

Data Of Salivary Gland Adenoid Cystic And Muko-Epidermoid Carcinoma Patients

Tükürük Bezi Adenoid Kistik Ve Muko-Epidermoid Kanseri Hastalarımızın Verileri

Fatih Demircioğlu¹, Beyhan Ceylaner Bıçakçı²

¹S.B.Ü. Dr. Alpaslan Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

²S.B.Ü. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 17.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.24008

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Tükürük bezi tümörleri, baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %3-5'ini oluşturan, farklı histolojik tiplere sahip heterojen bir kanser türüdür. Bu heterojenite ve görülme sıklıkları nedeni ile malign tükürük bezi tümörleri hakkında geniş serilerde araştırma makalesi bulunmamaktadır. Bu nedenle literatüre katkı sağlamak amacı ile Mukoepidermoid Karsinom (MEK) ve Adenoid Kistik Karsinom (AKK) tanımlı hastalarımızın verileri çalışmada paylaşılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Temmuz 2007- Aralık 2018 tarihleri arasında tükürük bezi MEK ve AKK tanımları ile takip ve tedavileri yapılan 37 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların patolojik tanımları, tümör lokalizasyonları, uygulanan tedaviler, lokal nüks varlığı, uzak metastaz varlığı ve sağ kalım süreleri retrospektif olarak değerlendirilerek ortalama veriler incelendi.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların 14'ü MEK, 23'ü AKK idi. Ortalama yaş 50,15'di. AKK'lı hastaların yaş ortalaması daha fazlaydı (52,77 - 45,84). Tüm hastaların 16'sı parotis, 8'i submandibuler, 13'ü ise sublingual ve minör tükürük bezleri yerleşimliydi. MEK'li %14,3, AKK'lı %13 hastada lokal nüks izlenirken, MEK'da %7,1, AKK'da %34,8 uzak metastaz saptandı. MEK'li hastalarda ortalama sağ kalım süresi 71,2 ay olarak hesaplanırken bu süre AKK'da 56,4 aydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, genel olarak güncel literatür ile uyumlu bulunmuştur. Nadir görülen bu hastalık grubunda literatür verilerine katkı sağlandığı düşünülmektedir. Takip ve tedavi standardizasyonu amacı ile çok merkezli randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tükürük bezi, Mukoepidermoid Kanseri, Adenoid kistik kanser, Radyoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Salivary gland tumors are a heterogeneous type of cancer with different histological types, accounting for approximately 3-5% of head and neck cancers. Due to this heterogeneity and its incidence, there are no research articles about malignant salivary gland tumors in large series. Therefore, in order to contribute to the literature, the data of our patients with Mucoepidermoid Carcinoma (MEC) and Adenoid Cystic Carcinoma (ACC) were shared in the study.

METHODS: Thirty-seven patients with salivary gland MEC and ACC between July 2007 and December 2018 were included in the study. Pathological diagnoses, tumor localizations, treatments, presence of local recurrence and distant metastasis and survival were evaluated retrospectively and mean data were analyzed.

RESULTS: Of the patients included in the study, 14 were MEC and 23 were ACC. The mean age was 50.15. The mean age of patients with ACC was higher (52.77 - 45.84). Tumor localization of all patients; 16 were parotid, 8 were submandibular, 13 were sublingual and minor salivary glands. Local recurrence was observed in 14.3% of MEC and 13% of ACC patients. Distant metastasis were seen in 7.1% of MEC and 34.8% of ACC patients. The mean survival time was 71.2 months in patients with MEC, and 56.4 months in ACC.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The data we obtained in our study were generally consistent with the current literature. It is thought to contribute to the literature data in this rare group of diseases. Multicentre randomized clinical trials are needed for follow-up and treatment standardization.

Keywords: Salivary gland, Mucoepidermoid carcinoma, Adenoid cystic carcinoma, Radiotherapy

GİRİŞ

Tükürük bezi tümörleri, baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %3-5'ini oluşturan, farklı histolojik tiplere sahip heterojen bir kanser türüdür (1,2). Çoğu benign histolojide olmakla birlikte en sık görülen malign histolojiler Mukoepidermoid Karsinom (MEK) ve Adenoid Kistik Karsinom (AKK)'dur (3,4). Tüm tükürük bezi tümörlerinin yaklaşık %14'ü MEK, %12'si AKK'dır (5,6).

Tükürük bezi tümörlü hastalarda ana semptom bölgesel şişliktir (7). Lokalize ve rezektabl tümörlerde, cerrahi ve sonrasında gerekli hastalara radyoterapi, ana tedavi yöntemidir (8).

Bu heterojenite ve görülme sıklıkları nedeni ile malign tükürük bezi tümörleri hakkında geniş serilerde araştırma makalesi bulunmamaktadır. Bu doğrultuda literatüre katkı sağlamak amacı ile çalışmamızda, en sık malign tükürük bezi tümörleri olan MEK ve AKK hastalarımızın verileri ve tedavi sonuçları paylaşılmıştır (9,10).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, kliniğimizde Temmuz 2007- Aralık 2018 tarihleri arasında tükürük bezi MEK ve AKK tanıları ile takip ve tedavileri yapılan 37 hasta dahil edildi. Hastaların 14'ü MEK, 23'ü AKK'du. 21 hasta kadın, 16 hasta erkekti. Tüm hastaların yaş ortalamaları 50,15'di (16,3-82,1).

Hastaların patolojik tanıları, tümör lokalizasyonları, uygulanan tedaviler, lokal nüks varlığı, uzak metastaz varlığı ve sağ kalım süreleri retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiki değerlendirmede numerik değerler ve sağ kalım süreleri SPSS versiyon 15'de descriptive analiz yapılarak ortalama değer olarak sunuldu.

Retrospektif olarak yapılan çalışmamız için hastanemiz Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu (TUEK) onayı alınmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 14'ü MEK, 23'ü AKK idi. MEK tanılı hastaların 8'i kadın, 6'sı erkek; AKK tanılı hastaların 13'ü kadın 10'u erkekti. AKK'lı hastaların yaş ortalaması

(52,77) MEK tanılı hastalardan (45,84) daha fazlaydı.

Tümör yerleşim yerleri değerlendirildiğinde tüm hastaların 16'sı parotis, 8'i submandibuler, 13'ü ise sublingual ve minör tükürük bezleri yerleşimliydi. Tanılara göre tümör yerleşim yerleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Histopatolojik tanılara göre tümör yerleşim yerleri.

	Parotis	Submandibuler	Sublingual	Minör
Mukoepidermoid Karsinom	10 (%71,4)	0	0	4 (%28,6)
Adenoid Kistik Karsinom	6 (%26,1)	8 (%34,8)	5 (%21,7)	4 (%17,4)

Hastaların 20'sine adjuvan radyoterapi (RT) uygulanırken 17 hastaya RT uygulanmadı. MEK tanılı 14 hastanın 5'ine (%35,7), AKK tanılı 23 hastanın 15'ine (%65,2) RT uygulandı. Radyoterapi almayan 5 hastanın metastatik hastalığı olduğu için adjuvan tedavi endikasyonu konulmadı. Cerrahi uygulamaları açısından bakıldığında hastaların 20'sine (%54,1) total parotidektomi uygulanırken 17'sine (%45,9) parsiyel parotidektomi uygulanmıştır.

Lokal nüks ve uzak metastaz değerlendirilmesinde; MEK'li 2 hastada (%14,3), AKK'lı 3 hastada (%13) lokal nüks izlenirken, MEK'li 1 hastada (%7,1), AKK'lı 8 hastada (%34,8) uzak metastaz saptandı.

Çalışma dahilindeki tüm hastaların ortalama sağ kalım süreleri 62 ay (4-149) olarak hesaplandı. MEK'li hastalarda bu süre 71,2 ay (4-149) idi. AKK'lı hastalarda MEK'li hastalara göre daha düşük sağ kalım oranları saptandı. AKK'da ortalama sağ kalım süresi 56,4 ay (5-141) şeklinde bulundu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda tükürük bezinin en sık malign tümörleri olan MEK ve AKK verilerimiz incelenmiştir ve nadir görülen ve histolojik olarak çok heterojen olan bu grup hastalıkta ulusal anlamda veri bankasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür (9,10). Tükürük bezi tümörleri genel olarak kadın hastalarda daha sık izlenmektedir. Malign tükürük bezi tümörlerinde de bu oran benzerdir (11,12). Fakat ülkemizde yayınlanmış bazı makalelerde

tükürük bezi tümörlerinin erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü gösterilmiştir (13,14). Bizim verilerimizde tüm hasta grubunun yaklaşık %57'si kadındır. Hastalar histolojik olarak ayrıldıklarında da benzer oranlar elde edilmiştir. Bu oranların uluslararası verilerle uyumlu olduğu saptanmıştır.

Tümör yerleşim yerleri değerlendirildiğinde genel olarak en sık, en büyük tükürük bezi olan parotis bezinde tümöral oluşum izlenmektedir (15). Bu oranlar histolojik olarak MEC ve AKK ayrımı yapıldığında farklılık göstermektedir. MEC daha çok parotis bezinde izlenirken AKK en sık submandibuler ve minör tükürük bezlerinde görülmektedir (16,17). Çalışmamızda da MEK'lu 14 hastanın 10'unda parotis yerleşimi, kalan 4 hastada minör tükürük bezi yerleşimi gözlenmiştir. AKK'da ise daha heterojen bir dağılım vardır. 8 hastada submandibuler bez, 6 hastada parotis bezi, 5 hastada sublingual bez ve 4 hastada minör tükürük bezi yerleşimi saptanmıştır.

Malign tükürük bezi tümörleri tedavisinin ana modaliteleri cerrahi ve sonrasında lokal nüks açısından yüksek riskli hastalarda ve özellikle AKK histolojisinde adjuvan postoperatif radyoterapidir (18-20). Literatürümüzdeki hasta serilerinde de adjuvan RT hastaların yarısından fazlasına uygulanmıştır. AKK histolojisinde bu oran %65,2'dir. Tümör histolojilerine baktığımızda çalışmamızda AKK'lu hastalar daha fazladır. Bunun nedeninin, çalışmanın radyasyon onkolojisinde takipli hastalar üzerinde yapılmış olduğu düşünülmektedir. Ayrıca ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda da malign tümörler içinde AKK histolojisinin daha sık izlendiği çalışmalar bulunmaktadır (21).

Lokal nüks ve uzak metastaz açısından malign tükürük bezi tümörlerinin değerlendirildiği çalışmalarda ve derlemelerde MEK'da daha çok lokal nüks izlenirken AKK'da yüksek uzak metastaz oranları saptanmıştır (15,16,18,20). Çalışmamızda da güncel bilgilere benzer şekilde AKK tanılı 8 hastada (%34,8) uzak metastaz gözlenmiştir. MEK'da ise 1 hastada uzak metastaz olup bu oran %7,1'dir.

Çalışmamızda MEK'da AKK'a göre daha yüksek oranda sağ kalım verileri elde edilmiştir. Veriler mevcut literatür ile uyumludur. Bu fark, AKK'da daha yüksek

oranda uzak metastaz oranlarının olması ile ilişkilidir (22).

Çalışmamızın eksik yönleri, hastaların retrospektif değerlendirilmesi ve evreleme kriterleri ve uygulanan cerrahi yöntemlere göre ayrıntılı sağ kalım analizlerinin yapılmamış olmasıdır.

Nadir görülen bir tümör grubu olan tükürük bezi MEK ve AKK tanısıyla takip edilen hastalarımızın değerlendirildiği bu çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, genel olarak güncel literatür ile uyumlu bulunmuştur. Hastaların daha etkin kategorize edilebilmesi ve tedavi standardizasyonun daha iyi yapılabilmesi amacı ile çok merkezli, daha fazla hasta sayısı ile ve tüm prognostik faktörlerin dahil edildiği, ayrıntılı sağ kalım analizlerinin yapıldığı randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer* 2005;114:806-16.
2. Boukheris H, Curtis RE, Land CE, et al: Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the WHO classification, 1992 to 2006: A population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 2899-906.
3. Sentani K, Ogawa I, Ozasa K, Sadakane A, Utada M, Tsuya T. Characteristics of 5015 Salivary Gland Neoplasms Registered in the Hiroshima Tumor Tissue Registry over a Period of 39 Years. *J Clin Med*. 2019;8:566.
4. Ito FA, Ito K, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 496 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2005;34:533-6.
5. Fitzpatrick PJ, Theriault C. Malignant salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1743-7.
6. Alper M., Patıroğlu T.E., Belenli O. Tükürük Bezi Tümörleri: 142 Olgunun Histopatolojik Tipi, Yerleşim Yeri, Yaş ve Cinsiyet Dağılımı Analizi. *Turkjp*. 2001;17(1-2):18-20.
7. Przewozny T, Stankiewicz C. Neoplasms of the parotid gland in northern Poland, 1991-2000: an epidemiologic study. *Eur Arch Otorhinolaringol* 2004;261:369-75.
8. Sood S, McGurk M, Vaz F. Management of salivary gland tumours: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130:142-9.
9. Zaman S, Majid S, Chughtai O, Hussain M, Nasir M. Salivary gland tumours: a review of 91 cases. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(3):361-3.
10. Trenkić Božinović M, Krasić D, Katić V, Krstić M. A retrospective review of 139 major and minor

- salivary gland tumors. *Med Glas (Zenica)*. 2015;12(1):73-8.
11. Guintinas-Lichius O, Klussmann JP, Wittekindt C, Stennert E. Parotidectomy for benign parotid disease at a university teaching hospital: outcome of 963 operations. *Laryngoscope* 2006;116:534-40.
 12. Galdirs TM, Kappler M, Reich W, Eckert AW. Current aspects of salivary gland tumors - a systematic review of the literature. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2019;8:Doc12. doi: 10.3205/iprs000138. eCollection 2019.
 13. Topak M, Çelebi Ş, Develioğlu ON, ve ark. Parotis kitlelerinde tanı ve tedavi sonuçlarımız. *Selçuk Tıp Derg* 2013;29:64-67.
 14. Akın İ, Günen A, Gürzumar A, et al. Parotis tümörlerine tedavi yaklaşımımız. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi* 1994;2:38-42.
 15. Reinheimer A, Vieira DS, Cordeiro MM, Rivero ER. Retrospective study of 124 cases of salivary gland tumors and literature review. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(11):e1025-e1032. doi: 10.4317/jced.55685. eCollection 2019 Nov.
 16. Dubergé T, Bénézery K, Resbeut M, et al. [Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective series of 169 cases]. *Cancer Radiother*. 2012;16(4):247-56. doi: 10.1016/j.canrad.2012.02.003. Epub 2012 May 29.
 17. Yan K, Yesensky J, Hasina R, Agrawal N. Genomics of mucoepidermoid and adenoid cystic carcinomas. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(1):56-61. doi: 10.1002/lio2.139. eCollection Feb.
 18. Son E, Panwar A, Mosher C.H, Lydiatt D. Cancers of the Major Salivary Gland. *Journal of Oncology Practice*. 2018;14:2. DOI: https://doi.org/10.1200/JOP.2017.026856
 19. Garg M, Tudor-Green B, Bisase B. Current thinking in the management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2019;57(8):716-21. doi: 10.1016/j.bjoms.2019.07.021. Epub 2019 Aug 14.
 20. David B. Shultz D.B, Zeidan Y.H, Murphy J.D, et al. Radiotherapy for adenoid cystic carcinomas of the head and neck: clinical outcomes and patterns of failure. *Journal of Radiation Oncology*. 2014;33:49-56.
 21. Özbay M, Şengül E, Topçu İ. Parotis Kitlelerinde Tanı ve Cerrahi Tedavi Sonuçları. *Dicle Medical Journal*. 2016;43(2):315-8. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2016.02.0688
 22. Martins-Andrade B, Dos Santos Costa SF, Sant'ana MSP, et al. Prognostic importance of the lymphovascular invasion in head and neck adeno idcystic carcinoma:A systematic review and meta analysis. *Oral Oncol*. 2019;93:52-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.014. Epub 2019 Apr 24.

Retrospective Evaluation of the Last 10 Years Development of Particle (Proton, Carbon) Radiotherapy Centers

Parçacık (Proton, Karbon) Radyoterapi Merkezlerinin Son 10 yıllık Gelişiminin Retrospektif Değerlendirmesi

Fatih Gökse

S.B.Ü. Dr. A. Yurtaslan Ankara Onkoloji E.A.H. Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 20.03.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.57704

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Parçacık tedavisinin dünyada yaygınlığı, gelişimi, kapasitesi ve gelecekteki durumu ile tedavi edilen hasta ve parçacık tedavi merkez sayılarının son 10 yıllık dönemde değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca çalışmamızda kanser tedavisinde en son teknoloji ve güncel yöntemler uygulanan ülkemizde şu anda bulunmayan parçacık radyoterapi sistemlerin kurulumu, planlanması ve ihtiyacın belirlenmesine katkı sağlanması da amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada, dünya genelinde parçacık radyoterapi sistemlerini kullanan merkezlerin; kurulum tarihleri, tedavi oda sayıları, kurulum süreci, planlama aşaması ve tedavi edilen hasta sayılarına yönelik bilgilerine ulaşıldı. Bu merkezlerin 2010 – 2020 yılları arasındaki verileri merkez, tedavi oda sayısı ve tedavi edilen hasta sayıları ve yıl bazlı oranları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Dünyada parçacık tedavi sistemine sahip 2010 yılında 9 ülke varken 2020 yılında bu rakam 19 ülkeye çıkmıştır. İnşaatı devam eden parçacık radyoterapi merkezleri ile birlikte 25 ülkeye, karbon radyoterapi sisteminde 8 ülkeye çıkacağı görülmektedir.

Tedavi merkez sayıları yönünden baktığımızda 2010 yılında toplamda 31 merkez olup bunun; 26 tanesi proton, 3 tanesi karbon ve 2 tanesi proton+karbon iken 2020 yılında bu rakamlar toplamda 96 merkeze çıkmış olup bunun da 83 tanesi proton, 7 tanesi karbon ve 6 tanesi proton+ karbon tedavi merkezidir. Planlama aşamasındaki merkezleri de dikkate aldığımızda toplamda 161 merkeze çıkacaktır.

Parçacık radyoterapisi ile tedavi olan hasta sayıları 2010 yılında 76.266 iken 2018 yılında bu rakam 221.528'lere ulaşmıştır. Tedavi odası başı yıllık tedavi edilen yeni hasta sayıları protonda 86-197 yeni hasta/yıl aralığında olup karbon tedavisinde 28-211 yeni hasta/yıl aralığındadır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Özellikle sağlık sektöründeki gelişmeler sayesinde ülkemiz bölgemizin referans hastaneleri ve merkezleri konumuna gelmiştir. Dünyadaki durum ve ülkemizin içinde bulunduğu durum düşünüldüğünde bu özelliğimizin devam edebilmesi için ülkemizin proton tedavisi yanı sıra karbon tedavisine de geçmesi gerektiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Parçacık Tedavisi, Parçacık Radyoterapisi, Karbon, Proton

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to evaluate the extent, development, capacity and future status of the particle treatment in the world and the change in the number of patients and particle treatment centers treated in the last 10 years. In addition, in our study, it is aimed to contribute to the establishment, planning and determination of the need for particle radiotherapy systems that are not currently available in our country where the latest technology and current methods in cancer treatment are applied.

METHODS: In the study, the centers using particle radiotherapy systems worldwide; information on the dates of installation, number of treatment rooms, installation process, planning stage and number of patients treated were reached. The data of these centers between 2010 and 2020 were evaluated retrospectively based on the center, number of treatment rooms and number of patients treated, rates.

RESULTS: While there were 9 countries in the world with a particle treatment system in 2010, this figure increased to 19 countries in 2020. When particle radiotherapy centers are included, the number of centers will increase to 25 countries, while carbon radiotherapy systems will increase to 8 countries. When we look at the

number of treatment centers in 2010, there are 31 centers in total; 26 of them are protons, 3 of them are carbon and 2 of them are proton+ carbon. In 2020, these numbers have increased to 96 centers, of which 83 are proton, 7 are carbon and 6 are proton+ carbon treatment centers. When we consider the centers in the planning stage, it will increase to 161 centers in total. While the number of patients treated with particle radiotherapy was 76,266 in 2010, this figure reached 221,528 in 2018. The number of new patients treated annually per treatment room is in the range of 86-197 new patients/years in Proton and in the range of 28-211 new patients/years in carbon therapy.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Thanks to the developments in the health sector, our country has become the reference hospitals and centers of our region. Considering the situation in the world and the situation our country is in, it is seen that in order for this feature to continue, our country should switch to carbon therapy in addition to proton therapy.

Keywords: Particle Therapy, Particle Radiotherapy, Carbon, Proton

GİRİŞ ve AMAÇ

Kanser, maddi ve manevi yönden uzun süreli mücadele gerektiren tüm toplumlarda ciddi bir sağlık sorunudur. Dünya çapında 2018'de 18.1 milyon insana kanser tanısı kondu ve 9.6 milyon hasta kanserden öldü. Öngörülen küresel yük 2040'a kadar yaklaşık 29-37 milyon yeni kanser vakası ile iki katına çıkacak ve bu artışın üçte ikisinden fazlasının kaynakları az ya da orta gelir düzeyine sahip ülkelerde olması beklenmektedir. 2018'de 30 ila 69 yaş arasındaki 15 milyon ölümden ("erken ölüm") 4,5 milyonu kansere bağlı gelişmiştir. Yaşam beklentisi ve epidemiyolojik ve demografik geçişler nedeniyle önümüzdeki yıllarda yeni vaka ve ölümlerin sayısı artmaya devam edeceği öngörülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü, kanserden ölümlerin önlenmesinde uygun planlama ve uygulama ile düşük gelirli ülkelerde bile etkili ve uygun fiyatlı kanser yönetim sistemlerini kademeli olarak kurulmasını önermektedir. Parçacık tedavisine dayanan ileri kanser tedavisi teknikleri, bu çabada önemli bir rol oynaması beklenen tedavi araçları arasındadır.(1,2)

Kanserde tedavi seçeneği olarak parçacık (proton, karbon) radyoterapisindeki teknolojik gelişmeler oldukça heyecan verici olmakla birlikte yeni bir tedavi yaklaşımı değildir. Tıp alanında tedavide kullanma fikri ilk olarak 1946'da fizikçi Robert R. Wilson tarafından önerilmiştir. 1930 yılında keşfedilmiş olan yüklü parçacıklar ile hastaları tedavi etmeye yönelik ilk girişimler 1950'lerde nükleer fizik araştırma tesislerinde başlanmıştır. Başlangıçta, klinik uygulamalar vücudun birkaç kısmı ile sınırlıydı. Çünkü hızlandırıcılar yeterince güçlü değildi. 1970'lerin sonlarında, yüksek hızlı bilgisayarlar, hızlandırıcı ve tedavi uygulama teknolojisindeki teknolojik gelişme,

görüntüleme ve planlama sistemlerindeki ilerlemeler parçacık (proton, karbon) radyoterapisini kanser tedavisinde tıbbi uygulamalar için daha uygun hale getirmiştir. Hastane tabanlı parçacık radyoterapisi ilk olarak 30 yıl önce Loma Linda Üniversitesi Tıp Merkezi'nde başlamıştır. Lineer akseleratörlerin (LINAC doğrusal hızlandırıcı) ürettiği **X-ışını (foton) ve elektron** tedavilerinden proton ve karbonun farkı doku içinde soğurulma özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Teknik olarak doku içinde belli bir derinlikte patlama şeklinde enerjisinin tamamını bıraktığı için bu seviyenin arkasında pratik olarak hiç doz bırakmadığından dokuda hasarda yapmaz. Bunun gibi özelliklerinden yararlanılarak kritik organları ileri derecede koruyarak, tümöre öldürücü dozlar vermeye imkan sağlamaktadır. (3,4,5)

Protonun başlıca fiziksel özelliği; "Bragg peak" sayesinde fotona göre bariz üstündür. Erişilmesi istenilen derinliğe gelinceye kadar fotona göre enerjisinin daha az bir kısmını normal dokularda bırakırken istenilen derinlikte yani tümörlü dokuda kalan enerjisinin tamamını boşaltır ve sıfırlanır. Bu derinlikten sonra enerjisini tümör içine bıraktığı için gereksiz çıkış dozu yoktur, normal dokularda ısınlanma olmaz, dolayısı ile sağlıklı dokulara verilecek olan hasar minimum seviyelerde kalmaktadır. Foton ise vücuda girişinden itibaren enerjisini boşaltarak ilerler, istenilen derinlikte ekstra bir enerji aktarımı olmaz ve tümörden sonra doz bırakmaya devam ederek vücuttan çıkar. Bundan dolayı parçacık tedavisinin fotona göre integral dozu 3 kat daha azdır. Protonun Relative Biyolojik Etkisi fotonlardan %10-15 kadar daha etkindir. Relative Biyolojik Etki fotonunda 1, protonda 1,1 ve karbondan ise derinliğe bağlı olarak 1,2 ile 3,2 arasında değişmektedir. Bu özellikleri ile tam bir ideal

Address for correspondence: T.C.Sağlık Bakanlığıdır. Abdurrahman Yurtaslanankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, Mehmet Akif Ersoy Mah.

Vatan Cad. No: 91 Yenimahalle /Ankara Posta Kodu: 06200

e-mail: fatihgoksel@gmail.com

Available at www.actaoncologicturcica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

ışın olmasa da fotona göre daha tercih edilecek bir ışın türüdür. Foton ile yapılan bazı tedavilerde kritik organların sınırlı dozlarından dolayı tümöre istenilen doz verilememektedir. Parçacık ile tedavide ise tümöre daha yüksek dozlar verilebilmektedir. (3,4,5,6,7,8,9)

Proton ile en çok tedavi edilen kanserlerin başında uveal melanom gelmektedir. Diğer tedavideki kullanım alanları; pediatrik kanserler, kraniyel yerleşimli tümörler (kondroblastom, kordoma), baş boyun kanserleri, beyin ve spinal kord, pelvis, paraaortik tümörler (seminom) omurga tümörleri, lenfomalar, prostat kanseri, sindirim sistemi kanserleri, meme kanseri, göz, ikinci seri ışınlamalar v.b. dir. Özellikle lenfoma gibi kesin iyileşme olasılığı çok yüksek olan hastalarda, radyoterapiye bağlı ikincil kanser olma olasılığı %30'a kadar çıkmaktadır. Genç yaşta görülen bu tür kanserlerin tedavisinde proton öncelikle tercih edilmesi önerilebilir. Protonun, fotona göre normal dokuya bıraktığı radyasyon dozunun daha düşük olması, sadece ikincil kanser riskini azaltmamakta, radyoterapiye bağlı akut ve kronik yan etkileri de azaltmaktadır. (3,5,6,10,11,12)

Proton tedavisinin kullanım alanında radyoterapi yapılan kanser türlerinin büyük çoğunluğu girmekle beraber öncelikle pediatrik tümörler yer almaktadır. Çocuklarda, yapılan radyoterapi sonucu oluşabilecek ikincil kanserleri en aza indirmek için tüm vücudun aldığı integral dozu minimumda tutmak temel prensip olup bunu en iyi şekilde proton tedavisi sağlamaktadır. Proton tedavisinin pediatrik tümörlerdeki en önemli başarısı, çocuklarda uzun süreli radyoterapiye bağlı oluşabilecek kalıcı zararlı etkilerde önemli bir düşüşe yol açma olanağı ve ikincil tümör gelişiminde azalma dahil sunarak, tedaviye bağlı morbiditeyi iyileştirmesidir. Böylece çocuklarda radyasyonun uzun dönemdeki olası yan etkileri ve radyasyona bağlı morbiditeyi azalacağından, pediatrik tümörlerin tedavilerinde parçacık radyoterapisinin rolü giderek artmaktadır. Tedavi başarı oranındaki bu önemli artış çok ümit vericidir ve gelecekte, çocukluk çağı tümörlerinde foton tedavilerinin yerini proton tedavilerine bırakması sonucunu doğurabilir. (5,11,12,13)

Parçacık radyoterapisinin avantajları (5,6,7,8,11,13,14):

- Fotonlardan biyolojik olarak daha etkilidir ve bu nedenle tedaviye cevap şansını artırabilir. Ek olarak, geleneksel radyoterapiye cevap vermeyen dirençli tümörleri etkili bir şekilde tedavi edilebilir.
- Vücudun derinliklerinde bulunan tümörlere rahatlıkla ulaşabilir. Yüklü parçacıklar (iyonlar) ışık hızının dörtte birinden fazlasına hızlandırılır ve tümör dokusuna hedeflenir. Hız ve enerjiye bağlı olarak, yüklü parçacıklar doku içinde 30 santimetreye kadar ulaşabilir. Bununla birlikte, fotonlar, daha derin bir tümöre giderken enerjilerinin büyük bir kısmını çevre dokulara bırakmaktadır ve dokunun 3 cm derinliğine kadar daha etkilidirler.
- Yıkıcı etkiler özellikle ağır iyonlarda güçlüdür. Bu etki kordomalar ve kondrosarkomlar gibi bazı kanserlerde etkili bir tedavi etme şansı verir.
- İyonlar, tümöre daha kesin bir şekilde ulaşarak, yıkıcı enerjisini daha doğru bir şekilde serbest bırakır - bunu çevreleyen sağlıklı doku korunur ve daha az yan etki gelişir. Bu durum özellikle kafa tabanı, optik sinir veya bağırsak gibi hayati dokulara yakın tümörler için önemlidir.
- Proton tedavisi özellikle çocuklarda tercih edilir, çünkü geleneksel tedavilere göre daha fazla çevredeki sağlıklı doku korur ve daha az geç yan etki beklenir. Böylece çocuklarda büyüme-gelişme plakları daha fazla korunur ve ikincil kanser gelişimini azaltır.

Dünyada proton ve karbon harici diğer parçacıklarda tedavi amaçlı kullanılmıştır. Ancak en uygun olduğu düşünülen proton ve karbon üzerinde yoğunlaşmıştır. Çalışmamızda Türkiye için tamamen yeni olan ve dünyada sınırlı sayıda merkezde çalışmakta olan bu teknolojinin dünyada yaygınlığı, gelişimi, kapasitesi ve gelecekteki durumu ile hasta tedavi sayılarının son 10 yıllık dönemde değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda ayrıca kanser tedavisinde en son teknoloji ve güncel yöntemler uygulanan ülkemizde şu anda bulunmayan parçacık radyoterapi sistemlerin kurulumu, planlanması ve ihtiyacın belirlenmesine katkı sağlanması da amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada, dünya genelinde parçacık (proton, karbon) radyoterapisi sistemlerini kullanan merkezler ile iletişim, yayınlanan

literatürlerin takibi, kongreler sırasında ilgili merkezlerle veri paylaşımı ve elektronik veri tabanlarının taranması gibi yöntemlerden faydalanarak merkezlerin; kurulum tarihleri, tedavi oda sayıları, tedavi teknolojisi, kurulum süreci, planlama aşaması ve tedavi edilen hasta sayılarına yönelik bilgilerine ulaşıldı. Bu merkezlerin 2010 – 2020 yılları arasındaki verileri merkez, tedavi oda sayısı ve tedavi edilen hasta sayıları, oranları yıl bazlı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. (2,5,14,15)

2010-2020 yılları arasını kapsayan toplam 10 yıllık veri Microsoft Excel, 2016 version (Microsoft Co., Menlo Park, California) yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

Dünyada parçacık radyoterapi sistemine sahip 2010 yılında 9 ülke varken 2020 yılında 19 ülkeye çıkmıştır. Karbon radyoterapi sistemine sahip 2010 yılında 2 ülke varken bu rakam 2020 yılında 5 ülkeye çıkmıştır. İnşaatı devam eden parçacık (proton, karbon) radyoterapi merkezlerinin de 2 ila 5 yıl içinde açılacağını düşünüldüğünde ilerleyen dönemde bu rakamların toplamda 25 ülkeye, karbon radyoterapi sisteminde 8 ülkeye çıkacağı görülmektedir. Planlama aşamasındaki merkezleri de değerlendirmeye aldığımızda (aktif+ inşaatı devam eden+ planlama aşamasında) toplamda 29 ülkeye, karbon radyoterapi sisteminin de 9 ülkeye çıkacağı görülmektedir. Ülke sayılarındaki yıl bazlı değişiklik tablo.1 de verilmiştir. ABD'de aktif çalışan 34, yapım aşamasında 6 ve planlama aşamasında 6 parçacık radyoterapi merkezi ile dünyada en çok merkeze sahip ülkedir. İkinci sıradaki Japonya'nın aktif 34,

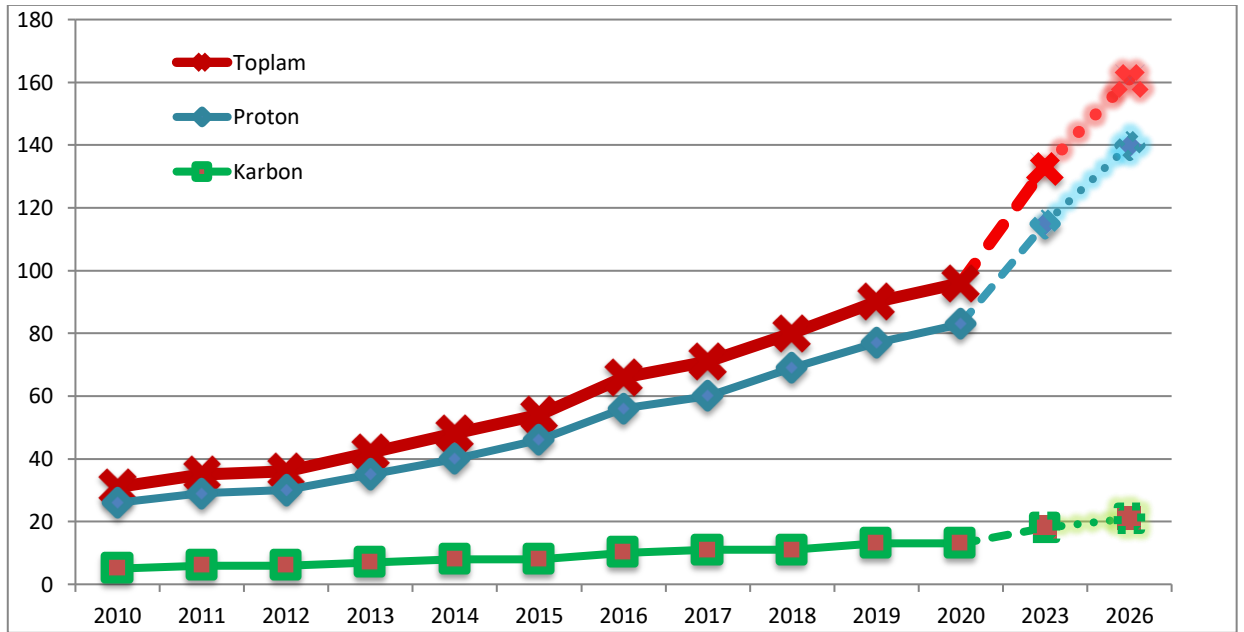
yapım aşamasında 6 ve planlama aşamasında 6 parçacık radyoterapi merkezi vardır. Üçüncü sırada Almanya'nın 8 aktif parçacık radyoterapi merkezi vardır. Ülkelerin aktif, yapım aşaması ve planlama aşamasındaki merkezleri tablo-2'te gösterilmiştir. Resim 1'de aktif merkezler harita üzerinde gösterilmiştir (25).

Tedavi merkez sayıları yönünden baktığımızda 2010 yılında toplamda 31 merkez olup bunun; 26 tanesi proton, 3 tanesi karbon ve 2 tanesi proton+ karbon tedavisi merkezi iken 2020 yılında bu rakamlar toplamda 96 merkeze çıkmış olup bunun da 83 tanesi proton, 7 tanesi karbon ve 6 tanesi proton+ karbon tedavi merkezidir. İnşaatı devam eden merkezlerin de açılması ile bu rakamlar 2 ila 5 yıl içinde toplamda 133 merkeze çıkacak olup bunun; 115 tanesi proton, 11 tanesi karbon ve 7 tanesi proton+ karbon tedavi merkezi olacaktır. Planlama aşamasındaki merkezleri de dikkate aldığımızda (aktif + inşaatı devam eden + planlama aşamasında) toplamda 161 merkeze çıkacak olup bunun; 140 tanesi proton, 12 tanesi karbon ve 9 tanesi proton + karbon tedavi merkezidir. Aşağıda aktif, yapımı devam eden ve planlama aşamasında olan tedavi merkezlerin yıllara göre ve genel durumu tablo 1, 3 ve grafik 1'de gösterilmiştir.

Parçacık (proton, karbon) radyoterapisi ile tedavi olan hasta sayıları 2010 yılında 76.266 iken 2018 yılında bu rakam 221.528'lere ulaşmıştır. Karbon ile tedavi olan hasta sayısı 2010 yılında 5.582 iken 2018 yılında 27.905'lere ulaşmıştır. Yıllara göre tedavi edilen hastaların ayrıntılı dağılımları tablo 4, grafik 2 ve 3'te gösterilmiştir. Tedavi odası başı yıllık tedavi edilen yeni hasta sayıları protonda 86-197 yeni hasta/yıl aralığında olup karbon tedavisinde 28-211 yeni hasta/yıl aralığındadır. (Tablo 5)

Tablo 1. Aktif Parçacık (Proton, Karbon) Radyoterapi Merkezlerinin Sayısal Durumu

Merkez	Türü	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Çalışan Merkez Sayıları	Proton	26	29	30	35	40	46	56	60	69	77	83
	Karbon	3	3	3	4	5	4	5	5	5	7	7
	Proton + Karbon	2	3	3	3	3	4	5	6	6	6	6
	Toplam	31	35	36	42	48	54	66	71	80	90	96
Ülke Sayısı		13	13	15	16	15	15	16	17	18	19	19

**Resim 1. Dünyada Aktif Parçacık Radyoterapi Merkezleri****Grafik 1 Parçacık Radyoterapi Merkezlerinin Yıl Bazlı Dağılımı**

Tablo 2 Ülkelerin Parçacık Radyoterapi Merkezleri Yönünden Durumu

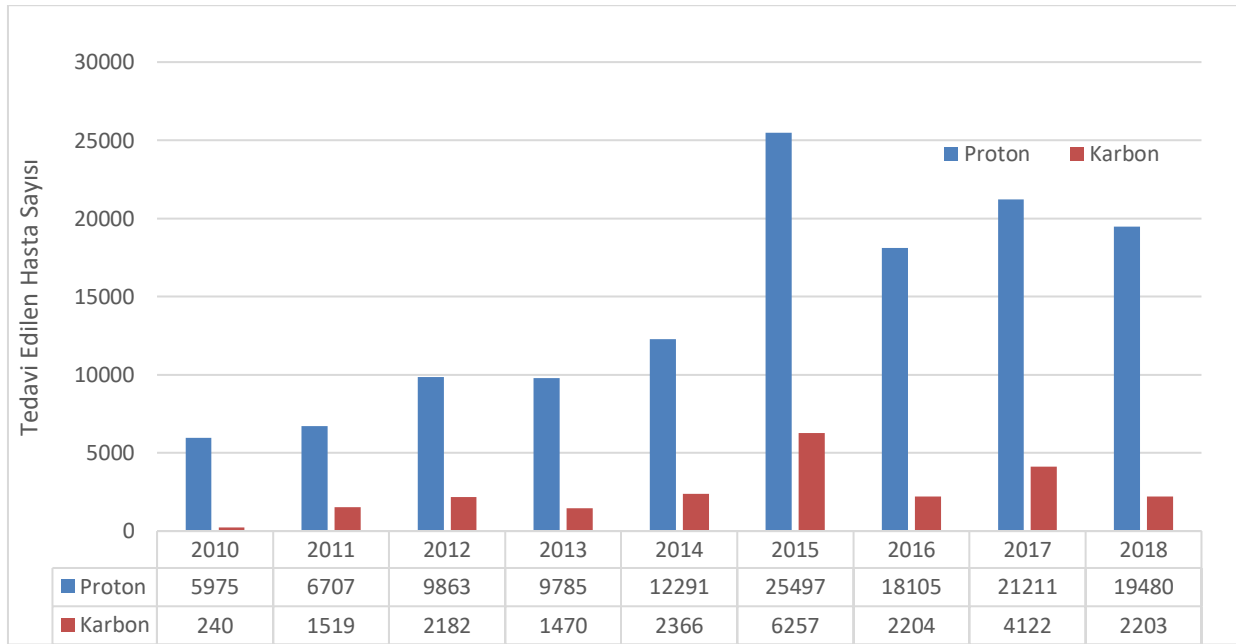
	Aktif	Yapımı devam ediyor	Planlama aşamasında
ABD	34	6	6
Japonya	22	4	
Almanya	8		
Rusya	5	1	1
İngiltere	4	2	
Çin	3	8	8
Fransa	3	1	
İtalya	3		2
Hollanda	3		
Güney Kore	2	1	1
Avusturya	1		
Çek Cumhuriyeti	1		
Danimarka	1		
Hindistan	1	2	1
Polonya	1		
İspanya	1	1	
İsveç	1		
İsviçre	1		2
Tayvan	1		1
Tayland		4	
Singapur		2	1
Suudi Arabistan		1	
Arjantin		1	
Belçika		1	1
Abu Dabi Emirliği		1	
Slovak Cumhuriyeti		1	
Norveç			2
Avustralya			1
Mısır			1

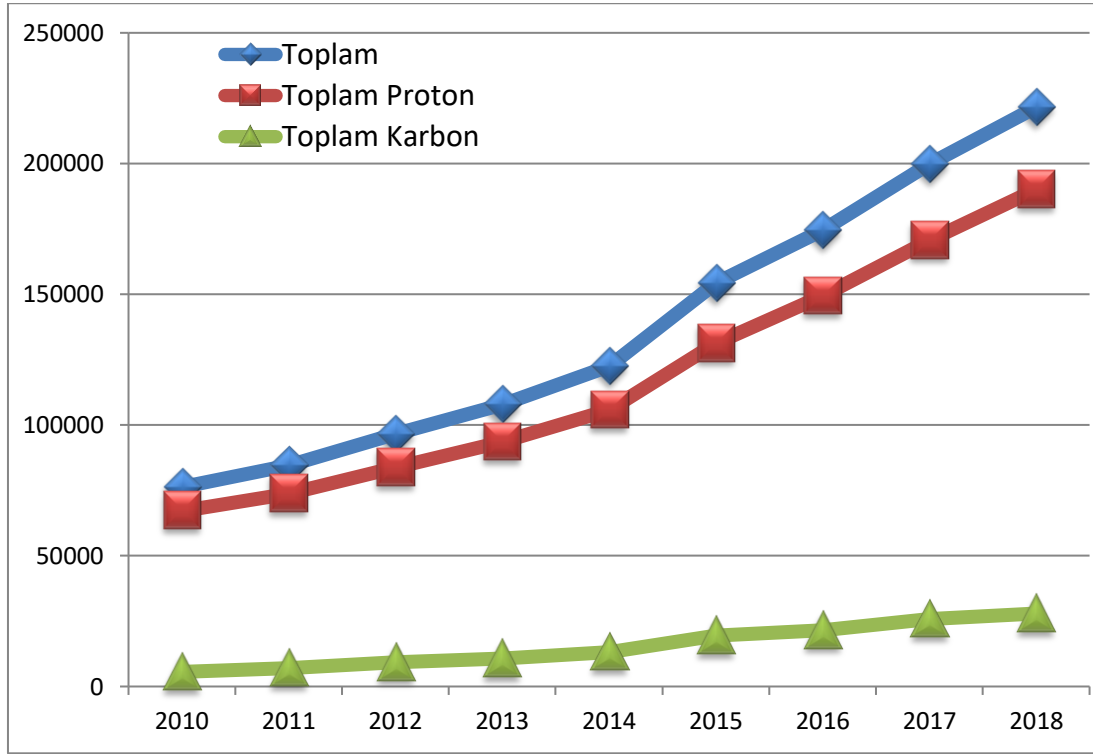
Tablo 3. Aktif, Yapım ve Planlama Aşamasındaki Parçacık (Proton, Karbon) Radyoterapi Merkezlerinin Sayısal Durumu

Türü	Aktif Merkezler	Yapım Aşamasındaki Merkezler	Yapımı Planlanan Merkezler	Toplam
Proton	83	32	25	140
Karbon	7	4	1	12
Proton + Karbon	6	1	2	9
Toplam	96	37	28	161

Tablo 4. Parçacık (proton, karbon) radyoterapisi ile tedavi olan hasta sayıları

Yıl	Karbon	Proton	Diğer	Toplam
2010	5582	67097	3587	76266
2011	7101	73804	3587	84492
2012	9283	83667	3587	96537
2013	10753	93452	3587	107792
2014	13119	105743	3587	122449
2015	19376	131240	3587	154203
2016	21580	149345	3587	174512
2017	25702	170556	3587	199845
2018	27905	190036	3587	221528

**Grafik 2 Parçacık Radyoterapisi ile Tedavi Edilen Hastaların Yıllara Göre Dağılımı**

**Grafik 3** Parçacık Radyoterapisi Uygulanan Hastaların Yıl Bazlı Dağılımı

Tablo 5. Tedavi Odası Başı Düşen Hasta Sayısı				
	Proton. oda sayısı	Ortalama hasta sayısı	Karbon oda Sayısı	Ortalama hasta sayısı
2010	69	86	6	28
2011	76	88	6	133
2012	80	122	6	177
2013	93	104	14	72
2014	109	112	14	103
2015	128	197	18	211
2016	147	122	19	72
2017	153	137	20	123
2018	175	110	20	61
Ortalama		135		122

TARTIŞMA

1930'li yıllardan bu yana bilinmesine karşın günlük kullanıma girmesindeki gecikme, teknolojilerin pahalı ve bakım masraflarının yüksek olması gibi nedenlerden dolayı gecikmiştir. Parçacık tedavisi bilinen fotonla tedaviye göre çok farklıdır ve üstünlükleri vardır. Proton tedavisi nispeten daha kolay olmasına karşın karbon tedavisi

oldukça zordur. Dünyada sadece 13 merkezde karbon tedavisi yapılması tedavi edilen hasta sayılarının protona göre daha az olması bunun bir göstergesidir.

Parçacık radyoterapisinin sorunu basit, yeni bir teknoloji olmamasıdır. Devasa bir teknolojidir, kompleks merkezlerin 200 milyon dolara mal olması, sadece hastaları tedavi etmekle kalmayıp, sağlık piyasalarını deforme

etme ve fonları diğer ihtiyaç alanlarından uzaklaştırma gücüne sahiptir. Parçacık tedavisinin kanser tedavisinde evrensel kullanımının bir engeli de, hızlandırıcı teknolojisinin siklotron veya sinklotron ekipmanının aşırı büyüklüğü ve maliyetidir. Hızlandırıcıların boyutlarının düşmesi maliyetlerin düşmesine olumlu katkı sağlayacaktır.

Pediyatrik hastalar için, radyasyona bağlı sekellerin azaltılması bilişsel ve endokrin fonksiyonlar üzerindeki olumsuz etkileri en aza indirir ve ikincil malignite de dahil olmak üzere uzun süreli toksisite riski azaltır. Ek olarak, ekonomik analizler proton tedavisini takiben benzer foton tedavilerine kıyasla uzun süreli sağlık harcamalarında anlamlı düşüşler gösterilmiştir (22,23).

Seçilen sisteme göre parçacık tedavi sistemlerinin kurulum süreleri değişmektedir. Kompakt proton sistemini kurmak firmadan firmaya göre değişmesine karşın 18-24 ay içinde kurulmaktadır. Klasik sistem dediğimiz tek hızlandırıcı ve çoklu oda sisteminin ise 36 aya yaklaşan kurulum süresi vardır. Karbon ve proton tedavi merkezi birlikte kurulması durumunda proton ile tedaviye başlama süresi için 36 ay karbonla tedaviye başlanması içinde ilave en az 12 ay daha gerekmektedir. Karbon henüz açık ve büyük hızlandırıcılarda hızlandırılabilir. Ancak küçük kapalı tip hızlandırıcılarda karbonu hızlandırma çalışmaları yapılmakta ve devam etmektedir. Bunun gerçekleşmesi ve uygulanabilir olması durumunda hem cihaz hem de inşaat maliyetleri düşecektir. Aynı zamanda daha ağır iyonların (Oksijen vb) hızlandırılmasına olanak sağlayarak bu tür iyonların tedavi yetenekleri keşfedilebilecektir. Bu yönde araştırmalar büyük merkezlerde devam etmekte ve planlanmaktadır. Bu gelişmelerde ilerleyen süreçte parçacık radyoterapisine ulaşılabilirliğini arttıracığından merkez sayısı artacaktır. (2,15, 16, 17, 20, 21)

Çalışmamızda da görüldüğü üzere 2010-2020 yılları arasında cihaz sayılarında hızlı bir artış görülmektedir. Yapım ve planlama aşamasındaki merkezleri de dikkate aldığımızda önümüzdeki 3-6 yılda cihaz sayılarının iki katına çıkacağı görülmektedir. Parçacık radyoterapisine sahip ülke sayısının 2010'da 9'a, 2020'de 19'a çıkmasıyla birlikte yapım ve planlama aşamasındaki merkezlerle

birlikte parçacık radyoterapisi ile ilgilenen ülke sayısının 25'e çıkması bu hızlı artışı desteklemektedir.

Proton ve karbonun üretilmesi, kontrolü ve yönlendirilmesi yüksek maliyetlidir, 24-36 ayı bulan uzun bir kurulum süresi vardır, teknolojik gelişmesi halen devam etmektedir. Bu dezavantajlarına rağmen fotondaki teknolojik gelişimi yakaladığı taktirde parçacık (proton ve karbon) tedavisi geleceğin radyoterapi modalitesi olarak görülmektedir.

Görüldüğü üzere parçacık tedavi sistemlerinde dünyada hızlı bir trend yaşanmaktadır. Bunun en önemli sebepleri maliyetlerin düşmesi ve teknolojide istenilen seviyelere yaklaşılmasıdır. Bugün parçacık tedavisine bakarsak, bir sonraki adımın karbon ve diğer iyonların geniş kullanımı olacağını görürüz.

Ülkemizin bulunduğu konum itibariyle gelişmekte olan sağlık turizmde düşünüldüğünde parçacık tedavi merkezlerinin efektif kullanılacağı ortadadır. 3 yıl süren kurulum süresinde sistem güncellemeleri çok rahatlıkla yapılabilir. Karar verme süreci oldukça önemlidir. Bugün karar verilmesiyle beraber ihale, inşaat, üretim, kurulum ve çalıştırma aşamaları için yaklaşık 3 yıl gibi bir süre geçtiği düşünüldüğünde karar verme aşamasında gecikmemesi gerekmektedir. Burada önemli olan planlanan sistemin güncellenebilir özellikte olması ve hasta alım aşamasında ve daha sonrasında en güncel özelliklerin kullanılabilmesinin sağlanmasıdır. (2,16,17)

2010 yılında 76.266 hasta tedavi edilmiş. 2020 yılında rakam 221.528'e yükselmiştir. Bu, öncelikle artan talebi karşılayabilmek için açılan merkezlerin daha fazla kullanılabilirliğinden kaynaklanmaktadır ve büyük olasılıkla gelecekte merkez başına hasta veriminde de bir artışla daha büyük bir büyüme oranına sahip olacaktır.

Bizim çalışmamızda tedavi odası başına proton için ortalama 135 (86-197) karbon için ortalama 122 (28-211) gibi çok düşük oranda yıllık yeni hasta tedavi edildiği görülmüştür. Bu verim düşüklüğünü sebeplerinin üretici firma, teknolojik, lojistik, operasyonel, yönetsel, bakım onarım, eğitim, hasta potansiyeli v.b gibi nedenlerin olup olmadığı konusunda daha detaylı araştırmalara ihtiyaç

vardır. Verimlilik arttıkça maliyetler daha da düşecektir.

Parçacık radyoterapisi için hasta kapasitesi her yıl ışınlanan tüm hastaların % 14-15'ini olarak öngörülmüştür. Avrupa'da yapılan bu yöndeki çalışmalarda da benzer oranlara ulaşılmıştır. Çok farklı tasarlanmış bu dört araştırma aynı genel sonuçlara (% 13-16) ulaşsa da hangi hasta alt gruplarının en fazla fayda sağlayacağı konusunda büyük farklılıklar vardır (24, 26). Yeni merkez planlamasında merkezin hasta kapasitesi, hasta potansiyelleri ve uygun endikasyonların dikkate alınması atıl kapasite oluşturulmaması açısından önemlidir.

Yaşlanan bir nüfus ve artan kanser yükü ile birlikte hastalara daha iyi sonuçlar sunmaya devam ederken, artan sağlık maliyetleri ileri teknolojik cihazların temininde zorluklar neden olabilecektir ve daha maliyetli parçacık tedavi sistemlerini daha çok etkileyecektir. Hastanelerde parçacık radyoterapisi kurmanın aşırı yüksek maliyeti olmasaydı lokalize tümörü olan çoğu hasta için en çok tercih edilen tedavi modalitesi olurdu. Parçacık radyoterapisinin teknolojisi bugün bir zamanlar olduğundan çok daha kompakttır ancak IGRT özellikleri ve diğer gerekli ekipmanlarla birleştirildiğinde, piyasadaki en kompakt sistemler bile birkaç yüz metrekairelik bir alanı kaplar. Çoğu hastane, proton terapisi için özel bir bina inşa etmek için finansal kaynaklara ve alana sahip değildir. Bu nedenle fotonun en son teknolojik sistemine benzer şekilde, tek bir oda için yaklaşık 5-10 milyon \$ maliyetlerde olması gelişmesinde büyük bir ivme kazandıracaktır.

Her ne kadar pediatrik ve kafatası tabanı endikasyonlarında parçacık radyoterapisi endikasyonları konusunda fikir birliği olsa da, çoğu yetişkin hasta için ve randomize klinik çalışmalar da dahil olmak üzere yüksek kaliteli klinik kanıtların eksikliği devam etmektedir. Bununla birlikte, harici eksternal foton-tabanlı stereotaktik ablatif radyoterapi ve yoğunluk ayarlı radyoterapinin (IMRT) ilk kullanımı ve yaygınlaştırılması süreçleri randomize klinik araştırmalar olmadan gerçekleşmiştir (18). Bununla birlikte ASTRO 2014 yayınlanmış verilere dayanarak, oküler melanomlar dahil göz tümörleri, kafa tabanı kordomaları ve kondrosarkomlar; geleneksel radyoterapi ile medulla spinalisin toleransının aşılabildiği omurga tümörleri ve

hipofraksiyasyon ile tedavi edilen HCC tümörlerinde öncelikle parçacık tedavisini önermektedir. Ayrıca baş ve boyun tümörleri, torasik tümörler, abdominal ve bazı pelvik tümörler gibi bir dizi başka bölge için parçacık radyoterapisinin kullanımını önermektedir (19). Karbon tedavilerinde hipofraksiyon ve hiperfraksiyon uygulamaları yapılabildiğinden hasta başı maliyetleri düşürecek daha fazla hastanın tedavi olmasına olanak sağlayacaktır.

2010'lı yıllarda proton ve karbon tedavi sistemlerinin istenilen teknolojik gelişmeleri sağlayamaması, maliyetlerin yüksek olması ve büyük inşaat alanlarına ihtiyaç duyulması gibi sebeplerden dolayı merkez sayısı ile tedavi edilen hasta sayısı uzun süre sınırlı kalmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılında hazırladığı "Türkiye'de Özellikli Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri" raporunda proton tedavisinde teknolojik gelişmenin tam olarak sağlanmadığı için erken olduğu ve 2012 yılında tekrar değerlendirmeye alınması gerektiği ifade edilmiştir. 2012 yılında yapılan yeni incelemeler ile teknoloji gelişmelerin istenilen seviyelere yaklaştığı 2015 yılı ve sonrası için yeterli düzeye ulaşacağı öngörüsü ile birkaç kapsamlı onkoloji merkezine (onkoloji alanında deneyimi ve alt yapısı olan merkezler) yönelik planlama önerisinde bulunulmuştur (16,17). Zamanla parçacık tedavi teknolojilerde dönüm notalarından biri olan ve parçacık tedavi endikasyonlarının sayısını arttıran ışın vermedeki gelişmiş teknoloji "pencil beam" özelliğinin kullanılmaya başlanması, fotonla çalışan radyoterapi cihazlarının IGRT (Image Guided Radiotherapy) özelliklerinin parçacık tedavi sistemlerine uyarlanmaya başlamasıyla talep artmaya başladı. İlerleyen yıllarda talebin artmasına bağlı olarak maliyetlerin bir nebze azalması ve teknolojideki gelişmelerin parçacık tedavi sistemlerine (süperiletken teknolojisine sahip daha küçük hızlandırıcı ve daha küçük gantry sistemleri) uygulamaya girmesi sayesinde bu sistemlere olan talepler daha fazla artmaya başlamıştır. Yine benzer sebeplerden dolayı hızlandırıcı maliyetlerinin düşmesi nedeniyle tek hızlandırıcı çoklu oda olarak kullanılan klasik sistemler yerine çok daha az maliyetli ve ulaşılabilirliği çok daha kolay olan tek hızlandırıcı ve tek odalı kompakt sistemler üretilmeye başlandı. Hem

maliyet hem de yer darlığına kolay çözüm getiren kompakt sistemler parçacık tedavi sistemlerinin dünya üzerindeki yayılımına büyük ivme kazandırmıştır. Grafik 1 de parçacık tedavi merkezlerinin artışında 2015 yılından sonra sıçrama olduğu görülmektedir. Ulusal planlama öngörüsünde olduğu gibi (16, 17) çalışmamızda da merkez sayılarında son bir iki yılda taleplerde iki kattan fazla artış olduğu görülmekte, bu hızlı artış yukarıdaki gelişmelerle uyumludur.

Gelecekte parçacık tedavisindeki ağır iyonların kullanımı, arc terapi, flash terapi, MR eşliğinde parçacık tedavisi ve siklotrona ağır parçacıkların hızlandırılması gibi teknolojilerin uygulanabilir hale gelmesiyle parçacık tedavisi radyoterapinin en önemli tedavi modalitesi haline geleceği öngörülebilir.

Parçacık radyoterapisi merkezleri yüksek düzeyde eğitilmiş personele ihtiyaç duyduğundan, bu kadar hızlı bir gelişim için anahtar unsur eğitimidir ve dikkate alınması önemlidir.

SONUÇ

Son yıllarda ülkemiz özellikle sağlık sektöründeki gelişmeler sayesinde ve üst düzey bilgi ve deneyime sahip olması nedeniyle bölgemizin referans merkezi konumuna gelmiştir. Ülkemiz bulunduğu coğrafyadan dolayı hasta turizmine uygun bir ülkedir. 2020 yılı itibarıyla, ülkemize kazandırılması planlanan parçacık tedavi merkezleri ile ilgili gelişme kaydedilememiştir. Çalışmamızdan anlaşıldığı üzere parçacık radyoterapisine sahip ülke sayısı 2010 yılında 9 iken önümüzdeki birkaç yıl içinde açılması planlanan merkezlerle birlikte bu sayı katlanarak 29 ülkeye çıkacağı öngörülmektedir. Yine merkez sayısı yönünden incelediğimizde 2010 yılında 31 merkez olmasına karşın yakın gelecekte bu sayının 161'lere kadar çıkacağı çalışmamız verilerinden öngörülmektedir. Bu artışın son birkaç yıl içinde belirgin bir şekilde katlanarak arttığı göz önünde bulundurulduğunda ülkemizin bu teknolojiye sahip olmasının elzem olduğu görülmektedir. Ülkemizin mevcut üst düzey konumunu devam ettirebilmesi sayılı ülkede bulunan parçacık tedavisine sahip olması gereklidir.

Ülkemizin sağlık alanındaki üst düzey konumunun devam ettirilmesi amacıyla

parçacık tedavisi ülkemize bir an önce kazandırılmalıdır. Proton tedavisi yanı sıra daha üstün özelliklere sahip (Radyobiyojik etkileri ve tedavi yanıtları) karbon tedavisine de geçmesi gerekliliği görülmektedir. Çünkü karbon iyon teknolojisi diğer ağır iyon parçacık terapilerine açık olduğundan dolayı karbon tedavi sisteminin ülkemizde olması önerilir. Karbon terapinin yapım aşamasının protona göre 2 kat daha uzun süre aldığı için proton ve karbon tedavi merkezinin yapımına eş zamanlı başlanılmalıdır. Yakın zamanda proton tedavisi ile parçacık tedavisine başlanmış olup ileriki zamanlarda karbon ve diğer ağır iyon tedavilerine geçiş yapılabilir.

Bu sistemlerin dünya genelinde çoğunlukla kanser alanında bilgi birikimi ve tecrübesi en üst düzey merkezlere kurulması eğilimindedir. Hasta potansiyeli, uygun endikasyon, ulaşım, multidisipliner ve multimodal tedavi yaklaşımını birlikte sağlayabildiği için öncelikle kapsamlı onkoloji merkezlerine kurulması önerilir. Öncelikle ülkemizde de onkoloji nosyonuna sahip üst düzey kanser bilgi birikimi ve tecrübesi olan kapsamlı onkoloji merkezi özelliklerine sahip Ankara ve İstanbul'da birer tane olmak üzere iki merkez ile tedavilere başlanması önerilir. Sonraki dönemde elde edilen tecrübe, teknolojiye gelişmeler, hasta sayısı ve endikasyonlar değerlendirilerek bu merkezlerin artırılması değerlendirilmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. World Health Organizationl. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. 2020.
2. Göksel F. Türkiye'de Onkoloji Hizmetleri. Koç Orhan, Güler h, Eğin ME. Özellikli Sağlık Hizmetleri ve Planlama. Ankara; Akademisyen Kitapevi; 2019:85-125
3. Lawrence Jh, Tobias Ca, Born Jl, Mccombs Rk, Roberts Je, Anger Ho, et al. Pituitary irradiation with highenergy proton beams: a preliminary report. Cancer Res 1958;18(2):121-34.
4. Wilson RR. Radiological use of fast protons. Radiology 1946;47:487-91
5. History of proton therapy. Available at: <https://www.mdananderson.org/patients-family/diagnosis-treatment/carecenters-clinics/proton-therapy-center/what-is-proton-therapy/history-of-proton-therapy.html>. Accessed 15 October 2017.

6. Dosanjh, Manjit, and Jacques Bernier, eds. *Advances in Particle Therapy: A Multidisciplinary Approach*. 107-1013 CRC Press, 2018.
7. Levin WP, Kooy H, Loeffler JS, DeLaney TF. Proton beam therapy. *Br J Cancer* 2005;93(8):849-54.
8. Jakel O. State of the art in hadron therapy. In: AIP Conference Proceedings, Oahu, Hawaii: 2007. (958), p. 70-7.
9. Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, et al. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer* 2016;16:234e249.
10. Khan FM. The physics of radiation therapy, proton beam therapy. 4th ed., Lippincott Williams and Wilkins 2010. p. 515-531.
11. Gottschalk B. Physics of proton interactions in matter. In: Paganetti H, editor. *Proton therapy physics*. USA: Taylor & Francis Inc.; Chapter 2, 2012. p. 20-57.
12. Weber DC, Trofimov AV, Delaney TF, Bortfeld T. A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(5):1596-606
13. Firat, Selim, and Sachin Jugal. "Proton Therapy in the Management of Pediatric Malignant Tumors." *International Journal of Hematology and Oncology* 28.4 (2009): 053-057
14. <https://www.heidelberg-university-hospital.com/diseases-treatments/cancer-and-tumor-diseases/proton-therapy-and-carbon-ion-therapy/> 2020
15. <https://www.ptcog.ch/index.php/> 2020
16. T.C. Sağlık Bakanlığı 03.01.2011 tarih ve 231 sayılı "Türkiye Onkoloji Hizmetleri Yeniden Yapılanma Programı 2010-2023"
17. Sağlık Bakanlığı "Türkiye'de Özellikli Planlama Gerektiren Sağlık Hizmetleri 2011-2023, ONKOLOJİ HİZMETLERİ", Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 836, Ankara 2011
18. Amos, R., et al. "Proton beam therapy—the challenges of delivering high-quality evidence of clinical benefit." *Clinical Oncology* 30.5 (2018): 280-284
19. Mohan, Radhe, and David Grosshans. "Proton therapy - Present and future." *Advanced drug delivery reviews* vol. 109 (2017): 26-44. doi:10.1016/j.addr.2016.11.006
20. https://iba-worldwide.com/sites/protontherapy/files/media_document/iba_pt_brochure_proteusplus_business_model_en.pdf 2020
21. <https://www.mevion.com/your-proton-therapy-center/building-proton-therapy-center> 2020
22. R. Mailhot Vega, "Cost effectiveness of proton versus photon radiation therapy with respect to the risk of growth hormone deficiency in children," *Cancer*, vol. 121, no. 10, pp. 1694-1702, 15 May 2015.
23. R. Mailhot Vega, "Cost-Effectiveness of Proton Therapy Compared to Photon Therapy in the Management of Pediatric Medulloblastoma" *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, vol. 87, no. 2, p. S5, 1 October 2015
24. Bengt Glimelius, Anders Ask, Göran Bjelkengren, Thomas Björk-Eriksson, Erik Blomquist, Bengt Johansson, Mikael Karlsson & Björn Zackrisson (2005) Number of patients potentially eligible for proton therapy, *Acta Oncologica*, 44:8, 836-849, DOI: 10.1080/02841860500361049
25. <https://dirac.iaea.org/Query/Map2?mapId=2>, 2020

Effect Of Hyponatremia On Muscle Mass And Interdialytic Weight Gain In Haemodialysis Patients

Hemodiyaliz Hastalarında Hiponatreminin Kas Kitlesine Ve İnterdiyalitik Kilo Alımına Etkisi

Kadir Gökhan Atılğan¹, Mehmet Deniz Aylı¹, Kübra Damla Ekenci², Fevzi Coşkun Sökmen³

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği Ankara/Türkiye

²Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü Ankara/Türkiye.

³Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği Ankara/Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 15.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.76148

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Diyaliz öncesi serum sodyum değeri ile malnutrisyon, kas kitlesi, kas fonksiyonu değerlendirme parametreleri ve interdialitik kilo alımı arasındaki ilişki değerlendirildi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kesitsel planlanan çalışmaya 150 hemodiyaliz hastası dahil edildi. Değerlendirmede: malnutrisyon inflamasyon skoru, el kavrama kuvveti, orta üst-kol çevresi, triseps cilt kalınlığı; orta üst-kol kas çevresi, biyoelektriksel impedans analizi (Yağ yüzdesi, yağsız vücut kitlesi, bazal metabolizma hızı, vücut kitle indeksi, toplam vücut suyu) bakıldı. Aylık bakılan diyaliz giriş SNa'nin altı aylık ortalaması alındı. Hastalar 136.84 mEq/L olan ortalama serum sodyum değerinin altında: Grup 1 ve üzerinde Grup 2'yi oluşturdu. Serum albumin, C reaktif protein ve diğer aylık rutin laboratuvar tetkikleri hasta dosyasından alındı. İnterdiyalitik kilo alımı: hastanın diyaliz öncesi kilosundan, diyaliz sonrası kilosu çıkarılarak hesaplandı.

BULGULAR: Yaş ve cinsiyet uyumlu iki grup arasındaki tek anlamlı fark interdialitik kilo alımıydı ($p < 0.001$). Analizde serum sodyum değeri ile interdialitik kilo alımı arasında anlamlı ilişki ($p < 0.001$) ve ters orantı vardı ($r = -0.311$, $p < 0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hemodiyaliz hastalarında giriş serum sodyum değeri ile inflamasyon, malnutrisyon, ve antropometrik ölçümlerimiz arasında ilişki bulunamadı. Hemodiyaliz giriş serum sodyum değeri ve interdialitik kilo alımı arasında negatif korelasyon vardır ve istatistiksel anlamlıdır.

Anahtar Kelimeler: Hemodiyaliz, hiponatremi, interdialitik kilo alımı, kas kitlesi.

ABSTRACT

INTRODUCTION: We evaluated the relationship between the pre-dialytic serum sodium value and malnutrition, the parameters of evaluating the muscular function, muscular mass or interdialytic weight gain.

METHODS: 150 haemodialysis patients were included in the study planned to be cross-sectional. In the evaluation; malnutrition-inflammation score, handgrip strength, mid arm circumference, triceps skinfold, mid arm muscle circumference, and bioelectrical-impedance analysis (fat percent, fat free mass, basal metabolism rate, body mass index, total body water) were considered and examined. The six-month average of the pre-dialytic serum sodium value, which is considered monthly, was taken. The patients under the average value of 136.84 mEq/L pre-dialytic serum sodium value were included in the Group 1 and those above it were included in the Group 2. Serum albumin, C-reactive protein and the other monthly routine laboratory examinations were taken from the patient's follow-up file. Interdialytic weight gain was calculated by extracting the patient's post-dialysis weight from the patient's pre-dialytic weight.

RESULTS: The only significant difference between the two groups concordant according to the age and sex was interdialytic weight gain ($p < 0.001$). In the analysis, there was a significant relationship ($p < 0.001$) and inverse correlation ($r = -0.311$, $p < 0.001$) between pre-dialytic serum sodium value and interdialytic weight gain.

DISCUSSION AND CONCLUSION: No relationship was found between the pre-dialytic serum sodium value of the haemodialysis patients and inflammation, malnutrition and anthropometric measurements. There was a negative correlation between the pre-dialytic serum sodium value and interdialytic weight gain, and it was statistically significant.

Keywords: Haemodialysis, hyponatremia, interdialytic weight gain, muscle mass

GİRİŞ

Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) malnutrisyonu “enerji, protein, vitamin ve mineral gibi besin eksikliğinin vücut kompozisyonu, fonksiyon veya klinik sonuç üzerinde ölçülebilir olumsuz etkilere neden olduğu bir durum” olarak tanımlamaktadır [1]. Malnutrisyon ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Diyaliz hastalarında malnutrisyon oranı genel popülasyona ve renal replasman tedavisi almayan kronik böbrek yetmezliği hastalarına göre oldukça yüksektir [2]. Malnutrisyondan korunma için pek çok değerlendirme ölçütü geliştirilmiş ve Uluslararası Renal Beslenme ve Metabolizma Derneği (ISRNM) kronik böbrek yetmezliğine bağlı malnutrisyonda altta yatan birden fazla nedenin olacağını belirtmiştir [3].

Kardiyovasküler nedenli ölümler ve göstergesi kabul edilen sol ventrikül kitle indeksi, karotis intima media kalınlığı gibi parametrelerle malnutrisyonun ilişkisi çalışmalarda raporlanmıştır [4, 5]. Kardiyovasküler nedenli ve tüm nedenli ölümler serum sodyum dengesizliği ile de gösterilmiştir [6]. Ayrıca hem malnutrisyonun hem de serum sodyum dengesizliğinin inflamatuvar süreçle ilişkili olduğu da gösterilmiştir [7].

Poulikakos ve arkadaşları hemodiyaliz (HD) öncesi düşük serum sodyum değerinin protein enerji kaybı seçilmiş parametreleri ve interdialitik kilo alımı (İDKA) ile ilişkili olduğunu belirtmektedir [8]. Bu platformlar ışığında HD hastalarında pre-diyaliz serum sodyum (SNa) değerinin düşük olması ile malnutrisyon parametreleri, biyoelektriksel impedans analizi ve İDKA arasında anlamlı bir ilişkinin olup olmadığını değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma kesitsel olarak dizayn edildi ve HD tedavi alan 150 hasta dahil edildi. Hiponatreminin sonuçlarını değerlendirebilmek adına hastalar iki grupta incelendi. HD giriş SNa değerinin tüm hastalar için ortalama değeri 136.84 mEq/L idi. SNa değeri $\leq$ 136.84 mEq/L olanlar Grup 1 (hiponatremik grup) ve SNa değeri $>$ 136.84 mEq/L olanlar Grup 2 (hiponatremik olmayan grup) hastaları kabul edildi. Çalışma için hastane klinik araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır (Karar tarihi:

10.09.2018 ve karar no: 54/16). Tüm ölçümler ve anketler için hastaların onamları alındı. Katılan hastalar 18 yaşından büyük, diyaliz etkinliğini değerlendirdiğimiz Kt/V değeri $>$ 1.4 olan ve en az bir yıldır haftada 3 seans, 4 saat HD tedavisi almaktadır. Katılımcılardan sadece dört hasta oligürikti. Diğer katılımcılar anürik hastalardı. Amputasyonu, bedensel veya zihinsel engeli olan, çalışma esnasında parenteral nutrisyon desteği alanlar, son bir ay içerisinde cerrahi ya da medikal tedavi amaçlı hastane yatışı olanlar, aktif enfeksiyonu veya romatizmal hastalığı, kanser tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Aylık rutin kan tahlili sonuçları, diyaliz giriş ve çıkış kan basınçları, diyaliz giriş ve çıkış kiloları, eşlik eden hastalıkları hasta dosyalarından kaydedildi. Kan basıncı değerleri HD giriş ve çıkış sistolik kan basıncı (SKB), HD giriş ve çıkış diyastolik kan basıncı (DKB) olarak milimetre civa (mmHg) cinsinden kaydedildi. İnterdialitik kilo alımı (İDKA): HD giriş kilosundan, HD çıkış kilosu çıkarılarak hesaplandı. Serum sodyum seviyesini belirlemede son altı aya ait diyaliz giriş sodyum değerlerinin ortalaması alındı. İnflamasyonu laboratuvar olarak değerlendirmede serum albümin ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri kaydedildi. Hastaların antropometrik değerlendirmesinde: orta üst-kol çevresi (OKÇ), triceps cilt kalınlığı (TCK), orta üst-kol kası çevresi (OKKÇ), boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ölçülerek veya formülleriyle hesaplanarak kaydedildi. Kas kitlesi ve fonksiyonu için el kavrama kuvveti (EKK), malnutrisyonu değerlendirmek için malnutrisyon inflamasyon skoru anketi (MİS) yapıldı. Biyoelektriksel impedans analizi, malnutrisyon değerlendirme anketi, ve tüm ölçümler aynı beslenme ve diyetetik uzmanı tarafından yapıldı ve değerlendirildi.

Ölçümler

Orta üst-kol çevresi: Üst kolda biceps ve triceps kaslarının en geniş olduğu orta noktadan alınan üst kolun çevresidir. Bu nokta üst kolda acromion çıkıntısı ile humerusun en alt noktası arası mesafenin tam orta noktasıdır. Ölçüm santimetre (cm) cinsinden kaydedilmektedir [9].

Triceps cilt kalınlığı: Triceps cilt kalınlığı ölçümü için cilt kalınlığı ölçüm kaliperi kullanıldı (Baseline skinfold caliper,

Fabrication Enterprises Inc. New York, USA). Trisept bölgesinde üst kolun orta noktasında cilt ve cilt altını kavrayacak şekilde iki parmak arasında kalan kısmın kaliper aracıyla cm cinsinden ölçümü ile işlem tamamlandı [9].

Orta üst-kol kası çevresi: OKKÇ= OKÇ – (3.1415 x TCK) formülü ile hesaplandı [10].

El kavrama kuvveti testi: El kavrama kuvveti testi için el dinamometresi kullanıldı (TAKEİ TTK-5401 digital grip dynamometer, Takei Scientific Instruments Co. Tokyo, Japan). İşlem HD tedavisi sonrası istirahati takiben aktif kolunda HD için arterio-venöz fistül, greft olmayan hastalarda ölçüldü. İşlem için kol ekstansiyon ve adduksiyon pozisyonunda el dinamometresi sıkılarak elde edilen değerin kilogram (kg) cinsinden kaydedilmesidir. Aralıklı olarak 3 kez tekrarlayarak en yüksek elde ettiği değeri hastanın EKK sonucu olarak kaydedildi.

Vücut kitle indeksi: Vücut ağırlığı / boy² formülü ile hesaplandı ve kg/m² olarak kaydedildi.

Malnutrisyon inflamasyon Skoru: Malnutrisyon inflamasyon skoru anketi; yedisi subjektif global değerlendirme (SGD) anketi soruları, diğer üçü VKİ, serum albümin ve total demir bağlama kapasitesi değerine göre puanlama yapılan toplam 10 komponentten oluşmaktadır. Her komponentte 0-3 arası puanlama yapılmaktadır. Toplamda 0-30 arası puanlama yapılmaktadır. Toplam skorun yüksek olması malnutrisyonun şiddetini göstermektedir (1-10 hafif, 11-20 orta, 21-30 arası ağır derece malnutrisyon olarak değerlendirilir).

Biyoelektriksel impedans analizleri: Diyaliz sonrası hastanın yalın ayak olarak biyoimpedans cihazına yönlendirmelere uyarak çıkması ile cihazın yaptığı ve sonucu kağıt çıktı olarak verdiği işlemdir (TBF-300 body composition analyzer, Tanita Co. Japan). Bu cihaz sayesinde hastanın bazal metabolizma hızı (BMH) kilo kalori (kcal) cinsinden, yağ oranı yüzdesel olarak (%), yağsız vücut kitlesi (YVK) ve toplam vücut sıvısı (TVS) kg cinsinden raporlanmaktadır.

Kan Basıncı ve kilo değerlerinde hassas olmak için hastanın antropometrik ölçümlerinin yapıldığı haftadaki 3 seansın ortalamaları alındı. Ardışık 3 seansta saatlik ölçülen SKB ve DKB değerlerinin ortalaması alındı. Aynı şekilde Ardışık 3 seans diyaliz giriş tartı

değerlerinin ortalaması ve çıkış tartılarının ortalaması kg cinsinden kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistik sonuçları ortalama $\pm$ standart sapma ile sunuldu. Tüm değişkenlerin normalitesini değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Normal dağılımlı değişkenler için Independent-Samples t test uygulandı. Korelasyonun değerlendirmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin istatistiği Ki kare analizi, sonuç değerlendirmesi Pearson veya Fischer-Exact test ile yapıldı. İstatistikler için Statistical Package for Social Sciences for Windows version 25.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 kabul edildi.

SONUÇLAR

Ortalama HD giriş SNa değeri olan 136.84 mEq/L değerine göre Grup 1 ve Grup 2'ye ait yaş, cinsiyet, diyabet (DM), hipertansiyon (HT) klinik ve laboratuvar ölçüm değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Grup 1 ve Grup 2 arasında yaş (60.0 ± 11.24 ve 61.13 ± 14.34) ve cinsiyet (Kadın %52.9 ve %52.1) eşleşmesi vardı ($p = 0.610$ ve $p = 0.699$ sırasıyla). Grup 1 ve Grup 2'de DM hasta sayısı: 23 (%33.8) ve 19 (%23.2) ($p = 0.132$), HT hasta sayısı 41 (%60.3) ve 43 (%52.4) ($p = 0.550$) idi. Buna göre gruplar arasında tek anlamlı fark İDKA değeri ile gösterilebilmiştir (2539.85 ± 907.42 ve 1960.14 ± 880.15 [$p < 0.001$]). Serum albümin, CRP, HD giriş ve çıkış SKB ve DKB değerleri, biyoimpedans ölçümleri (BMH, yağ oranı, TVS, YVK), VKİ, OKÇ, TCK, OKKÇ, MİS ve EKK değerleri ile hiponatremik ve hiponatremik olmayan HD hastaları arasında anlamlı fark bulunamadı ($p > 0.05$ tüm değerler için). Katılımcılardan 12 hastada orta derecede malnutrisyon (12.41 ± 0.34) vardı. Diğer hastalar hafif derece malnutrisyon (6.25 ± 2.26) olarak bulundu. Ağır derece malnutrisyonu olan hastamız yoktu. Malnutrisyon derecesine göre kategorik sınıflandırma yaptığımızda (hafif derece 1, orta derece malnutrisyon 2), orta derece malnutrisyonu olan 12 hastanın SNa değeri 135.33 ± 2.67 iken hafif derece malnutrisyonu olan hastalarımız için SNa değeri 138.18 ± 2.72 olarak bulundu ($p = 0.002$). Korelasyon analizi değerlendirmesinde HD giriş SNa değeri ile İDKA negatif korelasyon göstermiştir ($r = -0.311$, $p < 0.001$). Serum sodyum değeri ile MİS ($r = -0.213$ ve $p =$

0.10) negatif korele idi ama anlamlı değildi. Yukarıda bahsettiğimiz geriye kalan tüm parametrelerle HD giriş SNa değeri arasında korelasyon saptanmamıştır.

İnterdiyalitik kilo alımı: yaş ile negatif korelasyon ($r = -0.222$, $p = 0.011$), EKK ile pozitif korelasyon ($r = 0.217$, $p = 0.013$) göstermiştir.

Orta üst-kol kas çevresi: HD giriş SKB ile pozitif korelasyon ($r = 0.235$, $p = 0.018$), MİS ile negatif korelasyon ($r = -0.720$, $p = 0.001$), albümin ile pozitif korelasyon ($r = 0.260$, $p = 0.009$), boy ile pozitif korelasyon ($r = 0.207$, $p = 0.04$), kilo ile pozitif korelasyon ($r = 0.517$, p

$= 0.001$), VKİ ile pozitif korelasyon ($r = 0.432$, $p = 0.001$), BMH ile pozitif korelasyon ($r = 0.440$, $p = 0.001$), yağ oranı ile pozitif korelasyon ($r = 0.296$, $p = 0.007$), TVS ile pozitif korelasyon ($r = 0.3$, $p = 0.003$), FFM ile pozitif korelasyon ($r = 0.31$, $p = 0.005$), EKK ile pozitif korelasyon ($r = 0.22$, $p = 0.034$) göstermiştir.

Hasta yaşı : CRP ile pozitif korelasyon ($r = 0.180$, $p = 0.038$), BMH ile negatif korelasyon ($r = -0.190$, $p = 0.041$), yağ oranı ile pozitif korelasyon ($r = 0.394$, $p = 0.001$), EKK ile negatif korelasyon ($r = -0.296$, $p = 0.001$) göstermiştir.

Tablo 1: Gruplara ait laboratuvar, ölçüm ve klinik verileri.

	Grup 1 (SNa ≤ 136.84 mEq/L)	Grup 2 (SNa > 136.84 mEq/L)	<i>p</i> değeri
Hasta sayısı n (%)	68 (%44.7)	82 (%55.3)	
Yaş (yıl)	60.0 $\pm$ 11.24	61.13 $\pm$ 14.34	0.610
Kadın n (%)	36 (% 52.9)	46 (% 52.1)	0.699
Erkek n (%)	32 (%47.1)	36 (% 43.19)	0.699
HD süresi (ay)	43.82 $\pm$ 21.97	44.04 $\pm$ 25.59	0.958
Giriş SKB (mmHg)	135.07 $\pm$ 16.82	133.20 $\pm$ 19.10	0.528
Giriş DKB (mmHg)	78.07 $\pm$ 9.46	79.07 $\pm$ 9.20	0.514
Çıkış SKB (mmHg)	121.93 $\pm$ 15.56	119.77 $\pm$ 18.93	0.453
Çıkış DKB (mmHg)	73.15 $\pm$ 7.32	72.52 $\pm$ 9.58	0.661
İDKA (mg)	2539.85 $\pm$ 907.42	1960.14 $\pm$ 880.15	< 0.001
MİS	8.09 $\pm$ 4.24	7.10 $\pm$ 2.49	0.255
SNa (mEq/L)	134.81 $\pm$ 1.81	138.88 $\pm$ 1.92	
CRP (mg/L)	16.55 $\pm$ 19.89	17.61 $\pm$ 19.90	0.750
Albumin (g/L)	4.00 $\pm$ 0.49	3.98 $\pm$ 0.36	0.673
DM n (%)	23 (%33.8)	19 (%23.2)	0.132
HT n (%)	41 (%60.3)	43 (%52.4)	0.550
Boy (cm)	163.45 $\pm$ 8.33	162.26 $\pm$ 9.78	0.433
Kilo (kg)	70.60 $\pm$ 16.26	65.90 $\pm$ 13.22	0.050
VKİ (kg/m ²)	26.34 $\pm$ 5.59	25.35 $\pm$ 5.20	0.267
BMH (kcal)	1393.97 $\pm$ 234.02	1369.12 $\pm$ 189.40	0.512
Yağ oranı (%)	29.95 $\pm$ 11.51	27.18 $\pm$ 10.02	0.149
TVS (kg)	35.39 $\pm$ 7.87	35.30 $\pm$ 6.71	0.849
YVK (kg)	48.34 $\pm$ 10.74	47.49 $\pm$ 9.90	0.578
EKK (kg)	19.04 $\pm$ 7.38	18.60 $\pm$ 8.38	0.731
OKÇ (cm)	27.97 $\pm$ 4.36	27.33 $\pm$ 3.84	0.351
TCK (cm)	2.51 $\pm$ 0.93	2.56 $\pm$ 1.39	0.834
OKKÇ (cm)	20.04 $\pm$ 2.60	20.10 $\pm$ 3.10	0.949

*Independent samples *t* test uygulandı ve *p* değeri < 0.05 anlamlı olarak değerlendirildi. Tüm değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. HD: Hemodiyaliz, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diastolik kan basıncı, İDKA: interdiyalitik kilo alımı, MİS: Malnutrisyon inflamasyon skoru, SNa: Serum sodyum değeri, CRP: C-reaktif protein, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, VKİ: Vücut kitle indeksi, BMH: Bazal metabolizma hızı, TVS: Toplam vücut sıvısı, YVK: Yağsız vücut kitlesi, EKK: El kavrama kuvveti, OKÇ: orta kol çevresi, TCK: Triceps cilt kalınlığı, OKKÇ: Orta kol çevresi.

Malnutrisyon inflamasyon skoru: Albümin ($r = -0.40$, $p = 0.001$), ağırlık ($r = -0.317$, $p = 0.01$), BMH ($r = -0.318$, $p = 0.014$), YVK ($r = -0.292$, $p = 0.020$), TVS ($r = -0.294$, $p = 0.020$), EKK ($r = -0.273$, $p = 0.04$), OKKÇ ($r = -0.720$, $p = 0.001$) ile istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korele idi.

TARTIŞMA

Kronik böbrek yetmezliğinde glomerüler filtrasyon hızı ve idrar miktarı azaldıkça hiponatremi görülme oranı artmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında HD giriş SNa değerine göre hiponatremi ile başta kardiyovasküler nedenli olmak üzere ölüm arasında ilişki olduğu rapor edilmektedir. Kabul edilen ilişkinin net bir açıklaması yapılamamıştır. Konuyu ilgi çekici yapan ve bizimde bu çalışmayı planlamaya yönlendiren hiponatremi ile kas kitlesi arasında ilişkiyi düşündüren ilk varsayım: Serum sodyumun sinir iletiminde, kas aksiyon potansiyeli oluşumunda, hücre fonksiyonlarının devamlılığını sağlayan transmembran elektriksel gradiyenti sağlamasıdır. Bu varsayımın beyin fonksiyonlarına etkisi gösterilmiş olsa da diğer organ fonksiyonları için halen bilinmezliğini korumaktadır [11].

İkinci varsayım: Oligoanürik HD hastalarında hiponatremi gelişimi; tuz kısıtlı diyet ya da serbest su alımının artışı ile mümkündür. Davranışsal düzenleme ağırlıklı kabul edilen varsayımdır [12]. Bununla birlikte HD hastalarında artmış renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu ve artmış anjiyotensin-II kan düzeyinin polidipsi yapıcı etkisinin olduğu bilinmektedir [13]. Anjiyotensin-II ile neden olduğu artmış reaktif oksijen radikalleri üzerinden kas kaybına neden olduğu gösterilmiştir [14]. Yakın dönem hayvan çalışmasında anjiyotensin-II tip-1 reseptör antagonisti ile myokardial disfonksiyonun önlenebileceğini göstermiştir [15].

Üçüncü varsayım: Erken dönem çalışmalarında hiponatremi ve kas kaybında ortak paydanın inflamasyon olduğu fikri hakim görüldü. İnflamasyonda ve yaşlılıkta interleukin-6

üzerinden ozmotik olmayan arjinin vazopressin salınımı ile hiponatremi gelişebileceği rapor edilmiştir [16]. Çalışmadaki hastaların HD sürelerini göz önüne aldığımızda büyük çoğunluğun anürik olduğunu ve renal su tutulumunun olamayacağını bildiğimize göre bu hipotezin çokta uygun olmadığını düşünmekteyiz.

Yakın dönemde HD hastalarında hiponatremi, protein enerji kaybı arasında ilişkiyi değerlendirmek üzere sadece bir çalışma yapıldı. Poulikakos ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada HD öncesi SNa değeri ile OKKÇ, EKK ve SGD'nin pozitif korele olduğunu, SNa değerinin İDKA ile negatif korelasyon gösterdiğini ama CRP ve albümin ile korelasyonun olmadığını ifade etmektedir. Bununla birlikte CRP, yaş, cinsiyet ve DM yönünden parsiyel korelasyon yaptıklarında ise SNa ile OKKÇ ve EKK ile korelasyonun kalmadığını, sadece SGD ile ilişkinin devam ettiğini rapor etmektedirler [8].

Çalışmamızı bu hipotezlerin ve çalışmaların ışığında gerçekleştirdiğimizde HD öncesi SNa sadece İDKA ile ilişkili olup, negatif korelasyon göstermekteydi. SNa değeri ile CRP, albümin arasında ilişki saptanmaması; HD hastalarında hiponatreminin, inflamasyonla açıklanamayacağını gösterdi. Malnutrisyon için değerlendirdiğimiz MİS ile HD giriş SNa değeri ile anlamlı ilişki bulunamasa da MİS için HD hastalarını kategorize ettiğimizde anlamlı bir ilişki olmakla birlikte anlamlı korelasyon gösterilemedi. Muhtemelen hasta seçme kriterlerimizde sonuçların net olması adına düşkün ve ampute hastaları dahil etmemiş olmamız, ağırlıklı olarak hafif derece malnutrisyonlu hastaların olması bunda etkili olmaktadır. Malnutrisyon ile HD giriş SNa değeri arasında ilişki bulamamamızın bir diğer muhtemel nedeni beslenme değerlendirmesi için subjektif global değerlendirme yerine inflamasyon belirteçlerinin bulunduğu MİS anketini kullanmamızdır. Ayrıca çalışmamızda biyoimpedans analizi ile kas kitlesi değişimi konusunda objektif olarak değerlendirilmiş olduk. Biyoimpedans analiz sonuçları ile de

SNa değeri arasında korelasyon yoktu ve her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. Her iki grup HD hastalarında ölçümler sonucunda inflamasyon, malnutrisyon mevcut iken kas kaybı çok az düzeydeydi (Tablo 1). Bu durumda HD hastalarında hiponatremiyi izah edecek ilk tablo susama hissidir. Bunda osmolar dalgalanmanın etkisini ön planda tutmak gerekmektedir. Rutin olarak yapılan ve hastanın diyaliz konforunu sağlamayı amaçlayan diyalizat sodyum değerinin (DNa) 140 mEq/L olarak sabit kalması veya yükseltilmesi hiponatremik hastada siklik osmolar düzensizliğe ve artan susama hissi ile İDKA artışına neden olmaktadır [17]. Düşük DNa değerinin sonuçlarının değerlendirildiği 2019 yılı sistematik derlemesinde Dunlop ve arkadaşları: düşük DNa ile İDKA ve kan basınçlarının azalacağını belirtmişlerdir [18]. Bu durumda da intradiyalitik hipotansiyona ve düşük SNa değerlerine neden olunabileceğini ve sonuç olarak ölüm riskini artıracağını göz önünde bulundurmak gerektiğini savunmaktadırlar.

Çalışmamızda İDKA ile yaşın negatif korelasyonu ve EKK'nin pozitif korelasyonu olduğunu gördük. Ayrıca yaş ve EKK'nin negatif korele olduğunu belirtmiştik. El kavrama kuvveti testi hem kas kitlesini gösteren hem de malnutrisyon değerlendirmede değerli bir testtir. MİS ile negatif korele olarak çalışmamızda da teyid edildi. İnterdiyalitik kilo alımı için İpema ve arkadaşlarının 138 HD hastası ile yaptığı çalışmada yaş, boy, kilo ve diürezin etkili olduğunu belirtmişlerdir [19]. Alternatif olarak protein enerji kaybı tablosunda hücre içi solütler olan potasyum ve inorganik fosfatın azalması söz konusu olacaktır. Böyle bir durumda rezidüel renal fonksiyon yokluğunda veya vazopressin varlığında sodyum hücre içine yer değiştirecektir [20]. Sonuç yine hiponatremik artmış vücut sıvısı olacaktır.

Direkt olarak SNa değeri ile MİS ilişkisini tespit edememiş olsak da MİS değerlerini kategorik değerlere çevirdiğimizde malnutrisyonla SNa değeri ilişkili bulunmaktadır. Yakın dönem çalışmalarda protein enerji kaybı tablosu ile hiponatremi arasındaki ilişkiyi diyaliz hastalarında göstermişlerdir [7, 20].

van Dronkelaar sistematik derlemesinde; minerallerin genel popülasyonda sarkopeni üzerine etkilerini değerlendirmiştir. Buna göre gözlemsel çalışmalarda selenyum ve kalsiyum

alımının kas kitlesi ile ilişkili olduğunu, ayrıca magnezyum, selenyum, demir ve çinko alımının yaşlılarda fiziksel performansı artırmada etkili olduğunu savunmaktadır. Çalışmaları olmadığı için sodyum ve potasyum alımı için bu olumlu etkilerden bahsetmenin mümkün olmadığını belirtmiştir [21].

Poulidakos'un çalışmasındaki hiponatremik grubun yaş ortalaması, DM varlığı ve kadın sayısı, hiponatremik olmayan gruba göre daha fazlaydı. Buna bağlı olarak hastaların OKKÇ, EKK ve SGD değerleri hiponatremik grupta anlamlı olarak düşük olarak sonuçlanmaktadır. Çalışmamız sonuçları Poulidakos'un parsiyel korelasyon analizi sonuçları ile değerlendirdiğimizde uyumlu görülmektedir. Bizim korelasyon sonuçlarımızda OKKÇ malnutrisyon ve inflamasyonla ilişkili iken, İDKA hiponatremi, yaş ve malnutrisyondan etkilenmektedir.

Çıkarım :

Hemodiyaliz hastalarında hiponatremi ile mortalite arasında ilişki varlığı rapor edilmiş olmasına rağmen halen tartışmalı konudur. Sodyum düzeyinin genel popülasyon da dahil kas kitlesi ve kas fonksiyonlarına etkin olması konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yaş, cinsiyet, HD süresi, eşlik eden hastalıklar açısından uyumlu hiponatremik ve hiponatremik olmayan hastaları karşılaştırdığımız kesitsel çalışmamızda HD giriş SNa değeri düşük grupta sadece İDKA ile istatistiksel anlamlılık ve negatif korelasyon mevcut idi. Çalışmamız HD hastalarında SNa değeri ile malnutrisyon ve kas kitlesi arasında ilişkinin değerlendirildiği ikinci çalışmadır. Ölçümlerin güvenilirliği ve güçlü olması adına biyoelektriksel impedans analizi ilave edilmiştir. Katılımcı sayısının azlığı çalışmanın limitasyonudur.

Teşekkür

Yazarlar çalışmada çıkar çatışması, finansal destek veya bağış olmadığını kabul ve beyan etmektedir. İngilizce özetin değerlendirme ve düzenlenmesi Hacı Bayram-ı Veli Üniversitesi İngiliz Dili ve Edebiyatı öğretim üyesi Doktor öğretim üyesi Yavuz Çelik tarafından yapılmıştır.

REFERANSLAR

1. National Collaborating Centre for Acute C: National Institute for Health and Clinical Excellence:

- Guidance. In: Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. edn. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK) National Collaborating Centre for Acute Care.; 2006.
2. Wright M, Southcott E, MacLaughlin H, Wineberg S. Clinical practice guideline on undernutrition in chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2019, 20(1):370.
 3. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008, 73(4):391-398.
 4. An WS, Son YK. Vascular calcification on plain radiographs is associated with carotid intima media thickness, malnutrition and cardiovascular events in dialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol* 2013, 14:27.
 5. Maruyama K, Nakagawa N, Saito E, et al. Malnutrition, renal dysfunction and left ventricular hypertrophy synergistically increase the long-term incidence of cardiovascular events. *Hypertens Res* 2016, 39(9):633-639.
 6. Rhee CM, Ravel VA, Ayus JC, et al. Pre-dialysis serum sodium and mortality in a national incident hemodialysis cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31(6):992-1001.
 7. Dekker MJ, Marcelli D, Canaud B, et al. Unraveling the relationship between mortality, hyponatremia, inflammation and malnutrition in hemodialysis patients: results from the international MONDO initiative. *Eur J Clin Nutr* 2016, 70(7):779-784.
 8. Poulidakos D, Marks V, Lelos N, Banerjee D. Low serum sodium is associated with protein energy wasting and increased interdialytic weight gain in haemodialysis patients. *Clin Kidney J* 2014, 7(2):156-160.
 9. Bishop CW, Bowen PE, Ritchey SJ. Norms for nutritional assessment of American adults by upper arm anthropometry. *Am J Clin Nutr* 1981, 34(11):2530-2539.
 10. Tartari RF, Ulbrich-Kulczynski JM, Filho AFF. Measurement of mid-arm muscle circumference and prognosis in stage IV non-small cell lung cancer patients. *Oncol Lett* 2013, 5(3):1063-1067.
 11. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006, 119(1):71.e71-78.
 12. Bellomo G, Cocchetta P, Pasticci F, Rossi D, Selvi A. The Effect of Psychological Intervention on Thirst and Interdialytic Weight Gain in Patients on Chronic Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial. *J Ren Nutr* 2015, 25(5):426-432.
 13. Graziani G, Badalamenti S, Del Bo A, et al. Abnormal hemodynamics and elevated angiotensin II plasma levels in polydipsic patients on regular hemodialysis treatment. *Kidney Int* 1993, 44(1):107-114.
 14. Sukhanov S, Semprun-Prieto L, Yoshida T, et al. Angiotensin II, oxidative stress and skeletal muscle wasting. *Am J Med Sci* 2011, 342(2):143-147.
 15. Liang L, Yuan W, Qu L, et al. Administration of losartan preserves cardiomyocyte size and prevents myocardial dysfunction in tail-suspended mice by inhibiting p47(phox) phosphorylation, NADPH oxidase activation and MuRF1 expression. *J Transl Med* 2019, 17(1):279.
 16. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 2011, 118(2):45-51.
 17. Santos SF, Peixoto AJ. Revisiting the dialysate sodium prescription as a tool for better blood pressure and interdialytic weight gain management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3(2):522-530.
 18. Dunlop JL, Vandal AC, Marshall MR. Low dialysate sodium levels for chronic haemodialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019, 1:CD011204.
 19. Ipema KJ, Kuipers J, Westerhuis R, et al. Causes and Consequences of Interdialytic weight gain. *Kidney Blood Press Res* 2016, 41(5):710-720.
 20. Rhee CM, Ayus JC, Kalantar-Zadeh K. Hyponatremia in the Dialysis Population. *Kidney Int Rep* 2019, 4(6):769-780.
 21. van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, van der Steen A, Weijs PJM, Tieland M. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* 2018, 19(1):6-11.e13.

Clear Cell Chondrosarcoma: SEER Database Analysis

Berrak Hücreli Kondrosarkom: SEER Veritabanı Analizi

Mahmut Nedim Aytekin¹, Recep Öztürk², Mehmet Atıf Erol Aksekili¹, Ercan Bal³, Metin Doğan¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ortopedi Ve Travmatoloji

²Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Beyin Cerrahi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.10.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 29.10.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.04382

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Berrak hücreli kondrosarkom, yavaş büyüme ve düşük metastaz potansiyeli ile karakterize, nadir bir kondrosarkom varyantıdır. Bu çalışmada berrak hücreli kondrosarkoma ait demografik veriler ve sağ kalım oranlarının raporlanması amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışma Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) veritabanının en son versiyonu kullanılarak yapıldı. Berrak hücreli kondrosarkom tanılı hastalar yaş, cinsiyet, etnik köken, medeni durum, hastalığın yönü, tümörün yerleşim yeri, tümör derecesi, takip süresi ve takip sonuçları açısından değerlendirildi. Hastaların yaşları, 30 yaş üstü ve 30 yaş ve altı olarak iki gruba ayrıldı. Takip sonuçları yaşıyor ve ölü olarak iki grupta incelendi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, sıklık ve yüzde olarak ifade edildi.

BULGULAR: Bu çalışmaya yaş ortalaması $44,4 \pm 18,2$ std (10-84 yaş arası) olan 19 kadın ve 51 erkek (%72,8) olmak üzere toplam 70 kişi dahil edilmiştir. En sık tümör yerleşim yeri, alt ekstremitte uzun kemikleri ve ilişkili eklemler (%68,5) olarak değerlendirildi. Tümör diferansiasyonları incelendiğinde, en sık orta derece diferansiasyon (grade II) (%46,4) görüldü. Hastaların ortalama takip süresi, 84,3 ay (1-238 ay arası) idi. Bu çalışmaya dahil edilen 70 hastanın 11'i (%15,7) eksitus olmuştur.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Berrak hücreli kondrosarkom düşük dereceli kondrosarkom olarak bilinse de çalışmamıza dahil edilen hastaların %78,6' sının orta ya da ileri dereceli tümör olduğu bulunmuştur. Ayrıca en sık görüldüğü yaş aralığı 30-50 yaş arası olduğu bilinmekle beraber geniş bir yaş aralığında görüldüğü saptandı.

Anahtar Kelimeler: berrak hücreli kondrosarkom, seer, demografi, sağkalım

ABSTRACT

INTRODUCTION: Clear cell chondrosarcoma is a rare variant of chondrosarcoma and it is characterized by slow growth and low metastasis potential. The aim of this study is to report the demographic data and survival rates of clear cell chondrosarcomas.

METHODS: This study was conducted using the latest version of the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database. Patients with clear cell chondrosarcoma were evaluated for age, sex, ethnicity, marital status, disease prognosis, tumor location, tumor grade, follow-up period and follow-up results. The patients were divided into two groups as older than 30 years old and younger than 30 years old. Follow-up results were evaluated as alive and dead in two groups. Descriptive statistics were expressed as mean $\pm$ standard deviation, frequency and percentage.

RESULTS: A total of 70 patients 19 women and 51 men (72.8%) with a mean age of 44.4 ± 18.2 std (10-84 years) were included in this study. The most common tumor locations were considered as lower extremity long bones and associated joints (68.5%) When the tumor differentiation was examined, the most common was observed as medium differentiation (grade II) (46.4%). The mean follow-up period was 84.3 months (1-238 months). Of the 70 patients included in this study, 11 (15.7%) died.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Although clear cell chondrosarcoma is known as low-grade chondrosarcoma, 78.6% of the patients included in our study were found to be have moderate or advanced tumors. We also have found that the most common age range seen in a wide age range, although known to be aged between 30-50.

Keywords: clear cell chondrosarcoma, seer, demographic, survive

GİRİŞ

Kondrosarkomlar, tüm malign tümörlerin yaklaşık %20-25'ini içeren kartilaginöz kemik tümörleridir (1). Kondroarkomların, klasik, mezenkimal, miksoid, dediferansiye, berrak hücreli ve sekonder kondrosarkom gibi alt tipleri vardır (2). Berrak hücreli kondrosarkomlar (BHKS), kondrosarkomların en nadir görülen varyantıdır ve tüm kondrosarkomların yaklaşık %1.6–5.4'ünü temsil eder (3).

BHKS, ilk defa 1976 yılında Unni tarafından, kondrosarkomun düşük grade'li bir varyantı olarak tanımlanmıştır (4). Erkeklerde daha sık görülmekle beraber, en sık görüldüğü yaşlar, 30-50 yaş arasındadır (5,6).

BHKS'nin tedavisi geniş sınırlarla tümörün rezeksiyonudur. Sadece eksizyon ya da küretaj, nüks ve kötü prognozla ilişkilidir. Bu tümör, kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidir. Geniş sınırlarla cerrahi uygulandığında prognoz mükemmeldir ve 10 yıllık surviv %90 olarak bildirilmiştir (7).

Bildiğimiz kadarıyla, SEER veritabanından berrak hücreli kondrosarkomun epidemiyolojisi ve hayatta kalma oranlarını analiz eden bir çalışma yoktur. Bizim amacımız, bu hastalığın demografik özelliklerini hastalığın insidansını ve sağkalım oranlarını tanımlamaktır.

YÖNTEMLER

Adamantinoma olgularının retrospektif olarak gözden geçirilmesi Kasım 2018'de yayınlanan Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veritabanının en son versiyonu kullanılarak yapıldı. Bu sürüm 1995-2016 yılları arasındaki yılları kapsamaktadır.

SEER veritabanı, Amerika Birleşik Devletleri'nde, kanser hastalarının demografik verileri, kanser insidansı ve sağkalım konusundaki en kapsamlı kayıt defteridir(8). Bu veritabanı, daha önce birçok cerrahi alt dalda, kanser çalışmalarında kullanılmıştır. Amerika'da, ülke çapındaki sicil kayıtlarından toplanan bütün kanser verileri SEER veri tabanında derlendi ve bu veritabanının verileri şu anda tüm ABD nüfusunun yaklaşık % 28'ini temsil ediyor (8,9). SEER veri tabanı, özellikle berrak hücreli kondrosarkom gibi oldukça nadir görülen hastalıkların çalışmalarında; hastalığın

populasyon düzeyinde temsili ve istatistiksel güç için, çok merkezli çok geniş bir veri sağlar, ve bu ölçeğin bu veritabanının dışında çoğaltılması mümkün değildir.

Bu çalışmada, International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition (ICD-O 3) morphology [10] kodlama sistemi içerisindeki (Clear Cell Chondrosarcoma) kodu (ICD-O-3 kodu 9242/3) kullanılarak, BHKS ile ilgili veriler sorgulandı. Hastalar yaş, cinsiyet, etnik köken, medeni durum, hastalığın yönü, tümörün yerleşim yeri, tümör derecesi, takip süresi ve takip sonuçları açısından değerlendirildi. Hastaların yaşları, 30 yaş üstü ve 30 yaş altı olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca hasta yaşları beşer yıllık dilimler halinde sınıflandırılarak yaş grafiği çıkarıldı (figure 1). Hastaların etnik kökenleri, beyaz, siyahi, ya da diğer (Amerikan-Hintli ya da Asya-Pasifik) olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların medeni durumları evli ve bekar (hiç evlenmemiş, ya da boşanmış) olarak iki gruba ayrıldı. Tümör derecesi, grade I, grade II, grade III ve grade IV olmak üzere dört grupta incelendi. Grade I iyi diferansiye tümörü, grade II orta derece diferansiye tümörü, grade III düşük diferansiye tümörü, grade IV ise undiferansiye/anaplastik tümörü temsil etmekte idi. Takip sonuçları yaşıyor ve ölü olarak iki grupta incelendi.

Bu çalışmadaki tüm hasta ve hastalık tanımlayıcıları SEER veri tabanından çıkarılmış ve sonuç olarak SEER veri tabanını kullanan çalışmalar Kurumsal Etik İnceleme Kurulu onayından muaf tutulmuştur.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 22.0 istatistik yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, sıklık ve yüzde olarak ifade edildi.

SONUÇLAR

SEER verilerini içeren analizimize 19 kadın ve 51 erkek olmak üzere toplam 70 kişi dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $44,4 \pm 18,2$ std(10-84 yaş arası) idi. Hastaların %72,8 gibi büyük bir çoğunluğu erkek idi(toplam 51 hasta). Hastalar ırk/etnik köken açısından değerlendirildiğinde, hastaların %81,4'ü beyaz tenli (57 hasta) idi. Hastaların % 28,5'i 30 yaş

ve altında idi. Hastaların %57,2 sinde (32 hasta) hastalık sol tarafta yerleşimli idi.

En sık tümör yerleşim yeri, alt ekstremité uzun kemikleri ve ilişkili eklemler olarak değerlendirildi ve tüm hastaların %68,5'ini kapsıyordu. Bunu pelvik kemikler, sakrum ve koksiks yerleşimi % 8,5 ile takip etmekte idi. Tümör diferansiasyonları incelendiğinde, en sık orta derece diferansiasyon (grade II) (%46,4) görüldü, bunu düşük diferansiasyonlu tümörler (%25,0) takip etmekte idi.

Hastaların ortalama takip süresi, 84,3 ay (1-238 ay arası) idi. Bu çalışmaya dahil edilen 70 hastanın 11'i (%15,7) eksitus olmuştur. Bu 11 hasta ortalama 47,5 ayda (1-113 ay arası) eksitus olmuştur (tablo 1). Yaşayan hastalar ortalama 91,1 ay takip edilmiştir.

Tablo 1. Demografik Veriler

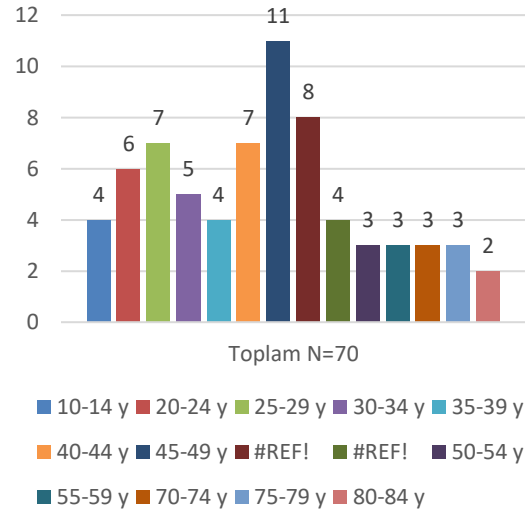
Karakteristik	Toplam N=70
Yaş, yıl	
Ortalama±sd	44,4±18,2
Ortanca (min-maks)	45 (10,0-84,0)
Yaş, n(%)	
≤30	20 (27,2)
>30	50 (72,8)
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	19 (46,7)
Erkek	51 (53,3)
İrk, n(%)	
Beyaz	57 (81,4)
Siyahi	5 (7,1)
Diğer	8 (11,4)
Medeni Durumu (n=88), n(%)	
Bekar	34 (61,4)
Evli	31 (38,6)
Yön (n=91), n(%)	
Sol	32 (57,2)
Sağ	24 (42,8)
Tümör Lokalizasyonu, n(%)	
Alt ekstremité, uzun kemikleri	48 (68,5)
Pelvis, sakrum, koksiks	6 (8,5)
Skapula ve üst ekstremité, uzun kemikleri	4 (5,7)
Kosta, klavikula, sternum	4 (5,7)
Vertebral kolon	2 (2,8)
Larinks	1 (0,1)
Glottis	1 (0,1)
Kafatası	1 (0,1)
Spinal kord	1 (0,1)
Böbrek	1 (0,1)
Tümör Derecesi n(%)	
Grade I	6 (21,4)
Grade II	13 (46,4)
Grade III	7 (25,0)
Grade IV	2 (21,7,1)
Takip Süresi, aylar	
Ortalama	84,3
Ortanca (min-maks)	105 (1,0-238,0)
Takip Sonuçları, n(%)	
Yaşıyor	59(84,2)
Eksitus	11(15,8)

TARTIŞMA

Bizim bu çalışmada temel amacımız, SEER veritabanında tanımlanan berrak hücreli kondrosarkomanın, demografik özelliklerini, insidansını ve hastaların hayatta kalma oranlarını tespit etmektir. Bu veri tabanı, berrak hücreli kondrosarkomlar da dahil olmak üzere, ender tümörler hakkında, büyük hasta kohortları sayesinde detaylı veriler elde etmemizi sağlamaktadır (9). Çalışmamız SEER veri tabanında 1995 ve 2016 yılları arasında BHKS tanısı alan hastaları tanımladı.

Kas-iskelet sistemi yerleşimli tümörler ile ilgili ülkemiz kaynaklı veriler, dünya literatürüne benzerdir. Kondrosarkomlar, osteosarkom ve ewing's sarkomla beraber en sık görülen malign kemik tümörleridir (11).

Yaş Dağılımı (n)



Şekil 1. Hastaların yaş dağılımı

Literatürde, BHKS hakkında, çok nadir görülen bir tümör olması nedeniyle çok fazla veri yoktur. Çalışmaların çoğu vaka raporları ya da vaka serileri şeklindedir (3,7,12). Bu çalışmada, 21 yıllık sürede, 70 hasta içeren veri elde edildi.

Kondrosarkomlar en sık 30-50 yaş arasında görülürler ve birçok çalışmada erkek dominant bir tümör olduğu bildirilmiştir (3,13). Bizim çalışmamızda da erkek dominansı olduğu görüldü ve ortalama yaş 44 idi ancak heterojen bir yaş dağılımı olduğu gözlemlendi (resim 1). Hastaların 17'si 30 yaşından küçük, 14'ü de 50 yaşından büyük idi. Toplam 70 hastanın 31'i (%44,2) en sık görülen yaş aralığının dışında idi.

Malign tümörlerde tanısal algoritma, öykü, fizik muayene ve görüntüleme tetkikleri olarak sıralanır. BHKS tanısı koymada esas zorluk, tipik olarak uzun süredir uzuv ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlar göstermesidir. Ayrıca BHKS'nin radyolojik bulguları da nonspesifiktir, benign kemik tümörleri ile karıştırılabilir ve geç tanı konulmasına ya da yanlış tanıya neden olabilir (2,7). BHKS'nin ayırıcı tanısında, kondroblastom, dev hücreli tümör, encondrom, anevrizmal kemik kisti, kondromiksoid fibrom ve kondrosarkomun diğer tipleri bulunmakla beraber, benign ve malign birçok tümör ayırıcı tanıya dahil edilebilir (2,3, 14,15,16).

Kondrosarkomlar en sık pelvik kemikler ve proksimal appendikuler iskelette yerleşirler (2,6). Bizim çalışmamızda da 70 hastanın 54 ü (%77,1) pelvis çevresi ve alt ekstremitelerde uzun kemikleri yerleşimli idi.

Çoğu BHKS düşük dereceli malignitelerdir, ve genel olarak BHKS, klasik kondrosarkomlara göre oldukça iyi prognozlu bir tip olarak bilinir, ancak daha yüksek dereceli maligniteye farklılaşma olduğu literatürde bildirilmiştir (17). Bizim çalışmamızda vakaların sadece %21,4'ü düşük dereceliydi.

BHKS'lerin tedavisi, aynı diğer kondrosarkom tipleri gibi, tümörün geniş sınırlar ile rezeksiyonudur. Bu tümör kemoterapiye ve radyoterapiye dirençlidir (2,3,6). Bu çalışmada, SEER verilerinden uygulanan tedaviler hakkında bilgi elde edilemedi, ortalama 84,3 aylık takipte, hastaların %84,2 sinin halen yaşamakta olduğu bilgisi elde edildi. 1984 yılında yapılmış olan bir çalışmada, berrak hücreli kondrosarkomun prognozu konvansiyonel kondrosarkom ile karşılaştırıldığında, daha iyi olduğu ve ; genel ölüm oranının % 15 olduğu bildirilmiştir ve bu karşılaştırmada dediferansiye BHKS ler çalışma dışı bırakılmıştır (18). Bu sağkalım oranları, bizim dediferansiye BHKS leri de dahil ettiğimiz çalışmamız ile benzerdir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Öncelikle retrospektif bir analizdi ve uzun yıllar içeren bir periyodu içerse de nadir görülen bir hastalık olduğu için hasta sayısı nispeten azdı. Veritabanı verilerini analiz eden bir çalışma olması ve veritabanında tüm hastalara ait ayrıntılı veriler bulunamaması nedeniyle bazı hastalar istatistik çalışmalarına eklenmedi ve demografik verilerin birkısına ve hastalığa ait semptomlar tedaviler ve benzeri

tüm verilere değinilmedi. Ayrıca verilerin birkısı, daha genel veriler olduğu için ayrıntılı veriler yeterince analiz edilemedi. İleride daha yüksek hasta sayılı çok merkezli geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak BHKS, en sık 30-50 yaş arası görülen ve erkeklerin daha fazla etkilendiği, nadir bir kondrosarkom türüdür. Biz analizimizde bu hastalığın geniş bir yaş aralığında dağıldığını bulduk. Ayrıca düşük dereceli olarak tanımlanmasına rağmen vakaların büyük çoğunluğunun orta ya da ileri derece olduğunu saptadık.

REFERANSLAR

1. Decomas A, Lurie D, Meyer M. Chondrosarcoma of the foot: a case report and literature review. *Am J Orthop* 2011;40(1):37-9.
2. Ozturk R. Kemik ve yumuşak doku Tümörleri. In: Atay T, ed. *Ortopedi ve spor Yaralanmaları Asistan Kitabı*. Ankara, Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015:635e704. <https://doi.org/10.4328/DERMAN.3774>.
3. Nagmani S, Rakesh J, Aditya A, Sandeep P, Arjun RH, Debasis G. Clear cell chondrosarcoma calcaneum - a case report and review of literature. *Foot (Edinb)*. 2015;25(1):36-40. <https://doi.org/10.1016/j.foot.2014.11.006>.
4. Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH. Chondrosarcoma: clear-cell variant. A report of sixteen cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58:676-832.
5. Björnsson J, Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH. Clear cell chondrosarcoma of bone. Observations in 47 cases. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:223-230.
6. Atalay İB, Yılmaz S, Şimşek MA, Ekşioğlu MF, Güngör BŞ. Chondrosarcomas of the phalanges of the hand. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2018;29(1):34-9. <https://doi.org/10.5606/ehc.2018.58876>.
7. Eloe-Jimy S, Ahrens WA, Howard B, Patt JC, Stone T, Kneisl JS, Bhargava P. Clear-cell chondrosarcoma of the humerus. *Radiol Case Rep*. 2013; 8(2): 848. <https://doi.org/10.2484/rcr.v8i2.848>.
8. Nattinger, AB, McAuliffe, TL, Schapira, MM. Generalizability of the surveillance, epidemiology, and end results registry population: factors relevant to epidemiologic and health care research. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(8): 939-45.
9. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2018 Sub (1975-2016 varying) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission.
10. International Classification of Diseases for Oncology. 2018.
11. Öztürk R, Arıkan ŞM, Bulut EK, Kekeç AF, Çelebi F, Güngör BŞ. Distribution and evaluation of bone

- and soft tissue tumors operated in a tertiary care center. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2019;53:189-94 <https://doi.org/10.1016/j.aott.2019.03.008>
12. Kurdi M, McGregor S, Hammond R, Siddiqi F, Wehrli B. Primary Clear Cell Chondrosarcoma of Thoracic Spine: A Rare Tumor in an Uncommon Location. *International Journal of Surgical Pathology*. 2017;25(2):181-4. <https://doi.org/10.1177/1066896916666317>
 13. Bjornsson J, Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH. Clear cell chondrosarcoma of bone: observations in 47 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:223-30.
 14. Ayas MS, Gül O, Dada ME. Extracranial location of the osteoma: Patella, case report and literature review. *Eklemler Hastalıkları Cerrahisi*. 2018;29(3):189-92. <https://doi.org/10.5606/ehc.2018.60419>.
 15. Akdeniz H, Atalay İB, Kaya V, Özcanlağan E, Toğral G. Alt Ekstremitelerde Uzun Kemiklerde Patolojik Kırıklarının Cerrahi Tedavi ve Fonksiyonel Sonuçları. *Acta oncol tur*. 2016;49(1):13-20 <https://doi.org/10.5505/aot.2016.65487>
 16. Tuncer K, Izgi E, Cankaya B, Ogul H, Kantarci M. Huge Bursitis and Bursal Synovial Osteochondromatosis Associated With Scapular Osteochondroma Mimicking a Giant Calcific Mass of the Chest Wall. *Am J Phys Med Rehabil*. 2019;98(1):e1-e3. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000983>.
 17. Kalil RK, Inwards CY, Unni KK, et al. Dedifferentiated clear cell chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2000 Aug;24(8):1079-86. <https://doi.org/10.1097/00000478-200008000-00005>
 18. Bjornsson J, Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FH. Clear cell chondrosarcoma of bone. Observations in 47 cases. *Am J Surg Pathol*. 1984;8:223-230.

The Correlation of Radiological Findings of Parotid Gland with Xerostomia Grade after Radiotherapy of Head and Neck Cancers

Radyoterapi Alan Baş-Boyun Kanseri Tanılı Hastalarda Kserostomi Grade'i ile Parotis Bezi Radyolojik Bulguları Arasındaki Korelasyon

Neslihan Atabek¹, Fevziye İlknur Kayalı², Zümrüt Arda Kayman Çerkeşli³, Uğur Toprak⁴

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Antalya, Türkiye

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Süleyman Demirel Üniversitesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:01.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 14.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.04934

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Baş-boyun kanserlerinin küratif definitif veya adjuvant radyoterapisi (RT) sonrasında en sık karşılaşılan kronik toksisite kserostomidir. Bu çalışmanın amacı baş-boyun kanserlerinin tedavisi için uygulanan RT sonrasında ortaya çıkan parotis bezindeki boyutsal ve parankimal değişiklikler ile klinik kserostomi derecesi arasındaki ilişkilerin incelenmesidir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Baş-boyun bölgesine 50-70 Gy küratif RT uygulanmış 50 hastanın 43'ü larinks (%86), 3'ü nazofarenks (%6) ve 4'ü oral kavite (%8) kanseri tanılıdır. RT öncesi, RT sonrası ve tedavi sonrası 3. ay kontrollerinde çekilen bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinden parotis bezi boyutları ölçüldü ve parotis bezi parankimi, parotit açısından değerlendirildi. Takiplerde kserostomi derecelendirilmesi Radiation Therapy Oncology Group common toxicity criteria version 2.0'a göre yapıldı. Parotis bezi boyutları, parankimal parotit, evre, cerrahi, total RT dozu, fraksiyon dozu ve eş zamanlı kemoterapinin (KT) kserostomi derecesi ile ilişkisi değerlendirildi.

BULGULAR: Yirmi bir (%42) hastada grade 1, 29 (%58) hastada grade 2 kserostomi saptandı. Grade 1 ve grade 2 kserostomi grupları karşılaştırıldığında; grade 2 grubundaki hastaların daha ileri evre, daha az cerrahi yapılmış, daha çok eş zamanlı KT uygulanmış ve parotis boyutları daha fazla oranda küçülmüş olduğu görüldü ($p<0,01$). Spearman ρ analizleri sonucunda kserostomi derecesi ile evre ve eş zamanlı KT varlığının pozitif korelasyonu ($p<0,001$); fraksiyon dozu ve parotis boyutlarıyla negatif korelasyon ($p<0,001$) saptanırken; radyolojik parotitis varlığı ile anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: RT sonrası parotis bezi boyutlarının radyolojik olarak küçülmesi kserostomi derecesi ile korele iken radyolojik parotitis durumunun klinik kserostomi derecesini yansıtmayabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Baş-boyun kanseri, Radyoterapi, Kserostomi, Parotis bezi, Parotit

ABSTRACT

INTRODUCTION: The most common chronic toxicity observed in head and neck cancer after curative definitive and adjuvant radiotherapy (RT) is xerostomia. The purpose of this study is to investigate the relationships between clinical xerostomia grade and the magnitude and parenchymal changes in the parotid gland ensuing after RT that is conducted for treating head and neck cancers.

METHODS: Fifty patients with larynx (43, 86%), nasopharynx (3, 6%), and oral cavity tumor (4, 8%), who were treated with 50-70 Gy curative RT in their head and neck regions, participated in the study. Patients were scanned by computerized tomography or magnetic resonance imaging before and after RT, as well as during the third-month examinations after their treatments. Parotid gland sizes were measured and parotid gland parenchyma were assessed with regards to parotitis by analyzing the images. Xerostomia grading was carried out in accordance with the common toxicity criteria version 2.0 of the Radiation Therapy Oncology Group. Relationships of xerostomia grade with parotid gland size, parenchymal parotitis, stage, operation, total RT dosage, fraction dosage, and concurrent chemotherapy were analyzed.

RESULTS: Twenty-one (42%) patients had grade 1 xerostomia and 29 (58%) patients had grade 2 xerostomia. Compared to Grade 1 xerostomia group; Grade 2 patients were more advanced stage, had less surgery but more concurrent chemotherapy, and had further reduced parotid sizes ($p<0.01$). Spearman ρ analyses revealed that xerostomia grade had significant positive correlations with stage and presence of concurrent chemotherapy ($p<0.001$); significant negative correlations with fraction dosage and parotid sizes ($p<0.001$). However, xerostomia grade did not significantly correlate with presence of radiological parotitis ($p>0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Reduction in the parotid gland sizes after RT treatment is correlated with xerostomia grade. However, radiological parotitis condition may not indicate the grade of clinical xerostomia.

Keywords: Head-neck cancer, Radiotherapy, Xerostomia, Parotid gland, Parotitis

GİRİŞ

Baş-boyun kanserleri en sık oral kavite, larinks, farinks ve hipofarinksten kaynaklanır. Nazal kavite ve paranazal sinüs kanserleri, tükürük bezi maligniteleri, çeşitli sarkomlar, lenfoma ve malign melanom daha nadir görülür (1). Baş-boyun tümörleri tüm kanserlerin %4'ü olmasına ve vücudun küçük bir bölümünde yer almasına rağmen, fizyolojik fonksiyonlar, görünüş, ifade ve sosyal ilişkiler açısından kritik öneme sahip bir bölgede yerleşirler. Bu nedenledir ki hastanın yaşam kalitesini en az etkileyecek şekilde tedavi; baş-boyun cerrahları, rekonstrüktif cerrahlar, radyasyon onkologları, medikal onkologlar, patologlar, radyologlar, psikiyatristler ve diğer konu ile ilgili sağlık personellerini içeren multidisipliner bir ekiple en uygun şekilde belirlenmelidir (2).

Tek başına radyoterapi uygulanması özellikle erken evre larinks tümörlerinde cerrahi kadar etkilidir. Radyoterapi lokal ileri evre tümörlerde cerrahi sonrası kemoterapi ile kombine olarak kullanılırken, operabl olmayan tümörlerin tedavisinde preoperatif olarak kemoterapi ile kombine kullanılıp yanıt değerlendirilmesi sonrası uygun hastalarda cerrahiye olanak sağlamaktadır. Çok ileri evre ve metastatik vakalarda ise kitleyi küçültmek, kritik organlara bası etkisini ortadan kaldırmak ve ağrıyı azaltmak için, palyatif amaçla uygulanabilmektedir (3). Baş-boyun bölgesine uygulan RT ile çeşitli erken ve geç yan etkiler ortaya çıkar. Normal dokularda erken etkiler tedavi sonrası ilk günlerde ya da haftalarda ortaya çıkarken; geç yan etkiler, RT'den aylar, yıllar ya da dekadlar sonra ortaya çıkabilir. Mukozit, yaş ya da kuru deskuamasyon, epilasyon, tükürük azalması erken yan etkiler iken; fibrozis, deri atrofi, hipotiroidi, tükürük bezi fonksiyon kaybı, beyin nekrozu, duyma kaybı, sekonder kanser gelişimi, özofagus striktürü, katarakt, retinopati, diş kaybı,

mandibula ve maxilla osteoradyonekrozu ve radyasyon myeliti geç yan etkilerdir (4).

Kliniğimizde baş-boyun tümörlü hastalar tüm hastalarımızın %7-11'ini oluşturmaktadır. RT uygulanan bu hastalarda en sık görülen yan etkilerden biri de parotis bezi fonksiyon bozukluğuna bağlı ağız kuruluğu (kserostomi) olup, uygulanan RT dozlarına ve RT alanı içinde kalan parotis bezi volümüne bağlı olarak değişmektedir. Bu sorun beraberinde konuşma ve tat duyusu değişiklikleri, yemek yiyememe, kilo kaybını getirmekte olup, hastanın konforunu büyük oranda bozmakta ve kalıcı olabilmektedir. Kserostomi derecelendirilmesi klinik olarak hastaların subjektif bildirimlerine göre yapılmaktadır. Parotis bezinin RT sonrası boyutsal ve parankimal değişikliklerinin klinik kserostomi şiddetini öngörmedeki değerini araştırmak amacıyla bu çalışmada hastaların RT öncesi, sonrası ve 3. ay kontrollerindeki parotis bezi boyutları ve parankim değişikliklerinin kserostomi ile ilişkisi incelendi. Ayrıca kserostomi üzerine etkili olabilecek evre, tedavi dozu, eş zamanlı KT ve cerrahi gibi faktörler değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Grubu

Ocak 2009-Ocak 2011 yılları arasında tek merkez Radyasyon Onkolojisi kliniğinde küratif definitif veya cerrahi sonrası adjuvan RT (eksternal konformal radyoterapi) uygulanan, histopatolojik olarak larinks, nazofarinks veya oral kavite kanseri tanısı almış olan 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 0-2, 18 yaş üstü, The AJCC Cancer Staging Manual'e göre T1-4, N0-3 ve M0 olarak evrelenen, uygulanan RT dozu 50-70Gy olup bilateral parotis bezleri RT'ye maruz kalan hastalar çalışmaya dahil edildi. Performans

durumu kötü olan (ECOG 3-4), 18 yaş altı, uzak metastazı olan, herhangi bir sebepten dolayı RT'yi tamamlayamamış veya daha önce aynı bölgeye RT almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bu çalışma Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu tarafından değerlendirilip onaylanmıştır (protokol no: 2011-135 23/03/2011). Araştırma, Dünya Tabipler Birliğinin Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütülmüştür.

Radyoterapi

Hastaların RT simülasyonu supin pozisyonunda, kollar gövdenin her iki yanında olacak şekilde, termoplastik baş-boyun maskesi kullanılarak baş sabitlemesi yapılarak uygulandı. Oral kavite tümörlü hastalarda dil basacağı (mouth bite) kullanılarak sert damak alan dışında bırakıldı. Hedef volüm belirlenmesi International Committee of Radiation Units and Measurements 50 (ICRU50) raporları göz önüne alınarak yapıldı. Tedavi alanları karşılıklı iki paralel alan üzerinde kişiye özel koruma blokları ile tasarlandı. RT; lokal ileri evre larinks ca ve dil ca tanılı hastalara günde 1 kez, haftada 5 gün, 1.8-2 Gy fraksiyon dozu ile düşük riskli bölgelere toplam 50 Gy, yüksek riskli bölgelere toplam 60-70 Gy olarak planlandı ve uygulandı. Erken evre larinks kanseri tanılı hastalara 2.25 Gy/fraksiyon dozu ile 63 Gy, nazofarinks kanseri tanılı hastalara 2 Gy/fraksiyon dozu ile toplam 70 Gy RT uygulandı. Endikasyonu olan hastalarda RT ile eş zamanlı haftalık sisplatin bazlı KT 25-35mg/m²/gün dozunda haftada bir uygulandı.

Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Tüm hastaların RT öncesi, RT bitiminde ve sonrasında ilk kontrollerinde (3. ayda) çekilen baş-boyun bölgesi bilgisayarlı tomografileri ve/veya manyetik rezonans görüntülemeleri aynı uzman radyolog tarafından değerlendirilmiş olup, hastaların parotis bezi derin lob, yüzeysel lob ve toplam parotis bezi boyutları aksiyel kesitlerde ölçüldü, ayrıca tedavi ile ilişkili parotitis varlığı/yokluğu değerlendirildi. Hastaların RT öncesi, sonrası ve kontrollerindeki kserostomi semptomları Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) akut radyasyon morbidite skorlama kriterleri kullanılarak derecelendirildi (5) (Tablo 1).

Hastalara uygulanan total RT dozu, fraksiyon dozu, RT ile eş zamanlı KT uygulanma durumu, parotis bezinin tedavi öncesi sonrası ve 3 aydaki kontrol boyutları ile radyolojik olarak parotitis varlığının klinik kserotomi derecesi ile korelasyonu incelendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences software program version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Hastaların RT öncesi ve sonrası parotis bezi boyutları Friedman Testi ile karşılaştırıldı. Grade 1 ve 2 kserostomi görülen hasta gruplarının özellikleri arasındaki fark Mann-Whitney U test veya Chi-Square testi ile değerlendirildi. Sağ ve sol parotis bezlerinin RT öncesi, sonrası ve 3. ay kontroldeki boyutsal değişimlerinin kserostomi grade 1 ve 2 hasta grupları arasındaki farkı ise Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. RTOG akut radyasyon morbidite skorlama kriterleri (5)

Grade	Tanım
0	Bazal tükürük salgısında değişiklik yok.
1	Hafif ağız kuruluğu/ hafifçe koyulaşmış tükürük kıvamı/ hafif tat değişikliği (metalik tat)/ bu değişikliklerle yemeklerde sıvı alımı artarken, bazal beslenme alışkanlıklarında değişiklik yoktur.
2	Orta derece veya tam ağız kuruluğu/ yapışkan, kıvamı koyulaşmış tükürük.
3	-----
4	Akut tükürük bezi nekrozu

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın medyan yaşı 54 (34-78) olup, hastaların 3'ü (%6) kadın, 47'si (%94) erkektir. Primer kanser bölgesi olarak hastaların 43'ü (%86) larinks, 3'ü (%6) nazofarenks ve 4'ü (%8) oral kavite kanseri tanılıdır. Primer tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların %60'ı (30 hasta) opere olmamıştır, yalnızca histopatolojik tanı için doku örnekleme yapılmıştır. Bu hastaların

3'ünde operasyon önerilmesine karşın hastalar kabul etmemiş, bir hasta da medikal nedenlerle opere olamamıştır. Opere olan 13 hastaya (%26) total larenjektomi + boyun lenf nodu diseksiyonu (BLND), 3 hastaya (%6) supraglottik larenjektomi + BLND uygulanmıştır. Retromolar trigon yerleşimli oral kavite tümörlü 1 hastaya (%2) tümör eksizyonu yapılmış, 1 hastaya (%2) parsiyel larenjektomi + BLND uygulanmış, dil yerleşimli oral kavite tümörlü 1 hastaya (%2) sol hemiglossektomi + BLND uygulanmış ve 1 hastaya (%2) da kordektomi yapılmıştır. Opere olan hastaların patolojik evrelemesi, opere olmayan hastaların ise klinik evrelemesi yapıldığında 9 hasta (%18) Evre I, 15 hasta (%30) Evre II, 12 hasta (%24) evre III ve 14 hasta (%28) evre IVA olarak değerlendirildi.

Tablo 2. Tanı ve yerleşim yeri

Tanı	Yerleşim Yeri	n(%)
Larinks kanseri	Glottik	25 (50)
	Supraglottik	18 (36)
Nazofarinks kanseri	Nazofarinks	3 (6)
	Sert damak	1 (2)
Oral kavite tümörü	Retromolar trigon	1 (2)
	Dil	2 (4)

Not: "n" hasta sayısını temsil etmektedir.

Opere olmamış 30 hastanın (%60); 3'ü (%6) nazofarinks, 2'si (%4) oral kavite, 25'i (%50) larinks kanseri tanılı olup küratif definitif radyoterapi uygulandı. Larinks kanseri tanılı 18 hastaya (%36) operasyon sonrası küratif adjuvan RT, 2 oral kavite tümörlü hastaya (%4) küratif adjuvan RT uygulandı.

Tüm hastalara planlanmış hedef hacme (planned target volume-PTV) yüksek risk volümüne total doz median 64 Gy (60Gy-70Gy) olarak ve 1 hastaya 1.8 Gy, 32 hastaya 2 Gy ve 17 hastaya 2.25 Gy fraksiyon dozu ile tedavi uygulandı. Hastaların %44'üne (22 hasta) RT ile eş zamanlı KT uygulanırken hastaların %56'sına (28 hasta) eş zamanlı KT uygulanmamıştır. Parotis bezi boyutları RT öncesi, sonrası ve ilk kontrollerinde çekilen bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik

rezonans görüntülemelerinden aynı uzman radyolog tarafından milimetre cinsinden bezin 3 boyutu ölçülerek mm³ şeklinde hesaplanmış, parotis bezleri sağ, sol, derin, yüzeysel ve toplam boyutları değerlendirilmiştir. Tüm hastaların RT öncesi, RT sonrası ve ilk kontrollerinde ölçülen parotis bezi boyutları median değerleri sırasıyla sağ parotis bezi için 30,5mm³, 29mm³ ve 29 mm³; sol parotis bezi için 32mm³, 30mm³ ve 29mm³ idi. Friedman testi sonucunda hem sağ (p<0,001) hem sol (p<0,001) parotis bezi boyutlarının değişiminin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmüştür.

Takiplerde 21 (42%) hastada klinik olarak grade 1, 29 (58%) hastada grade 2 kserostomi saptandı. Kserostomi gelişmeyen (grade 0) veya grade 4 kserostomi gelişen hasta olmadı. Kserostomi grade 1 ve 2 olan hasta gruplarının özellikleri karşılaştırıldığında yaş, primer kanser bölgesi, total PTV high-risk dozu ve radyolojik parotitis varlığı açısından herhangi bir fark görülmedi (sırasıyla p=0.431, p=0.906, p=0.475 ve p=0.205) (Tablo 3). Grad 1 kserostomi grubunda T1-2 evreler çoğunlukta iken grad 2 kserostomi grubunda T3-4 evreler çoğunlukta idi (p<0,001). Benzer şekilde grad 2 kserostomi grubunda nod pozitif 11 hasta var iken grad 1 kserostomi grubunun tamamı nod negatif hastalardan oluşmaktadır (p=0,006). Grad 1 kserostomi grubundaki hastalar daha çok cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanan hastalar olduğu görülmüştür (p=0,002). Ayrıca grad 2 kserostomi grubundaki hastaların eş zamanlı KT uygulanma oranı %69 iken grad 1 kserostomi grubunda eş zamanlı KT %9,5 hastaya uygulanmıştır (p<0,001). Sağ ve sol parotis bezi boyutlarının RT sonrası median değerlerine bakıldığında Grad 2 kserostomi grubunda istatistiksel olarak anlamlı küçük olduğu saptanmıştır (p<0,001).

Kserostomi şiddeti üzerinde etkili olabilecek olası faktörleri tespit etmek amacıyla kserostomi derecesi ile yaş, cerrahi, total RT dozu, fraksiyon dozu, eş zamanlı KT, T evresi, N evresi, RT öncesi sonrası ve ilk kontroldeki parotis bezi radyolojik boyutları ve radyolojik parotitis ilişkisi Spearman korelasyon testi ile incelendi. T evresi, N evresi, eş zamanlı KT ve cerrahi yapılmış olması ile kserostomi derecesi arasında pozitif korelasyon saptanırken fraksiyon dozu ile negatif korelasyon görüldü (p≤0,001). RT öncesi parotis bezi boyutları ile kserostomi arasında ise anlamlı bir korelasyon

bulunmadı. RT bittikten sonraki ve 3. ay kontrolde parotis bezi boyutlarındaki küçülme ne kadar fazla ise kserostomi şiddetinin arttığı gösterildi ($p \leq 0,001$). Buna karşın radyolojik olarak parotitis varlığının ise kserostomi derecesi ile anlamlı bir korelasyonu saptanmadı ($p=0,270$) (Tablo 4).

Tablo 3. Kserostomi Grade 1 ve 2 grupları ile tüm hastaların genel karakteristikleri

Karakteristikler	Tüm Hastalar	Grade 1	Grade 2	p
n	50	21	29	
Yaş				
Medyan (En düşük-En yüksek)	54 (38-78)	55 (44-74)	53 (38-78)	0,431
Tanı				
Larinks kanseri	43 (86%)	18 (85,7%)	25 (86,2%)	0,906
Nazofarinks kanseri	3 (6%)	1 (4,8%)	2 (6,9%)	
Oral kavite tümörü	4(8%)	2 (9,5%)	2 (6,9%)	
T Evresi				
1	9 (18%)	9 (42,8%)	0	<0,001
2	17 (34%)	11 (52,4%)	6 (20,7%)	
3	15 (30%)	0	15 (51,7%)	
4	9 (18%)	1 (4,8%)	8 (27,6%)	
N Evresi				
0	39 (78%)	21 (100%)	18 (62,1%)	<0,01
1	3 (6%)	0	3 (10,3%)	
2	8 (16%)	0	8 (27,6%)	
Cerrahi				
Evet	20 (40%)	3 (14,3%)	17 (58,6%)	<0,01
Hayır	30 (60%)	18 (85,7%)	12 (41,4%)	
Total PTV yüksek risk doz				
Medyan (En düşük-En yüksek)	64Gy(50-70Gy)	63 Gy (50-70 Gy)	66 Gy (56-70Gy)	0,475
Fraksiyon dozu				
1,8 Gy	1 (2%)	0	1 (2%)	<0,001
2,0 Gy	32 (64%)	4 (19%)	28 (98%)	
2,25 Gy	17 (34%)	17 (81%)	0	
Konkürren KT				
Evet	22 (44%)	2 (9,5%)	20 (69%)	<0,001
Hayır	28 (56%)	19 (90,5%)	9 (31%)	
Total Sağ parotis bezi boyutu (mm ³)				
Medyan (En düşük-En yüksek)				
RT Öncesi	30,5 (18-50)	38 (22-50)	30 (18-45)	<0,001
RT Sonrası	29 (11-45)	35 (21-45)	25 (11-40)	
3. ay kontrol	29 (15-48)	35 (24-48)	25 (15-40)	
Total sol parotis bezi boyutu (mm ³)				
Medyan (En düşük-En yüksek)				
RT Öncesi	32 (18-45)	33 (21-45)	30 (18-45)	<0,001

RT Sonrası	30 (15-45)	35 (18-45)	23 (15-40)	
3. ay kontrol	29 (15-48)	35 (25-48)	25 (15-35)	
Radyolojik Parotit				
Evet	33 (66%)	12 (57,1%)	21 (72,4%)	0,205
Hayır	17 (34%)	9 (42,9%)	8 (27,6%)	

Tablo 4. Olası etkenler ile RT sonrası kserostomi arasındaki ilişkiler üzerinde yapılmış Spearman's ρ analizlerinin sonuçları

	ρ	P
Yaş	-0.112	0,437
T Evresi	0.721	0,001***
N Evresi	0.449	0,001***
Cerrahi	0.447	0,001***
PTV yüksek risk total RT doz	0.102	0,481
Fraksiyon RT doz	-0.835	0,001***
Konkürren KRT	0.591	0,001***
RT Öncesi sağ parotis bezi radyolojik boyutu	-0.279	0,051
RT Öncesi sol parotis bezi radyolojik	-0.247	0,084
RT Sonrası sağ parotis bezi radyolojik	-0.503	0,001***
RT Sonrası sol parotis bezi radyolojik	-0.476	0,001***
3. ay sağ parotis bezi radyolojik	-0.563	0,001***
3. ay sol parotis bezi radyolojik	-0.625	0,001***
RT Sonrası radyolojik parotit	0.159	0,270

Not: *** $p < 0.001$. T, N ve PTV; tümör, nod ve planned target volume ifadelerini temsil etmektedir

TARTIŞMA

Kserostomi konvansiyonel RT sonrası sık görülen yan etkilerden biridir. 7,2Gy'den sonra tükürük akımı yarıya düşer, 36Gy'de en az seviyeye gelir (6). Tedaviden sonraki 2 yıl aynı şekilde sürer. Bu çalışmada hastaların RT öncesi kserostomi semptomu yokken (RTOG Grad 0), RT sonrasında hastaların tümü kserostomi semptomu tariflemekteydi. Rodrigues ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (7) baş-boyun bölgesine lenfoma nedeniyle RT alan 15 hastada tükürük bezi disfonksiyonunun (RTOG toksisite skalası ile değerlendirilmiş) yaşam kalitesine etkisi (EORTC Quality of Life Questionnaire – H&N-35 anketi ile değerlendirilmiş) ile RT doz-cevap ilişkisi değerlendirilmiş. RT sırasında %47 hastada

grad 2 kserostomi görülürken, bu hastaların 1/3'ünde semptomları 2 yıl süresince devam ettiği görülmüştür. En az bir parotis bezine ortalama >31Gy RT alan hastalarda 6. aydaki ağız kuruluğu %17, yapışkan tükürük kıvamı %25 görülürken, minör tükürük bezlerine ortalama >11Gy RT alanlarda yapışkan tükürük kıvamı %25 oranında görülmüştür. Sonuç olarak parotis bezi dozunu ortalama ≤ 31 Gy'de, minör tükürük bezi dozunu ortalama ≤ 11 Gy'de tutmanın subakut kserostomi riskini azalttığı gösterilmiş.

Hey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (8); Baş-boyun tümörlü yalnız RT alan (61 hasta) veya cisplatin ile kemoradyoterapi (KRT) alanların (36 hasta) tükürük bezi fonksiyonları, tükürük bezi akım hızı tedavi sırasında, 2. ve 6. haftalar ile tedavi

sonrası 4. hafta ve 6. ayda değerlendirilmiş. Klinik hedef hacim (CTV) 1'e (primer tümör ve tutulu LN bölgesi) 64-70 Gy RT uygulanmış. CTV2'ye (düşük risk bölgeleri) 50Gy RT uygulanmış. Normal doku komplikasyon olasılığı Toksik doz (hastaların %50'sinde toksisite oluşturan doz, TD) 50 değeri KRT alan kolda 4. hafta için 32,2 Gy, 6. ay için 32,1 Gy iken, RT alan kolda 4. hafta için 41,1 Gy, 6. ay için 39,6 Gy bulunmuş. TD50'nin tolere edilebilir dozu KRT kolunda, yalnız RT koluna göre 7-8 Gy daha az bulunmuş. Bu çalışma ile KRT'nin parotis bezinde daha yüksek oranda hasara sebep olduğu gösterilmiş. Yoğunluk ayarlı radyoterapi (Intensity modulated radiotherapy - IMRT) kullanımının artması ile parotis bezi RT sensitivitesinin cisplatin ile artışının önüne geçilmesi beklenmektedir. Çalışmamızda Grade 2 kserostomi olan hasta grubunda grade 1 olan gruba göre daha fazla eşzamanlı KT olan hasta olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Ayrıca eş zamanlı KT ile kserostomi gradı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$).

Ricchetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (9); Oropharynx ca tanılı 26 hastada IMRT±KT sırasında risk altındaki seçilmiş organların volümetrik değişimi incelenmiş. Hastalara haftada bir bilgisayarlı tomografi yapılarak veriler elde edilmiş. Parotis bezi, submandibüler bez, larinks, sternokleidomastoid kas volümleri ölçülmüş. Tüm ölçümü yapılan organlarda 5 hafta sonrası değişiklikler saptanmıştır. 7. Haftada yapılan ölçümde volüm değişikliği en fazla parotis bezinde olduğu görülmüştür. Tüm seçilmiş risk altındaki organlarda anlamlı istatistiksel değişiklikler kaydedilmiş.

Teshima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (10); İleri evre, 20 oral skuamöz hücreli karsinom tanılı hastaya preoperatif RT uygulanmış. Hastanın parotis bezi boyutları MRI veya BT ile değerlendirilmiş. 30Gy RT sonrası parotis bezi volümü 68,2 cm³'den, 47,9 cm³'e düşmüş ($p=0.01$). RT öncesi ve sonrası parotis bezi volüm %85'den %54'e değişmektedir. Parotis volümü ile tükürük salgısı azalması arasında korelasyon görülmüş.

Başka bir çalışmada Broggi ve arkadaşları (11); Baş-boyun bölgesine IMRT ile RT alan 174 hastada parotis bezi boyutlarındaki azalma RT öncesi ve sonrası çekilen bilgisayarlı

tomografiler ile değerlendirilmiş. Boyutlarda %26 oranında azalma gösterilmiş ($p<0.001$).

Çalışmamızda literatüre ek olarak parotis bezi boyutlarındaki küçülmenin kserostomi derecesi ile korelasyonu değerlendirildi ve istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptadı ($p<0,001$). Ayrıca Grade 2 kserostomi görülen hasta grubunda grade 1 grubuna göre parotis boyutlarının daha fazla azaldığı tespit edildi ($p<0,001$). Parotis bezi boyutlarındaki radyolojik küçülme ne kadar fazla ise kserostomi şiddetinin arttığı görüldü. Buna karşın radyolojik parotitis bulunması ile klinik kserostomi derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($p=0,270$).

Deasy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (12); Geç tükürük bezi disfonksiyonu ortalama parotis dozu ile ilişkili bulunmuştur. Ciddi kserostomi (tükürük bezi fonksiyonunu bazalin <%25'i ise) en az bir parotis dozu ortalama <20Gy doz verilerek korunursa veya her iki parotis bezine ortalama <25Gy doz verilirse, büyük oranda engellenebilir. Özellikle IMRT gibi tekniklerle parotis bezi daha iyi korunabilir. Parotis bezi ortalama dozu ne kadar düşük tutulursa, daha iyi fonksiyon sağlanır. Ayrıca submandibüler bezin korunması da kserostomi riskini önemli ölçüde azaltır. Çalışmamızda kserostomi derecesi hasta bildirimine dayanan RTOG toksisite skalasında göre yapılmıştır. Tükürük bezi salgısının kantitatif değerlendirilmesinin yapılmaması bu çalışmanın başlıca kısıtlılığıdır.

Dijkema ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (13); Baş-boyun bölgesi malignitesi nedeniyle IMRT veya konvansiyonel RT ile tedavi edilen 222 hastanın, tedavi sonrası 1. yılda parotis bezi fonksiyonu tükürük akım hızı ile değerlendirilmiş. Hastalara GTV'ye konvansiyonel RT ile 50-70 Gy (2Gy/frk), IMRT ile 2-2,3Gy/frk, toplam 69-70Gy, haftada 5 kez uygulanmış. 384 parotis bezi incelendiğinde ortalama parotis dozu TD50 değeri 39,9Gy olup, ortalama 25-30Gy dozların %17-26 normal doku komplikasyon olasılığına sebep olduğu görülmüştür.

Yaptığımız çalışmada hastaların parotis bezleri bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmiş. Parotis bezi boyut ve fonksiyonları aşağıdaki çalışmalarda belirtildiği gibi değişik yöntemlerle de değerlendirilebilmektedir.

Dirix ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (14); Difüzyon ağırlıklı MRI ile 8 baş boyun bölgesi tümörü olan ve parotis bezi koruyarak RT alan (karşı parotis ortalama dozu <26Gy) hastalar değerlendirilmiş. Bu değerler tükürük bezi sintigrafisi ile karşılaştırılmış. Hastaların korunan parotis bezi ile diğer parotis arasında belirgin fark görülürken, sintigrafik değerler ile MRI değerleri uyumlu olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar MR'ın non-invaziv olması nedeniyle daha uygulanabilir olduğunu göstermiştir.

Marzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (15); Baş-boyun kanserli IMRT ile tedavi edilen 59 hastanın RTOG toksisite skoru ile kserostomi semptomu ve stimüle edilmiş ve edilmemiş tükürük akımları değerlendirilmiş. Ölçümler RT öncesi ve RT sonrası 3, 6, 12, 18, 24. aylarda yapılmış. TD50 değerleri 3, 6, 12 aylarda 21.4, 27.8 ve 41.6 olarak bulunmuş. RT sonrası tükürük bezi fonksiyonundaki düzelme genellikle RT'den 1 yıl sonra görülmektedir.

SONUÇ

Baş-boyun malignitelerinde RT sonrası gelişen kserostominin klinik skorlaması hastaların subjektif bildirimlerine göre yapılmaktadır, tükürük bezi fonksiyonunun değerlendirilebilmesi için yapılacak ek tetkikler maliyeti arttırabilmektedir. Çalışmamızda hastaların primer kanserlerini değerlendirmek üzere çekilen kontrol BT/MRI görüntülerinden yapılacak parotis bezi boyut ölçümlerinin kserostomi derecesi ile korele olduğu görülmüştür. Parotis bezi boyutlarının küçülmesi kserostomi derecelendirmesi için objektif bir yöntem olarak kullanılabilir.

REFERANSLAR

1. Cardesa, Antonio; Slootweg, Pieter J.(Eds.) "patology of the head and neck" Springer, 2006, 180-2
2. K. Kian Ang, Head and neck tumors, Gunderson and Tepper, Clinical Radiation Oncology, 2007, 629
3. Myers EN, Suen JY. Cancer of head and neck. Churchill Livingstone Inc. Broadway New York, Edinburg, London, Melbourne, 2nd Edition: 159-178, 1989
4. Travis EL. Organizational response of normal tissues to irradiation. Semin Radiat Oncol 2001;11:184-197.
5. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)." Cox JD et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
6. Jen YM, Lin YC, Wang YB. Dramatic and prolonged decrease of whole salivary secretion in nasopharyngeal carcinoma patients treated with radiotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:332-337.
7. Rodrigues NA, Killion L, Hickey G, Silver B, ve ark. A prospective study of salivary gland function in lymphoma patients receiving head and neck irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Nov 15;75(4):1079-83.
8. Hey J, Setz J, Gerlach R, Vordermark D, ve ark. Effect of Cisplatin on parotid gland function in concomitant radiochemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Dec 1;75(5):1475-80.
9. Ricchetti F, Wu B, McNutt T, Wong J, ve ark. Volumetric change of selected organs at risk during IMRT for oropharyngeal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 May 1;80(1):161-8.
10. Teshima K, Murakami R, Tomitaka E, Nomura T, ve ark. Radiation-induced parotid gland changes in oral cancer patients: correlation between parotid volume and saliva production. Jpn J Clin Oncol. 2010 Jan;40(1):42-6.
11. Broggi S, Fiorino C, Dell'Oca I, Dinapoli N, ve ark. A two-variable linear model of parotid shrinkage during IMRT for head and neck cancer. Radiother Oncol. 2010 Feb;94(2):206-12.
12. Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, Chao KS, ve ark. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Mar 1;76(3 Suppl):S58-63.
13. Dijkema T, Raaijmakers CP, Ten Haken RK, Roesink JM, ve ark. Parotid gland function after radiotherapy: the combined michigan and utrecht experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Oct 1;78(2):449-53.
14. Dirix P, De Keyser F, Vandecaveye V, Stroobants S, ve ark. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging to evaluate major salivary gland function before and after radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 Aug 1;71(5):1365-71.
15. Marzi S, Iaccarino G, Pasciuti K, Soriani A, ve ark. Analysis of salivary flow and dose-volume modeling of complication incidence in patients with head-and-neck cancer receiving intensity-modulated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Mar 15;73(4):1252-9.

Prognostic Value of De-Ritis Ratio in Adolescents and Young Adult Patients with Breast Cancer

Adölesan ve Genç Yetişkin Meme Kanseri Hastalarında De-Ritis Oranının Prognostik Değeri

Utku Oflazoglu¹, Yakup iriagac², Yüksel Kucukzeybek¹, Umut Varol¹, Tarik Salman¹, Halil Taskayatan¹, Yasar Yildiz¹, Ahmet Alacacioglu¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.08.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 27.09.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.85619

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, adolesan ve genç erişkin (AGE'li) meme kanseri olan hastalarda aspartat aminotransaminazın alanin aminotransaminaza (De-Ritis oranı) oranının prognostic bir belirteç olarak rolü araştırıldı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada, Ocak 2006 - Mayıs 2016 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde izlenen 18-39 yaşları arasındaki hastaları geriye dönük olarak değerlendirdi. De-Ritis oranının cut-off değerlerini bulmak için ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. Hastalar kesim değerine göre iki gruba ayrıldı.

BULGULAR: Toplamda 190 meme kanseri hastası vardı. Tanı sırasındaki ortalama yaş 34 idi (min: 23, maks: 39). Takiplerinde 37 hastada (% 19.5) nüks saptandı. Histolojik olarak, hastaların büyük çoğunluğu 2. ve 3. derece idi. Tek değişkenli analizde De-Ritis oranının, histolojik derecenin, ER durumunun, PR durumunun ve Luminal durumunun hastalıksız sağkalım(HS) açısından iyi prognostik faktörler olduğunu saptandı [sırasıyla p: 0.014, p: 0.006, p: 0.032, p: 0.002, p: 0.05]. De-Ritis oranı<0,93 olan grupta HS 106,2 ay iken De-Ritis oranı≥0,93 79,2 ay olarak saptandı (p: 0,014). Hastalıksız sağkalım açısından çok değişkenli analizde histolojik derece, PR durumu ve De-Ritis oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada De-Ritis oranının adolesan ve genç erişkin meme kanserli hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, AGE, De-Ritis oranı, AST, ALT

ABSTRACT

INTRODUCTION: The present study aimed to investigate the potential of ratio of aspartate aminotransaminase to alanine aminotransaminase (De-Ritis ratio) as prognostic marker in adolesant and young adults(AYAs) patients with breast cancer.

METHODS: This study retrospectively evaluated patients aged 18-39 who were followed-up from January 2006 to May 2016 at the Medical Oncology Clinic of İzmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital. In order to find out De-Ritis ratio cut-off values, ROC curve analysis was used. The patients were divided into two groups according to the cutoff value.

RESULTS: We had 190 patients with breast cancer in total. The median age at diagnosis was 34 (min: 23, max: 39). 37 patients (19.5%) experienced a relapse in the follow-up period. Histologically, the great majority of patients were grade 2 and 3. The univariate analysis demonstrated that De-Ritis ratio, histological grade, ER status, PR status and Luminal status were good prognostic factors in terms of disease free survival(DFS) [p: 0.014, p: 0.006, p: 0.032, p: 0.002, p: 0.05 respectively]. The group De-Ritis ratio<0,93 had 106.2 months of DFS while the group De-ritis ratio≥0,93 had 79.2 months [p<0.014]. In multivariate analysis for DFS histological grade, PR status and De-Ritis ratio were found to be statistical significance.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study, it has been shown that the De-Ritis ratio can be used as a prognostic marker in AYAs with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, AYAs, De-Ritis ratio, AST, ALT

INTRODUCTION

Adolescents and young adults (AYAs) refer to the individuals aged between 15 and 39 years. Breast cancer is the most prevalent type of cancer among AYAs women ^[1]. Of 200,000 breast cancer cases diagnosed in the US every year, approximately 13,000 (6.6%) represent women younger than 40 years ^[2]. In a Turkish study conducted on 11,385 breast cancer cases, AYAs rate was found to be 17% ^[3].

Compared with other peer groups, the past 25 years saw less progress in terms of increasing survival in AYAs breast cancer cases. The unclarity regarding the biological characteristics of those cancers and inadequate clinical studies are among the reasons for poor outcome observed in this population.

Recent evidence shows that AYAs with breast cancer differs from the aged population in clinical and etiological terms ^[1]. Some studies demonstrated that AYAs with breast cancers were diagnosed at rather advanced stages and characterized with a poorer prognosis, more aggressive phenotype, lower ER positivity, and higher histological grades. Other studies found that it was associated with a higher Her-2 expression as well as a larger tumor size, and higher number of lymph node involvement ^[1,4-6].

A number of studies were carried out comparing younger and older patients in order to reveal age-related differences in breast cancer. In a study by Alders et al., in which they evaluated 700 breast cancer cases by dividing them into peer groups (younger than 45 and older than 65), they found less ER positivity (71% vs. 80%; $p=0.27$), a higher rate of Grade 3 (56% vs. 26%; $p<0.0001$), a higher rate of axillary lymph node metastasis (38% vs. 25%; $p=0.008$) and a higher pathological T ($>T_2$; 62% vs. 47%; $p=0.012$) ^[7].

The ratio of the serum levels of aspartate aminotransferase (AST) to alanine aminotransferase (ALT) was first defined by Fernando De-Ritis, and since his description, the AST/ALT ratio has been accepted as De-Ritis ratio ^[8].

AST and ALT are liver enzymes that are very commonly used in various clinical fields. Although AST and ALT are often released from the liver to the blood, they are also released by both malign and non-malign cells; and some studies showed that it has prognostic value for certain types of cancer ^[9-14].

A study by Bezan et al. demonstrated preoperative increased serum AST/ALT ratio to be an important marker for overall survival (OS) after renal cell carcinoma operation ^[13]. In this context, the reason is considered to be the increased aerobic glycolysis in cancer cells, which is also known as the "Warburg Effect" ^[15]. As breast cancer may also be associated with an increased glucose metabolism, we hypothesize that the AST/ALT ratio may play a prognostic role in breast cancer ^[16]. To our knowledge, it is not clear whether De-Ritis ratio has a prognostic value for breast cancer. Therefore, we aimed to determine whether De-Ritis ratio, which is measured preoperatively in non-metastatic AYAs patients with breast cancer, as well as demographic data and other factors that could be of prognostic significance.

MATERIAL and METHODS

This study retrospectively evaluated patients aged 18-39 who were followed-up from January 2006 to May 2016 at the Medical Oncology Clinic of Izmir Katip Celebi University, Ataturk Training and Research Hospital. Prior to the study, an approval was received from the university's ethical board. Patients with fully accessible data were included in the study. A total of 910 patients with breast cancer were screened, and patients older than 40 age were excluded from the study. Patients with viral hepatitis, patients receiving neoadjuvant chemotherapy, patients diagnosed with pathological in situ carcinoma, and those with serious comorbidities were also excluded from the study. The patients who were metastatic at diagnosis were excluded for De-Ritis analysis; biochemical results which were one week before surgery were used to proportion AST (u/L) to ALT (u/L) in order to find De-Ritis ratio. Female patients followed-up for at least 24 months were included. All patients' AST and

ALT values were found through standard clinical test methods.

The following data were also recorded for all patients: age, age at diagnosis, marital status, date of death, last follow-up, comorbidities, smoking status, family history of cancer, tumor location (right or left breast), type and date of operation, date of recurrence, axilla and sentinel lymph node status, tumor type, grade, carcinoma in situ presence, estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) status, epidermal growth factor receptor 2 (Her-2), the fraction of Ki-67, presence of metastasis at diagnosis, metastasis during follow-up, location of metastasis if any and adjuvant treatments (chemotherapy, hormone therapy, luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) analogue therapy and radiotherapy).

The clinical stage was determined according to the Union for International Cancer Control TNM classification system, 7th edition. The categorization of molecular subtypes was constructed according to the St Gallen International Breast Cancer Conference 2011^[17]: luminal A (ER + and/or PR+, Ki67 low and HER2-), luminal B (ER + and/or PR+, Ki67 high and/or HER2+), HER2-positive (ER-, PR- and HER2+) and triple-negative type (ER-, PR- and HER2-)

Statistical method

The data were evaluated by using "SPSS 20.0 for Windows" package program. Overall survival (OS) was calculated from the time of diagnosis to death; progression-free survival (DFS) from the date of operation to the detection of first local and/or distant recurrence or the date on which the patient was seen for the last time (for patients who did not appear for follow-up). The efficacy of using the AST/ALT ratio (De-Ritis ratio) to predict DFS was analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. The patients were divided into two groups according to the cutoff value. Mann-Whitney U Test was used to compare the ratio between groups, the 'Kaplan-Meier method' was employed for survival analyses, and the groups' survival values were compared using the log-rank test. The prognostic significance of certain factors was assessed using the Cox proportional hazards regression model. $P < 0.05$ was taken to indicate statistical significance.

RESULTS

We had 190 patients with breast cancer in total. The median age at diagnosis was 34 (min:23, max:39). We found 138 ER-positive (72.6%), 137 PR-positive (72.1%), and 52 Her-2 positive (27.4%) in pathological examination of these patients. Histologically, the great majority of patients were grade 2 and 3. The median tumor diameter was 3.30 cm (min: 0.4 cm, max: 12 cm). Regarding the stage at diagnosis; 35 patients (18.4%) were stage I, 90 patients (47.4%) were stage II, 40 patients (21.1%) were stage III, and 25 patients (13.2%) were stage IV.

Table 1. Demographic characteristics of patients with AYA breast cancer

Characteristics	Number of Patients (percentage)
Age, year (mean)	33.54 (23-39)
Marital Status	
Married	167 (87.8%)
Single	23 (12.1%)
Smoking	
Smoker	13 (6.8%)
Non-smoker	177 (93.2%)
Comorbidity	
Yes	16 (8.4%)
No	174 (91.6%)
Family History of Breast Cancer	
Yes	11 (5.8%)
No	179 (94.2%)
Tumor Localization	
Left Breast	102 (53.7%)
Right Breast	86 (45.3%)
Bilateral	2 (1.1%)
Type of Tumor	
Invasive Ductal Carcinoma	137 (72.1%)
Invasive Medullar Carcinoma	4 (2.1%)
Invasive Lobular Carcinoma	10 (5.1%)
Mixed Type	22 (11.6%)
Other	17 (8.9%)
Carcinoma In Situ Presence	
Yes	105 (55.3%)
No	85 (44.7%)
ER Status	
Positive	138 (72.6%)
Negative	52 (27.4%)
PR Status	
Positive	137 (72.1%)
Negative	53 (27.9%)
Her-2 Status	
Positive	52 (27.4%)
Negative	138 (72.6%)
Histological Grade	
Grade 1	10 (5.3%)
Grade 2	101 (53.2%)
Grade 3	79 (41.6%)
Stage at Diagnosis	
Stage 1	35 (18.4%)
Stage 2	90 (47.4%)
Stage 3	40 (21.1%)
Stage 4	25 (13.2%)

Adjuvant Chemotherapy		patients (19.5%) had a recurrence during the follow-up, 35 (18.4%) patients were dead. In a total of 165 patients in the adjuvant setting (excluding 25 patients metastatic at diagnosis), the cutoff value for the De-Ritis ratio was set at 0.93 according to the Roc curve (p:0.028) (<i>Figure 1</i>); therefore eighteen patients (16.5%) presenting De-Ritis ratios less than 0.93 (n: 109 patients) had a recurrence, and 19 patients (33.9%, n: 56) with De-Ritis ratio equal to or higher than 0.93 developed a recurrence (p:0.014). In those patients with De-Ritis ratios less than 0.93, 3-year disease-free survival (DFS) rate was 86%, and 5-year DFS was 75%; however, those rates were 73% and 56%, respectively, for those patients with De-Ritis ratios less than 0.93 (p:0.014) (<i>Figure 2</i>). The univariate analysis demonstrated that De-Ritis ratio, histological grade, ER status, PR status and Luminal status were good prognostic factors in terms of DFS (p:0.014, p:0.006, p:0.032, p:0.002, p:0.05 respectively). A univariate analyses of various parameters as predictors of DFS in 165 patients with AYAs with breast cancer were shown in <i>Table 2</i> .
Received	155 (81.6%)	
Not received	35 (18.4%)	
Hormone therapy		
Received	119 (62.6%)	
Not received	71 (37.4%)	
LHRH analogue		
Received	73 (38.3%)	
Not received	117 (61.6%)	
Radiotherapy		
Received	164 (86.3%)	
Not received	26 (13.7%)	

ER= Estrogen receptor, PR= Progesterone receptor, LHRH= Luteinizing hormone releasing hormone analogue

Of 25 patients metastatic at diagnosis, 8 (32%) had brain metastasis, 16 (64%) had bone metastasis, 10 (40%) had liver metastasis; and among the patients who developed metastasis during the follow-up, 22 (13%) had bone metastasis, 10 (6%) had liver metastasis and 8 (4.8%) had brain metastasis. The patients' demographic characteristics were shown in Table 1.

The median follow-up period was 54 months (min: 24 months, max: 124 months). While 37

Table 2. Univariate analyses of various parameters as predictors of disease free survival in 165 patients with AYA with breast cancer.

Variables	N (number of patients with disease recurrence)	Univariate analysis P value
De Ritis ratio (<0.93 vs ≥0.93)	109(18) vs 56(19)	0.014
Histological grade (1, 2, 3)	10(0) vs 88(14) vs 67(23)	0.006
ER status (neg vs. pos)	43(16) vs 122(21)	0.032
PR status (neg vs. pos)	43(17) vs 122(20)	0.002
Luminal status (Lum A, Lum B, Her2 overexpression, basal-like)	69(7) vs 58(16) vs 11(4) vs 27(10)	0.05
Concomitant CIS (neg. vs. pos.)	66(19) vs 99(18)	0.436
Adjuvant chemotherapy (neg vs. pos.)	22(4) vs 143(33)	0.826
Adjuvant radiotherapy (neg vs. pos)	21(6) vs 144(31)	0.555
Her-2 status (neg. vs. pos.)	124(27) vs 41(10)	0.996
Marital status (single vs married)	21(6) vs 144(31)	0.821
Reception of LHRH analog (neg. vs. pos.)	99(24) vs 66(13)	0.765
Family history of cancer (neg vs. pos)	156(33) vs 9(4)	0.207
Stage (1,2,3)	35(4) vs 90(20) vs 40(13)	0.139

ER= estrogen receptor, PR= progesterone receptor, CIS= carcinoma in situ, Lum= Luminal, Neg= negative, Pos= positive

A univariate overall survival analysis according to tumor histological grade, grade 3 patients revealed a shorter survival time ($p:0.027$). Likewise, when those patients who were metastatic at diagnosis were excluded ($n: 165$), 16 (37.2%) of 43 ER-negative patients and 21 of 122 (17.2%) ER-positive patients presented a recurrence ($p:0.05$). Similarly, 17 (39.5%) of 43 PR-negative patients and 20 (16.4%) of 122 PR-positive patients had a recurrence ($p:0.003$). A total of 165 patients non-metastatic at diagnosis were categorized into Luminal A (41.8%, $n:69$), Luminal B (9.5%, $n:58$), Her-2 overexpression (6.6%, $n:11$) and Basal-like (16.3%, $n: 27$) molecular subtypes. Their overall survival analysis revealed that Luminal A presented a better prognosis, while basal-like category had a poorer prognosis ($p:0.006$). 5-year and 10-year OS rates were evaluated

according to patients' molecular subtype of breast cancer. The 5-year and 10-year OS rates were as follows, respectively: 94% and 62% for Luminal A, 75% and 49% for Luminal B, 61% and 0% for Her-2 expression, and 71% and 39% for the Basal-like subtype ($p:0.006$) (Table 3). An analysis of survival by tumor stage produced the following results for estimated survival time: 120 months for stage I, 115 months for stage II, 93 months for stage III and 36 months for stage IV.

In multivariate analysis for DFS histological grade, PR status and De-Ritis ratio were found to be significant (Table 4). Another multivariate analysis showed that only PR status were significant in terms of OS (Relative risk:11.8, $p:0.001$).

Table 3. Univariate analyses of various parameters as predictors of overall survival in 165 patients with AYA with breast cancer.

Variables	N, (Number of patients with disease recurrence)	Univariate analysis p value
De Ritis ratio (<0.93 vs ≥ 0.93)	109(12) vs 56(11)	0.278
Histological grade (1, 2, 3)	10(0) vs 88(9) vs 67(14)	0.027
Concomitant CIS (neg. vs. pos.)	66(10) vs 99(13)	0.451
Adjuvant chemotherapy (neg vs. pos.)	22(3) vs 143(20)	0.989
ER status (neg vs. pos)	43(11) vs 122(12)	0.05
PR status (neg vs. pos)	43(13) vs 122(10)	0.002
Adjuvant radiotherapy (neg vs. pos)	21(4) vs 144(18)	0.583
Her-2 status (neg. vs. pos.)	124(17) vs 41(6)	0.992
Marital status (single vs married)	21(3) vs 144(20)	0.477
Reception of LHRH analog (neg. vs. pos.)	99(17) vs 66(6)	0.273
Family history of cancer (neg vs. pos)	156(22) vs 9(1)	0.828
Luminal status (Lum A, Lum B, Her2 overexpression, basal-like)	69(1) vs 58(11) vs 11(2) vs 27(9)	0.006
Stage(1,2,3)	35(1) vs 90(11) vs 40(11)	0.056

ER: estrogen receptor, PR=progesterone receptor, CIS=carcinoma in situ, Lum=Luminal, Neg= negative , Pos= positive,

Table 4. Multivariate analyses of various parameters as predictors of disease free survival in 165 patients with AYA with breast cancer.

Variable	Relative Risk	95 % Confidence Interval	P value
De-Ritis Ratio	5.19	0.243-0.894	0.023
Histological Grade	4.86	1.069-4253	0.027

PR Status	4.28	0.241-0.955	0.038
-----------	------	-------------	-------

PR= Progesterone receptor

Figure 1. Receiver operating characteristic analysis of De-Ritis ratio. Receiver operating characteristic analysis of 165 patients with AYAs breast cancer. The area under the curve (AUC) for the preoperative De-Ritis ratio was 0.93

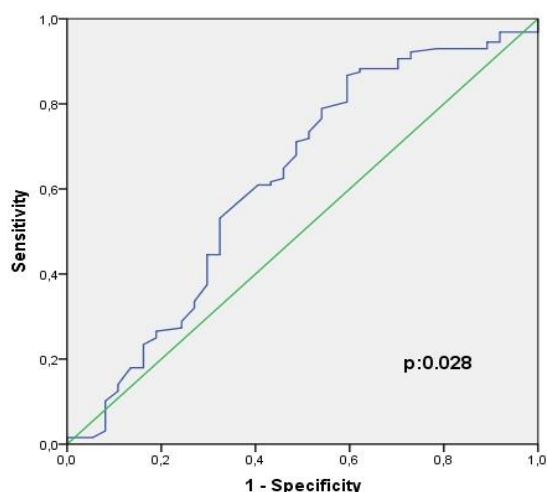
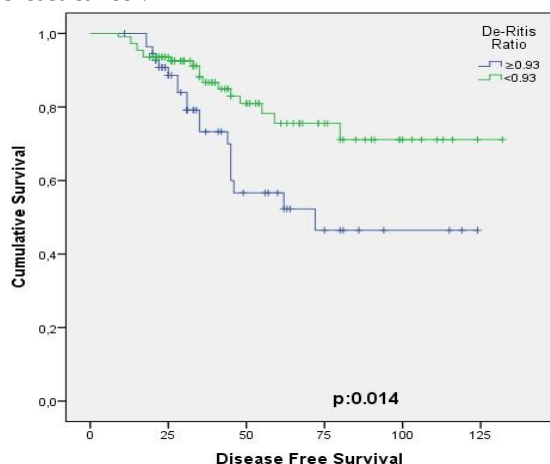


Figure 2. Kaplan-Meier analysis of disease-free survival according to preoperative De-Ritis ratio (AST/ALT ratio) among 165 patients with AYAs breast cancer.



DISCUSSION

Young age is a negative prognostic factor for breast cancer. Those young women usually refer at a more advanced stage and present a more aggressive disease. An evaluation of the histological subgroups of patients indicated the most frequent histological subtype to be invasive ductal carcinoma (72.1%). In a study by Ozmen, who evaluated a total of 11,385 Turkish patients with breast cancer, the most frequent histological subtype was ductal carcinoma (79%). The same study found the ratio of stage 0-1-2 as 71.5%, stage 3 as 19%, and stage 4 as 5% in the group of patients aged <40; these ratios were found 65.8% for stage 1-2, 21.1% for stage 3 and 13.2% for stage 4 in our study. In Ozmen's study, ER, PR and HER2 positivity rates were 61%, 57% and 26.5%, respectively. In our study, however, those rates were found to be 72.6%, 71.2%, and 27.4%, respectively. While Luminal A, Luminal B, Her2 overexpression and basal-like rates were 39.5%, 35.8%, 8.4% and 16.3, respectively, these rates were found by Ozmen to be 56%, 19%, 8%, and 17%, respectively. Although the ratio of histological grade 3 patients was 41.6% in our study, Ozmen found it at such a high rate at 60%. In our study, the ratio of patients without an axillary lymph node metastasis was 44.7%, which was found to be 44% by Ozmen^[3]. The findings of this study are in line with Ozmen's study. The similarity of both findings suggests that they are consistent for the Turkish society^[3].

In general, various factors, such as patient features (age^[18] and race), pathologic factors (including tumor size^[19], nodal involvement^[20], tumor morphology^[21], histologic grade^[22], peritumoral lymphovascular invasion^[23]), tissue markers (such as hormone receptors^[24], HER2 overexpression^[25]), genomic profiles (luminal subtypes^[26]), markers of proliferation (such as Ki-67^[27], urokinase plasminogen activator system^[28]) affect the prognosis of breast cancer. In our study, the univariate analysis demonstrated that De-Ritis ratio, histological grade, ER status, PR status and Luminal status

were good prognostic factors in terms of disease free survival. Also in our multivariate analysis of histological grade, PR status and De-Ritis ratio, they were found significant in terms of disease-free survival. Although previous studies did not investigate the prognostic importance of De-Ritis ratio in breast cancer, its prognostic importance was assessed and demonstrated for other types of cancer including head and neck cancer, renal cell cancers, urothelial cancers, cholangiocarcinoma, etc. [9,12,14,29]. In our study, the cutoff value for De-Ritis ratio was determined to be 0.93 based on the ROC curve analysis. In the low-De-Ritis-ratio group, 3-year DFS was 86%, 5-year DFS was 75% and 8-year DFS was 71%, while those rates were found in the high-De-Ritis-ratio group to be 73%, 56% and 46%, respectively (p:0.014).

Lee et al. evaluated a total of 623 patients who underwent nephroureterectomy due to urothelial cancer and found that preoperative De-Ritis ratio indicated worse progression free survival (PFS), shorter cancer-specific survival, as well as shorter overall survival (p<0.001). The same study also revealed through a multivariate analysis that a high De-Ritis ratio was an independent predictive factor for PFS, cancer-specific survival and overall survival (all p<0.001) [9]. In another study that included a total of 149 operated patients with renal cell cancer, a high De-Ritis ratio was found to be associated with a lower disease-specific survival and overall survival (p<0.001) [30]. In our study, De-Ritis ratio was not found significant in terms of overall survival. The reason of this may be due to different salvage treatments received by patients which might have affected the survival outcome of our patients.

Changes in cell metabolism are considered to be a major characteristic of cancer. Warburg effect is the metabolic phenotype that best characterizes the aerobic glycolysis observed in tumor cells. Warburg effect is also the most famous cancer metabolism that identifies increased abnormal aerobic glycolysis in cancer cells for ATP production, even under sufficient oxygen conditions [15,31]. This increased glycolysis is known to depend on a series of changes in NADH-related enzymes and mitochondrial activities related to glucose carriers [32]. Warburg further assumed that cancer cells presented a mitochondrial

dysfunction [15,31]. Recent studies demonstrated that proliferating cancer cells show aerobic glycolysis as well as increased glutamine metabolism to maintain nucleotide biosynthesis and nonessential amino acids, which are catalyzed by AST and ALT [33-36]. Increased glutamine catabolism is more developed in cancer cells in order to support the metabolites of the tricarboxylic acid cycle [31]. Catalyzing the transformation of pyruvate and glutamate to alanine and alpha-ketoglutarate, ALT functions in both glycolysis and glutaminolysis [37]. Therefore, compared with serum AST levels, increased metabolism in aggressive cancer cells result in ALT consumption and thus lower ALT levels, which, in turn, increases De-Ritis ratio [38]. The hypothesis above is the one that is most likely to account for the change in AST/ALT ratio. In a study conducted by O'Reilly et al. on the prognostic factors in breast cancer patients with liver metastasis, increased AST level is demonstrated to be a prognostic factor, which may be related to the hypothesis above [10]. Similarly, in a study that investigated prognostic factors in patients with advanced-stage pancreatic cancer, increased serum AST level was found to be associated with poor prognosis [11].

Our study is a retrospective study with limited number of patients. Another limitation of this study is that although the patients with any comorbidity that may affect transaminase levels were excluded, it may not have been possible to exclude each one of them (due to drug use, fatty liver, etc.).

CONCLUSION

In conclusion, AYAs patients with breast cancer present more aggressive tumors with higher histological grades, their HER2 positivity rate is higher than the older group, and they rather refer with stage 3 and stage 4 tumors at diagnosis. This study demonstrates that De-Ritis ratio could be used as a prognostic marker in the adolescents and young adult peer group with breast cancer. However, this must be verified through further prospective studies with larger patient populations.

Acknowledgment: None

Author contributions: Utku Oflazoglu participated in study design, statistics and

coordination and helped to interpret the data and wrote the manuscript. Yuksel Kucukzeybek, Umut Varol, and Ahmet Alacacioglu participated in data analysis and interpretation, statistics and revised the manuscript critically. Yakup Iriagac, Tarik Salman, Halil Taskyanatan, Yasar Yildiz, participated in the study design and oriented the data collection. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: None

Conflict of Interest: The authors declare no conflicts of interest

REFERENCES

1. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B: The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer* (2008), 8:288-298,
2. Anders, C. K., Johnson, R., Litton, J., Phillips, M. & Bleyer, A. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin. Oncol.* (2009) 36(3), 237–249.
3. Ozmen V. Breast Cancer in Turkey: Clinical and Histopathological Characteristics (Analysis of 13.240 Patients) *J Breast Health* (2014), Apr; 10(2): 98–105.
4. Gabriel, C. a & Domchek, S. M. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* (2010), 12(5):212.
5. Gnerlich, J. L., Deshpande, A. D., Jeffe, D. B., Sweet, A., White, N., & Margenthaler, J. A. Elevated Breast Cancer Mortality in Women Younger than Age 40 Years Compared with Older Women Is Attributed to Poorer Survival in Early-Stage Disease. *J. Am. Coll. Surg.* (2009) 208(3), 341–347.
6. Anders C. K., Hsu S. D., Acharya C. R., Zhang Y., Wang Y., Foekens J. A. et al. Molecular signatures characterize early stage breast cancer arising in young women and have prognostic and therapeutic implications independent of ER status. *J. Clin. Oncol.* (2007), 25, 522.
7. Anders, C. K., Hsu, D. S., Broadwater, G., Acharya, C. R., Foekens, J. A., Zhang, Y. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J. Clin. Oncol.* (2008), 26(20), 3324–3330.
8. De Ritis, F., Giusti, G. & Coltorti, M. Serum phosphoglucomutase activity in human virus hepatitis. *Experientia* (1957),13, 81–82
9. Lee, H., Choi, Y. H., Sung, H. H., Han, D. H., Jeon, H. G., Chang Jeong, B et al. De Ritis Ratio (AST/ALT) as a Significant Prognostic Factor in Patients With Upper Tract Urothelial Cancer Treated With Surgery. *Clin. Genitourin. Cancer* (2018), 15, 379–385
10. O'Reilly, S. M., Richards, M. A. & Rubens, R. D. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* (1990), 26, 574–577.
11. Stocken, D. D., Hassan, A. B., Altman, D. G., Billingham, L. J., Bramhall, S. R., Johnson, P. J., et al. Modelling prognostic factors in advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* (2008), 99, 883
12. Takenaka, Y., Takemoto, N., Yasui, T., Yamamoto, Y., Uno, A., Miyabe, H., et al. Transaminase activity predicts survival in patients with head and neck cancer. *PLoS One* (2016),11(10), e0164057
13. Bezan, A., Mrcic, E., Krieger, D., Stojakovic, T., Pummer, K., Zigeuner, R., et al. The preoperative AST/ALT (De Ritis) ratio represents a poor prognostic factor in a cohort of patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J. Urol.* (2015), 194, 30–35
14. Tan X., Xiao K., Liu W., Chang S., Zhang T., Tang H. Prognostic factors of distal cholangiocarcinoma after curative surgery: a series of 84 cases. *Hepatogastroenterology.* (2013), 60, 1892–1895
15. WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Science;* (1956), 123: 309–314
16. Hou, Y., Zhou, M., Xie, J., Chao, P., Feng, Q., & Wu, J. High glucose levels promote the proliferation of breast cancer cells through GTPases. *Breast Cancer (London).* (2017), 9, 429–436.
17. Goldhirsch A, Wood W.C., Coates A.S., Gelber R.D., Thurlimann B, Senn H.J. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*, (2011), 22(8):1736–1747.
18. Adami HO, Malaker B, Holmberg L, et al. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* (1986); 315:559.
19. Fisher B, Slack NH, Bross ID. Cancer of the breast: size of neoplasm and prognosis. *Cancer* (1969); 24:1071.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* (2017); 67:7.
21. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol* (2008); 26:3006.
22. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology* (1991); 19:403.
23. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology* (1994); 24:41.
24. Harvey JM, Clark GM, Osborne CK, Allred DC. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Oncol* (1999); 17:1474.
25. Tandon AK, Clark GM, Chamness GC, et al. HER-2/neu oncogene protein and prognosis in breast cancer. *J Clin Oncol* (1989); 7:1120.
26. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001); 98:10869.
27. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* (2007); 96:1504.
28. Malmström P, Bendahl PO, Boiesen P, et al. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* (2001); 19:2010.

29. Canat L, Ataly H.A., Agalarov S., Alkan I., Altunrende F. The effect of AST/ALT (De Ritis) ratio on survival and its relation to tumor histopathological variables in patients with localized renal cell carcinoma. *Int Braz J Urol.* (2018), 4(2):288-295
30. Gorgel S.N., Kose O, Koc E.M., Ates E., Akin Y., Yilmaz Y. The prognostic significance of preoperatively assessed AST/ALT (De Ritis) ratio on survival in patients underwent radical cystectomy. *Int Urol Nephrol.* (2017), 49(9):1577-1583.
31. Koppenol W.H., Bounds P.L., Dang C.V. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer* ; (2011), 11: 325–337.
32. Dorward A., Sweet S., Moorehead R., Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: redox balance, cell cycle, and drug resistance. *J Bioenerg Biomembr*: (1997), 29: 348 385-92.
33. Vander Heiden M.G., Cantley L.C. and Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*; (2009), 324: 1029.
34. Yang, C., Sudderth, J., Dang, T., Bachoo, R. M., McDonald, J. G., & DeBerardinis, R. J. Glioblastoma cells require glutamate dehydrogenase to survive impairments of glucose metabolism or Akt signaling. *Cancer Res*; (2009), 69: 7986.
35. Elf SE and Chen J: Targeting glucose metabolism in patients with cancer. *Cancer*; (2014), 120: 774.
36. Cairns R.A., Harris I.S. and Mak T.W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nat Rev Cancer*; (2011),11: 85.
37. Botros M., Sikaris K.A. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev*; (2013),34: 117–130.
38. Conde V.R., Oliveira P.F., Nunes A.R., Rocha C.S., Ramalhosa E., Pereira J.A., et al. The progression from a lower to a higher invasive stage of bladder cancer is associated with severe alterations in glucose and pyruvate metabolism. *Exp Cell Res*; (2015), 335: 91–98.

Is There Any Prognostic Relationship Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors And NF Type 1?

Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörlerinin NF Tip 1 ile Prognostik İlişkisi Var mıdır?

Coskun Ulucakoy, Aliekber Yapar, Recep Öztürk, Güray Toğral, Bedii Şafak Güngör

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27.06.2019 Dergiye Kabul Tarihi:05.08.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.44154

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada nadir görülen yumuşak doku sarkomlarından olan malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin (MPSKT) klinik özelliklerini ve Nörofibromatozis tip 1 (NF1) ile prognostik ilişkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2002 ve Aralık 2015 tarihleri arasında MPSKT nedeniyle opere edilen 42 (26 E, 16 K) hastanın klinik özellikleri, tedavi yöntemleri, klinik sonuçları ve tedavi başarısızlıkları retrospektif olarak değerlendirildi. 16 hasta (%38) (10 erkek, 6 kadın, ortalama yaş 40 ± 14) NF1 ile ilişkili bulundu. 26 hasta (%62) (16 erkek, 10 kadın, ortalama yaş 38 ± 15) sporadik MPSKT tanısı ile takip ve tedavi edildi. Ortalama takip süresi NF1 ile ilişkili grupta 30 ay (± 12) ve sporadik MPSKT grubunda 42 ay (± 15) idi. En sık yerleşim yeri ekstremiteler (% 85) ve ortalama tümör boyutu 11,2 cm (dağılım 2-21cm) idi. Tüm hastalara tanı sonrası geniş rezeksiyon uygulandı.

BULGULAR: İki grup arasında tümör boyutu, tümör yerleşimi ve lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazı açısından anlamlı fark yoktu. Tüm hastalarda makroskopik cerrahi sınır negatif iken, NF1 ile ilişkili grupta 5 hastada (% 31) ve sporadik grupta 9 hastada (% 34) mikroskopik cerrahi sınır pozitif (R1) olarak rapor edildi. 42 hastanın 20'sinde (% 47) nüks görüldü. NF1 ilişkili grupta 13 hastada (% 81), sporadik grupta 7 hastada (% 26) nüks görüldü. Mikroskopik cerrahi sınır pozitif olan hastalarda mortalitenin 11,4 kat artışı gözlemlenmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: NF1 zemininde gelişen malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde prognoz sporadik tipe göre daha kötüdür. Ayrıca tümörün boyutu, derinliği, pozitif cerrahi sınır kötü prognoz göstergeleridir. Sağkalımı etkileyen en önemli faktör NF1 varlığı ve pozitif cerrahi sınırdır.

Anahtar Kelimeler: Malign periferik sinir kılıfı tümörü, Nörofibromatozis tip 1, Prognoz, Tedavi sonuçları

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to research the clinical features of malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) which are rare soft tissue sarcomas and their prognostic relationship with Neurofibromatosis type 1 (NF1).

METHODS: The clinical features, treatment modalities, clinical outcomes and treatment failures of 42 (26 males, 16 females) patients operated for MPNST between January 2002 and December 2015 were evaluated retrospectively. 16 patients (38%) (10 males, 6 females, mean age 40 ± 14) were associated with NF1. 26 patients (62%) (16 males, 10 females, mean age 38 ± 15) were treated and followed up with sporadic MPNST diagnosis. The mean follow-up period was 30 months (± 12) in the NF1-associated group and 42 months (± 15) in the sporadic MPNST group. The most common site was extremity (85%) and mean tumor size was 11.2 cm (range between 2 and 21 cms). All patients underwent wide resection after diagnosis.

RESULTS: There was no significant difference between the two groups in terms of tumor size, tumor location, lymph node involvement and distant metastasis. In all patients, macroscopic surgery margin was negative, while 5 patients (31%) in the NF1-associated group and 9 patients (34%) in the sporadic group the margin was reported as positive (R1). Recurrence was seen in 20 of 42 patients (47%). Recurrence was seen in 13 patients (81%) in the NF1-associated group and 7 patients (26%) in the sporadic group. Mortality rate increased by 11.4 times in patients with positive microscopic surgical margin.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors developing on NF1 background is worse than sporadic type. In addition, tumor size, tumor depth and positive surgical margin are indicators of poor prognosis. The most important factor affecting survival is the presence of NF1 and the positive surgical margin.

Keywords: Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors, Neurofibromatosis type 1, Prognosis, Surgical treatment outcome

GİRİŞ

Periferik sinir kılıfı tümörleri schwann hücreleri, perinöral hücreler ve nöralfibroblastlardan gelişir. Schwann hücrelerinden gelişenler schwannom adını alır. Schwann hücreleri ile fibroblastlardan gelişenler nörofibrom adını alır. Perinöral hücrelerden gelişenler de perinöroma adını alır (1).

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSKT) daha çok schwann hücrelerinden kaynaklanan nadir görülen yumuşak doku sarkomlarındandır. Görülme sıklığı 1/ 100000 'dir.Çoğunlukla periferik sinir kılıfı tümörlerinden soliternörofibrom ya da pleksiformnörofibrom üzerinde gelişir. MPSKT tümörlerinin %60'ında nörofibrom komponenti gösterilmiştir. MPSKT tanımı içerisine; malign schwannoma, nörojenik sarkom, nörofibrosarkom ve anaplastiknörofibrom girer (2).

Nörofibromatozis tip 1 (NF1) ile ilişkili ya da sporadik tek başlarına olabilirler. NF1,MPSKT 'lerine göre daha sık görülen bir sendromdur. Görülme sıklığı 1/3000 'dir. Genetik olarak kromozom 17q11.2 'de yerleşen ve nörofibromin proteinini kodlayan NF1 geninde mutasyona bağlı oluşur. Hastalık multipl nörofibromlar, karakteristik kemik displazileri, iriste pigmente Lisch nodülleri,optik sinir gliomları ve ciltte hiperpigmente maküler lekeler ile karakterizedir (3,4). NF1; etkilenen bireylerin MPSKT 'üne yatkınlığını arttıran otozomal dominant kalıtmı bir sendromdur. Kötü prognozludur ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (5). NF1 tanılı bireylerde mevcut nörofibromlardan MPSKT gelişme riski % 10 'dur. Genellikle uzak organ metastazları mevcut olup NF1 hastalarının sıklıkla ölüm nedenidirler (6). Lokal nüks sıklıkla görülür. Perinöral hücre farklılaşması olanlar hariç

MPSK tümörleri çok agresif tümörlerdir ve NF1 hastalarının %60'ı MPSKT sebebiyle ölmektedir (7).

MPSKT daha çok yetişkinlerde görülür ve yaşamın ilk iki yılında sadece % 10 ila 20'si teşhis edilir. Yine de pediatrik çağda en sık rastlanan nonrabdomyosarkomatöz yumuşak doku sarkomlarından birini temsil eder (8).

MPSKT büyük sinir traktusleri üzerinde lokalize olur, en sık ekstremiteler ve gövde sinirlerinin proksimalinde oturur, daha az olarak baş-boyun bölgesinde yer alır. Kranial sinirlerde MPSKT nadirdir. Multifokal MPSKT de çok çok azdır. NF1 olgularındaki MPSKT santral lokalize olur ve daha kötü prognoz gösterir (9).

MPSKT makroskopik olarak sıklıkla 5 cm den büyük kitle, büyük sinirler üzerinde füziform ya da eksantrik yerleşimli kitle biçimindedir. Kesitinde kanama ve nekroz alanları görülür. Mikroskopik olarak ise yoğun işçi hücrelerden oluşan sellüler fasiküller, storiform görünüm yapar. Perivasküler ve subendotelial tümör hücre infiltrasyonu tipiktir (1).

MPSKT nadir görülmesi sebebiyle literatürde yeterli yayın mevcut değildir. Prognozu etkileyen faktörler, cerrahi , kemoterapi ve radyoterapinin sağkalım üzerine etkileri hala tartışılmaktadır. Tedavinin temelini negatif cerrahi sınır ile rezeksiyon oluşturmaktadır. Lokal kontrolü sağlayamamak tedavi başarısızlığının en önemli nedenidir. Güncel tüm tedavilere rağmen MPSKT sonrası 5 yıllık sağkalım % 35 ile % 50 arasında değişmektedir (10).

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2002 ile aralık 2015 yılları arasında kliniğimizde MPSKT tanısıyla ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. NF1 ile

ilişkili 16 (% 38) hasta (10 E, 6 K) ve sporadik 26 (% 62) hasta (16 E, 10 K) tanı yaşı, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, NF1 varlığı, ağrı, boyut, lokalizasyon, derinlik, takip süresi, evre ve nüks durumlarına göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük- en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösterenlerde ise Independent Samples T testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizlerinde ki-kare testi kullanılmıştır.

Sağkalım hızları Kaplan-Meiers sağkalım analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Gen mutasyonuna göre grupların sağkalım süresi log-rank testi kullanılarak incelenmiştir. Sağkalım süreleri medyan sağkalım süresi, standart hata ve %95 güven aralığı ile sunulmuştur. NF-1 gen mutasyonunun ve diğer faktörlerin mortalite üzerine etkisi Multivariate Cox regresyon analizi ile incelenmiştir. Cox regresyon analizi ile kurulan modelde düzeltilmiş Hazard Ratio (adjusted HR) hesaplanmıştır. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya 26'sı erkek 16'sı kadın ortalama tanı yaşı 39,3 (min:22,0-mak:77) olan 42 MPSKT tanısı olan hasta dâhil edilmiştir.

Hastalar ortalama 37,7 (min:12,0-mak:68,0) ay takip edilmiştir. Hastaların ortalama VKİ 28,1 (18,7-38,9) bulunmuştur. Hastaların %38,1'inde NF-1 gen mutasyonu saptanmıştır (Şekil 1). Tümörlerin 36'sı (%85,7) ekstremiteler yerleşimli olup 32'si (%76,2) 5 cm altında bulunmuştur. Sadece 2 hastada yüzeysel yerleşimli tümör saptanmıştır. Hastaların %66,7'si negatif cerrahi sınırlı kalanı (n=14) ise mikroskopik pozitif cerrahi sınırlıdır. Hastaların 24'ünde (%57,1) Lenf nodu metastazı, 16'sında (%38,1) ise uzak organ metastazı saptanmıştır. Lenf nodu metastazı olan 24 hastanın ise %66,7 (n=16)'sinde uzak organ metastazı olduğu gözlenmiştir. Lenf nodu metastazı olmayan hastaların hiç birinde uzak organ metastazı gözlenmemiştir. Nüks açısından değerlendirildiğinde takipte 20 (%47,6) hastada nüks saptanmıştır (Tablo 1). Tüm hastalarda takip süresi sonunda exitus meydana gelmiştir.

Tablo 2'de NF-1 ilişkili ve Sporadik olmak üzere iki hasta grubunun bazı demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Her iki grup arasında tanı yaşı, VKİ değerleri, cinsiyet, lokalizasyon, boyut, yerleşim, cerrahi sınır, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). NF-1 ilişkili grubun takip süresi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa bulunmuştur ($p = 0,021$). NF-1 ilişkili grubun %81,3'ünde, Sporadik grubun ise %26,9'unda nüks gözlenmiştir. NF-1 ilişkili grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla nüks olduğu gözlenmiştir ($p = 0,001$).

Sağkalım Analizi

Bu çalışmada 42 hastanın tamamında takip süreleri sonunda exitus meydana geldiği görülmüştür. Hastaların medyan sağkalım süresi $35,0 \pm 3,8$ (%95 GA: 27,6-42,4) aydır. Bir yıllık sağkalım hızı %97,6, 3 yıllık sağkalım hızı %47,6 ve 5 yıllık sağkalım hızı %16,7 bulunmuştur. Gen Mutasyonuna göre

hastaların sağkalım süreleri karşılaştırıldığında; NF-1 ilişkili hastalarda medyan sağkalım sürelerinin Sporadik hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa daha olduğu saptanmıştır (LogRank test; $p=0,014$) (Tablo 3). NF-1 ilişkili hastalarda 3 yıllık sağkalım hızı %31,3 Sporadik olanlarda ise % 57,7 bulunmuştur (Şekil 2). Cerrahi sınır pozitif hastalarda medyan sağkalım sürelerinin negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa daha olduğu saptanmıştır (Log Rank test; $p<0,001$) (Şekil 3). Hastaların medyan sağkalım süreleri ve sağkalım hızları Tablo 3’de sunulmuştur. Hastaların mortalite riskleri Univariate ve multivariate Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Yapılan Univariate Cox regresyon analizinde $p<0,05$ bulunan faktörler (cerrahi sınır, gen mutasyonu, tanı yaşı, nüks durumu ve lenf nodu metastazı) multivariate Cox regresyon analizine dâhil edilmiştir. Regresyon modeli incelendiğine Mikroskobik cerrahi sınır pozitif olan hastaların (HR=11,4; %95 GA=4,3-29,9; $P<0,001$), NF-1 ilişkili olan hastaların (HR=3,7; %95 GA=1,4-9,4; $P=0,007$), tanı yaşı büyük olan hastaların (HR=1,04; %95 GA=1,01-1,08; $P=0,003$), lenf nodu metastazı pozitif olan hastaların (HR=4,5; %95 GA=1,8-11,4; $P=0,001$) ve nüks olan hastaların (HR=2,6; %95 GA=1,1-6,3; $P<0,001$) mortalite riskinin fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada mortalite üzerine en etkili olan faktörün mikroskobik cerrahi sınır oluğu gözlenmiştir, Mikroskobik cerrahi sınır pozitif olan hastalarda mortalitenin 11,4 kat artığı gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri tüm yumuşak doku tümörlerinin %5-10 udur, Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada % 6,7 olarak bulunmuştur (11,12). MPSKT en sık 35-44 yaş arası olmak üzere sıklıkla erişkinlerde görülmekle beraber çocuklarda da görülebilir (11,13,14). Bizim

çalışmamızda da yaş ortalaması 39,3 idi ve hiçbir çocuk yaşta hastamız yoktu, ancak geniş bir yaş aralığında hastalarda görüldü, en küçük hastamız 22 yaşında iken en yaşlı hastamız 77 yaşında idi. .

MPSKT nin nörofibromatozis ile ilişkisi bilinmektedir, hatta bazı çalışmalarda vakaların yaklaşık yarısının NF tip 1 ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (11,13,14). Bizim çalışmamızda da vakaların %38’i NF1 ile ilişkili idi.

NF1 ilişkili grubun sporadik gruba göre prognozunun ve sağkalımının daha kötü olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (10,13,15,16). Kohlberg ve ark. 1800den fazla MPSKT nin sonuçlarını yayınladıkları çalışmada, NF1 ilişkili vakaların daha kötü prognozlu olduklarını bildirdiler (17). Bizim çalışmamızda da NF1 ilişkili vakalarda prognoz daha kötü olarak bulundu. NF-1 ilişkili hastalarda 3 yıllık sağkalım hızı %31,3 Sporadik olanlarda ise % 57,7 bulunmuştur.

MPSKT 'nin nadir görülen bir tümör olması ve tanı güçlüğü nedeniyle literatürde sınırlı sayıda veri mevcuttur. Bizim çalışmamız da yaklaşık 14 yıllık verileri içeriyordu ve sadece 42 hasta elde edildi.

MPSKT sıklıkla derin yerleşimli tümörlerdir. Hwang ve arkadaşları da 95 hastanın % 88 ‘inin (84 hasta) derin yerleşimli olduğunu raporladılar (15). Bizim çalışmamıza dahil edilen 42 hastanın 36’sı (%85,7) ekstremiteler yerleşimli olup sadece 2 hastada yüzeysel yerleşimli tümör saptanmıştır. 40 hasta (% 95) derin yerleşimlidir.

Bu tümörün ayırıcı tanısında, leiomyosarkom, liposarkom, haemangioma gibi benign veya malign yumuşak doku tümörleri bulunur (12,18-20). Bizim çalışmamızda da tüm lezyonlar, preoperatif olarak geniş bir yelpazede ön tanımlar ile değerlendirildi, histopatolojik inceleme sonucu MPSKT gelmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Carli ve arkadaşları 2005 yılında NF1 ilişkili grup ve sporadik gruptaki lenf nodu metastaz ve uzak organ metastazlarının benzer

olduğunu söylediler (10). Bizim çalışmamızda da NF1 ilişkili olan ve olmayan grup arasında lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Stucky ve arkadaşları 2013 yılında yayınladıkları Mayo klinik deneyimlerinde opere ettikleri 143 hastanın % 37'sinde (55) nüks gözlemlenildi. NF1 ilişkili grupta nüksün anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirdiler (13). Bizim çalışmamızda NF-1 ilişkili grubun % 81,3'ünde, Sporadik grubun ise % 26,9'unda nüks gözlenmiştir.

Yüksek grade yumuşak doku sarkomlarında geniş rezeksiyon yapılırken cerrahi sınır, kitle sınırlarının 3'cm ilerisinden yapılan sınırdır. Major damar sinir yapılar, geniş sınırlarla rezeksiyon yapmaya izin vermiyorsa, ya damarlar, sinirler de rezeke

edilerek greft yerleştirilir ya da radyoterapi ve kemoterapi gibi tedaviler açısından hasta değerlendirilir. Her hastaya ne yapılacağı konusunda multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (12). Bizim çalışmamızda 9 hastada cerrahi sınırlar pozitif.

Sonuç olarak MPSK tümörü multidisipliner yaklaşım gerektiren agresif bir yumuşak doku sarkomudur. NF1 ilişkili MPSK tümörlerinin iyi yönetilmesi gerekmektedir. Sağkalımı etkileyen en önemli faktörler NF1 varlığı ve pozitif cerrahi sınırdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: Bazı Demografik ve Klinik Özellikler

Değişkenler (n=42)	
Tanı Yaş, yıl	
Mean±ss	39,3±14,9
Medyan(min-maks)	33,0 (22,0-77,0)
Cinsiyet, n(%)*	
Erkek	26(61,9)
Kadın	16(38,1)
VKİ, kg/m²	
Mean±ss	28,1±3,9
Medyan(min-maks)	27,9(18,7-38,9)
Gen mutasyonu, n(%)	
NF-1 ilişkili	16(38,1)
Sporadik	26(61,9)

Takip süresi, ay	
Mean±ss	37,7±15,4
Medyan(min-maks)	35,0(12,0-68,0)
Lokalizasyon, n(%)	
Ekstremité	36(85,7)
Gövde	6(14,3)
Boyut, n(%)	
<5 cm	32(76,2)
≥5 cm	10(23,8)
Yerleşim, n(%)	
Derin yerleşimli	40(95,2)
Yüzeyel yerleşimli	2(4,8)
Cerrahi sınır, n(%)	
Negatif cerrahi sınır	28(66,7)
Mikroskopik pozitif cerrahi sınır	14(33,3)
Lenf nodu metastazı	
Var	24(57,1)
Yok	18(42,9)
Uzak organ metastazı	
Var	16(38,1)
Yok	26(61,9)
Nüks, n(%)	
Var	20(47,6)
Yok	22(52,4)
*Sütun yüzdesi ss: standart sapma	

Tablo 2: Gen mutasyonu durumuna göre grupların karşılaştırılması

	Grup		P
	NF-1 İlişkili (n=16)	Sporadik (n=26)	
			(NF-1 vs. Sporadik)
Tanı Yaş, yıl			0,568 ¹
Mean±ss	40,6±14,4	38,6±15,3	
Medyan(min- maks)	35,5(24,0- 66,0)	32,5(22,0- 77,0)	
Cinsiyet, n(%)*			0,950 ²
Erkek	10(62,5)	16(61,9)	
Kadın	6(37,5)	10(38,5)	
VKİ, kg/m²			0,467 ¹
Mean±ss	28,7±4,9	27,8±3,3	
Medyan(min- maks)	28,4(18,7- 38,9)	27,5(21,0- 33,5)	
Takip süresi, ay			0,021 ³
Mean±ss	30,8±12,2	42,0±15,9	
Medyan(min- maks)	29,0(13,0- 60,0)	38,0(12,0- 68,0)	
Lokalizasyon, n(%)			1,000 ²
Ekstremité	14(87,5)	22(84,6)	
Gövde	2(12,5)	4(15,4)	
Boyut, n(%)			0,142 ²
<5 cm	10(62,5)	22(84,6)	
≥5 cm	6(37,5)	4(15,4)	

Yerleşim, n(%)			0,517 ²
	16(100,0)	24(92,3)	
Derin yerleşimli	0	2(7,7)	
Yüzeyel yerleşimli			
Cerrahi sınır, n(%)			1,000 ²
	11(68,8)	17(65,4)	
Negatif cerrahi sınır	5(31,2)	9(34,6)	
Mikroskopik pozitif cerrahi sınır			
Lenf nodu metastazi			0,130 ²
	12(75,0)	12(46,2)	
Var	4(25,0)	14(53,8)	
Yok			
Uzak organ metastazi			0,116 ²
	9(56,3)	7(26,9)	
Var	7(43,8)	19(73,1)	
Yok			
Nüks, n(%)			0,001 ²
	13(81,3)	7(26,9)	
Var	3(18,8)	19(73,1)	
Yok			

Sütun Yüzdesi ss: standart sapma

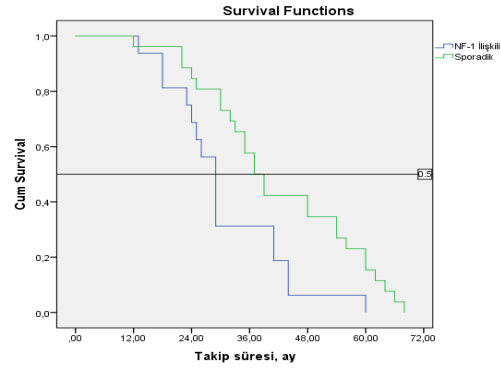
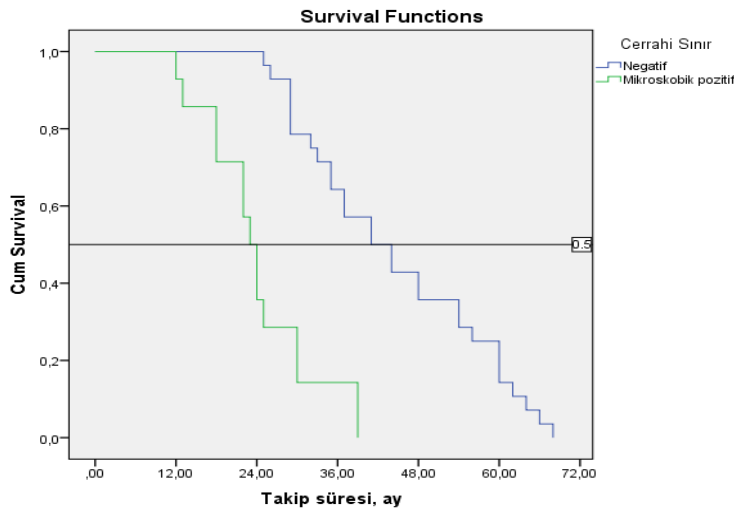
¹Independent Samples T test

²Ki-kare testi

³Mann-Whitney U test

Tablo 3: Hastaların Sağkalım Süresi ve Hızları

	Medyan Sağkalım Süresi, ay	%95 Güven Aralığı	P¹
	Medyan± se		
NF-1 ilişkili	29,0±1,4	26,3-31,7	0,014
Sporadik	37,0±2,6	32,0-42,0	
Negatif cerrahi sınır	41,0±4,6	31,9-50,1	<0,001
Mikroskobik pozitif	23,0±1,2	20,6-25,4	
Sağkalım Hızı, %	NF-1 ilişkili	Sporadik	
	%100,0	%96,2	
1. Yıl	%68,8	%84,6	
2. Yıl	%31,3	%57,7	
3. Yıl	0	%23,1	
5. Yıl			
Sağkalım Hızı, %	Mikroskobik pozitif %92,9	Negatif cerrahi sınır	
1. Yıl	%50,0	%100,0	
2. Yıl	%14,3	%100,0	
3. Yıl	0	%64,3	
5. Yıl		%25,0	
se: standart error(hata) ¹ Log Rank test			

**Şekil 1:** Hastaların gen mutasyonuna göre dağılımı**Şekil 2:** Gen mutasyonuna göre hastaların Kaplan-Meier Sağkalım eğrileri**Şekil 3:** Cerrahi sınıra göre hastaların Kaplan-Meier Sağkalım eğrileri

REFERANSLAR

1. Canda, M.Ş., Periferik sinir kılıfı tümörleri. Türkiye Ekopatoloji Dergisi, 2004. **10**(1-2): p. 65-74.
2. Amirian, E.S., et al., Pediatric and adult malignant peripheral nerve sheath tumors: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. Journal of neuro-oncology, 2014. **116**(3): p. 609-616.
3. Rasmussen, S.A. and J. Friedman, NF1 gene and neurofibromatosis 1. American journal of epidemiology, 2000. **151**(1): p. 33-40.
4. Reynolds, R., et al., Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. The lancet, 2003. **361**(9368): p. 1552-1554.
5. Ferner, R.E. and D.H. Gutmann, International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. 2002, AACR.
6. Tucker, T., et al., Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology, 2005. **65**(2): p. 205-211.
7. Varış, O., et al., Case Report: Malign Periferik Nerve Sheath Tumor.
8. Meis, J.M., et al., Malignant peripheral nerve sheath tumors (malignant schwannomas) in children. The American journal of surgical pathology, 1992. **16**(7): p. 694-707.
9. Solomon, D., Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement: geriatric

- assessment methods for clinical decision-making. *J Am Geriatr Soc*, 1988. **36**: p. 342-7.
10. Carli, M., et al., Pediatric malignant peripheral nerve sheath tumor: the Italian and German soft tissue sarcoma cooperative group. *Journal of clinical oncology*, 2005. **23**(33): p. 8422-8430.
 11. Vasconcelos, R. A. T. D., Coscarelli, P. G., Alvarenga, R. P., & Acioly, M. A. (2017). Malignant peripheral nerve sheath tumor with and without neurofibromatosis type 1. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 75(6), 366-371.
 12. Öztürk R, Arıkan ŞM, Bulut EK, Kekeç AF, Çelebi F, Güngör BŞ. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors operated in a tertiary care center. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2019; <http://dx.doi.org/10.1016/j.aott.2019.03.008>.
 13. Stucky, C.-C.H., et al., Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST): the Mayo Clinic experience. *Annals of surgical oncology*, 2012. **19**(3): p. 878-885.
 14. Zehou, O., et al., Chemotherapy for the treatment of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1: a 10-year institutional review. *Orphanet journal of rare diseases*, 2013. **8**(1): p. 127.
 15. Hwang, I.K., et al., Outcomes of treatment for malignant peripheral nerve sheath tumors: different clinical features associated with neurofibromatosis type 1. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 2017. **49**(3): p. 717.
 16. LaFemina, J., et al., Oncologic outcomes of sporadic, neurofibromatosis-associated, and radiation-induced malignant peripheral nerve sheath tumors. *Annals of surgical oncology*, 2013. **20**(1): p. 66-72.
 17. Kolberg, M., Høland, M., Ågesen, T. H., Brekke, H. R., Liestøl, K., Hall, K. S., ... & Lothe, R. A. (2012). Survival meta-analyses for > 1800 malignant peripheral nerve sheath tumor patients with and without neurofibromatosis type 1. *Neuro-oncology*, 15(2), 135-147.
 18. Güngör BŞ, Ekşioğlu MF, Atalay İB. Eklem İçi 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.
 19. Atalay İB, Karakoç Y, Yılmaz S, Arıkan ŞM, Özcanlağan E. Ekstremitte yerleşimli intramüsküler hemanjiyomlarda takip mi? cerrahi mi? *Acta Oncol Tur.* 2015; **48**(3): 97-101 | DOI: 10.5505/aot.2015.84755
 20. Öztürk R. Kemik ve yumuşak doku Tümörleri. In: Atay T, ed. *Ortopedi ve spor Yaralanmaları Asistan Kitabı*. Ankara, Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015:635e704. <https://doi.org/10.4328/DERMAN.3774>.

Comparison of 3 Different Methods in The Antibiotic Prophylaxis for Prostate Biopsy

Prostat Biyopsisi Antibiyotik Profleksisinde 3 Farklı Yöntemin 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: 14.05.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 17.06.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.70446

ÖZET

Amaç: Prostat Kanseri (PCa) kesin tanısında altın standart yöntem prostat iğne (PB) biyopsisidir. PB sonrası üriner sistem enfeksiyonları gibi hayatı tehdit eden önemli komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu nedenle PB için uygulanacak antibiyotik profilaksisi yöntemi önem taşımaktadır. Bu çalışmada siprofloksasin, gentamisin ve siprofloksasin + gentamisin kombinasyonlarının PB profilaksisindeki etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, prostat kanseri şüphesi nedeniyle transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda standart 10-12 kor prostat biyopsisi uygulanan hastaların verileri analiz edilmiştir. Hastalar uygulanan profilaksi yöntemine göre 3 gruba ayrılmıştır; 1) işlemden önce tek doz im. gentamisin 80 mg uygulananlar, 2) işlemden 24 saat önce başlanarak günde 2 kez toplam 3 gün (oral) siprofloksasin 500 mg uygulananlar, 3) her ikisinin kombinasyonu uygulananlar. Grupların ateşli üriner sistem enfeksiyon (AÜSE) oranlarının yanı sıra yaş, serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri gibi bazı demografik ve klinik verileri kaydedilerek karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 180 hasta dâhil edildi (Grup 1= 67, Grup 2= 51, Grup 3= 62). Tüm hastaların yaş ortalaması 64.41 (± 7.08) yıl, ortalama PSA değerleri ise 8.90 (6.40-16.70) ng/ml idi. Hastalarda biyopsi sonrası AÜSE görülme oranı %4.4 idi. Grupların ortalama yaş, vücut kitle indeksi, ortalama prostat hacimleri, ortalama PSA düzeyleri ve kanser saptanma oranları istatistiksel olarak benzerdi. En fazla AÜSE Grup 2’de tespit edilirken (%11.7), Grup 1 ve Grup 3 ise AÜSE oranları açısından benzerdi (sırasıyla %1.4, %1.6). En sık izole edilen etken *Escherichia coli* idi.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre, biyopsi öncesi tek doz im. gentamisin uygulanarak yapılan profilaksi, tek başına oral siprofloksasin ile yapılan antibiyotik profilaksisine göre daha etkin görünmektedir. Tek doz gentamisin ile kombinasyon profilaksisi etkinlikleri benzer bulunmakla birlikte, uygulama kolaylığı ve akılcı antibiyotik kullanımı açısından işlem öncesi tek doz gentamisin ile profilaksi önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Biyopsi, Enfeksiyon, Profilaksi, Prostat

ABSTRACT

Introduction: The gold standard method for the definitive diagnosis of Prostate Cancer (PCa) is prostate needle biopsy (PB). Significant life-threatening complications such as urinary tract infections may occur after PB. Therefore, the antibiotic prophylaxis method for PB is important. The aim of this study was to compare the efficacy of ciprofloxacin, gentamicin and ciprofloxacin + gentamicin in PB prophylaxis.

Methods: In this retrospective study, the data of patients who underwent standard 10-12 core prostate biopsy under the guidance of transrectal ultrasonography because of the suspicion of prostate cancer were analyzed. Patients were divided into 3 groups according to the applied prophylaxis method; 1) Single dose im. gentamicin 160 mg administered before biopsy. 2) Ciprofloxacin 500 mg administered twice a day for a total of 3 days (oral) starting 24 hours before biopsy. 3) The combination of both drugs applied. Febrile urinary tract infection (FUTI) rates of the groups, as well as some demographic and clinical data such as age, serum prostate specific antigen (PSA) levels, were recorded and compared.

Results: A total of 180 patients were included in the study (Group 1= 67, Group 2= 51, Group 3= 62 patients). The mean age of all patients was 64.41 (± 7.08) years, and the median PSA values were 8.90 (6.40-16.70) ng/ml. The incidence of FUTI after biopsy was 4.4%. The mean age, mean body mass index, median prostate volumes, median PSA levels and cancer detection rates of the groups were statistically similar. While the most number of

FUTIs were detected in Group 2 (11.7%), Group 1 and Group 3 were similar in terms of FUTI rates (1.4%, 1.6%, respectively). The most commonly isolated agent was *Escherichia coli*.

Conclusions: According to the results of our study, a single dose im. prophylaxis with gentamicin appears to be a more effective prophylaxis method than antibiotic prophylaxis with oral ciprofloxacin alone. Although the effectiveness of single-dose gentamicin and combination prophylaxis are similar, because of the ease of administration and the choice of rational antibiotics, we recommend single-dose gentamicin.

Key Words: Biopsy, Infection, Prostate, Prophylaxis

GİRİŞ

Prostat kanseri (PCa) dünyada erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür (1). PCa tanısı temel olarak şüpheli parmakla rektal muayene (PRM) ve/veya yüksek serum prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri sonrası yapılan transrektal ultrasonografi kılavuzluğunda prostat biyopsisi (TRUS-B) ile konulur (2).

Prostat biyopsisi (PB) sonrası hematüri, pelvik ağrı, hematokezya gibi bazı sık komplikasyonların yanında asemptomatik bakteriüri, akut bakteriel prostatit, pyelonefrit, sepsis ve septik şok gibi üriner sistem kaynaklı enfeksiyonlar da meydana gelebilir. Bu nedenle tüm hastalara biyopsi işlemi öncesi etkili bir antibiyotik profilaksisi son derece önem taşımaktadır (3).

Siprofloksasin, trimetoprim, seftriakson, fosfomisin, gentamisin, levofloksasin prostat biyopsisinde etkinliği gösterilmiş bazı antibiyotiklerdir (4-6). Ancak profilakside hangi antimikrobiyal ajanın tercih edilmesi gerektiği konusu ise tartışmalı olup direnç faktörü antibiyotik seçimine yön vermektedir (7).

Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde rutin olarak uygulanmakta olan 3 farklı PB antibiyotik profilaksisi yönteminin (gentamisin, siprofloksasin, gentamisin + siprofloksasin) etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta seçimi ve çalışma dizaynı: Bu çalışmaya Haziran 2018-Nisan 2019 tarihleri arasında Kayseri Şehir Hastanesi Üroloji Kliniğinde PCa şüphesi nedeniyle 10-12 kor standart TRUS-B işlemi uygulanan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar, işlemden önce tek doz (intramusküler [im.]) gentamisin 160 mg uygulanan hastalar (Grup 1), işlemden 24 saat önce başlanarak günde 2 kez toplam 3 gün (oral [o.]) siprofloksasin 500 mg uygulananlar (Grup 2) ve her ikisinin kombinasyonu uygulanan hastalar (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu

yöntemler dışında profilaksi uygulanan hastalar, işlem sonrası takipleri veya klinik verileri eksik olan hastalar, işlemden önce 1 hafta içinde bilinen antibiyotik kullanımı olanlar çalışmada dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Hastada üriner sistem dışında bir enfeksiyon odağı yokken idrar kültüründe üreme olması ve/veya idrar mikroskopisinde yüksek lökosit varlığı ile bunlara eşlik eden yüksek ateş ($>38.0^{\circ}\text{C}$), biyopsiye bağlı ateşli üriner sistem enfeksiyonu (AÜSE) olarak kabul edilmiştir. Grupların AÜSE oranlarının dışında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), serum PSA değerleri, toplam prostat hacimleri ve kanser tespit edilme oranları gibi bazı demografik ve klinik verileri analiz edilmiştir.

Biyopsi Hazırlığı ve Biyopsi İşlemlerinin Uygulanması: PB öncesi tüm hastalarda temiz idrar kültürü görülmüştür. Herhangi bir nedenle antikoagülan-antiagregan gibi kanama bozukluğu yapacak ilaç kullanan hastalar ilgili bölümlerle konsülte edilerek, bu ilaçlar özelliklerine göre belirlenen süre ile kesilmiştir. Barsak hazırlığı veya işlem sırasında rektal temizlik uygulanmamıştır. Biyopsi işlemleri poliklinik şartlarında lokal anestezi ile uygulanmıştır. Lokal anestezik olarak 0.2 gr lidokain içeren kayganlaştırıcı jel ve her iki periprostatik demete %2 prilokain enjeksiyonu (5 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak) kullanılmıştır. Biyopsi işlemleri, ultrasonografi cihazı (Toshiba Nemio XG, Japonya) ve transrektal prop (Toshiba, PVF-620ST) yardımıyla lateral dekübit pozisyonunda uygulanmıştır. Biyopsiler 10-12 kor standart prostat biyopsisi şeklinde uygulanmıştır.

İstatistiksel Analiz: İstatistiksel analizler SPSS 22.0 (IBM corp. USA) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dağılım özelliklerinin belirlenmesi için Shapiro-Wilk's testi ve Histogram grafikleri kullanılmıştır. Veriler dağılım özelliklerine göre ortalama ($\pm$ standart sapma) veya ortanca (Interquartel Range [IQR])

olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren çoklu gruplara ait sayısal verilerin analizi için tek yönlü varyans analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Bu testte Post Hoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sayısal verilerin analizi için Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Kategorik veriler ise Ki-kare ve Fisher's-Exact testleri ile karşılaştırılmıştır. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 183 hasta dâhil edildi. Tüm hastaların yaş ortalaması 64.41 (± 7.08) yıl, ortanca PSA değerleri ise 8.90 (6.40-16.70) ng/ml idi. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalara ait bazı demografik ve klinik veriler Tablo-1'de özetlenmiştir. 67 hastaya işlem öncesi tek doz

gentamisin 160 mg im. (Grup 1), 51 hastaya işlemden 24 saat önce başlanarak 12 saat ara ile 3 gün Siprofloksasin 500 mg o. (Grup 2), 67 hastaya ise her iki yöntemin kombinasyonu (Grup 3) uygulanmıştır. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında yaş, VKİ, serum PSA düzeyleri, prostat hacimleri ve kanser saptanma oranları bakımından gruplar arası fark yoktu. AÜSE oranları ise Grup 1 ve Grup 3 için benzer iken ($p=0.956$), Yalnızca oral siprofloksasin ile profilaksi uygulanan hastalarda daha fazla oranda AÜSE geliştiği görüldü (*bknz.* Tablo 2). AÜSE gelişen hastaların verileri ayrıca değerlendirildiğinde bu hastaların tamamının idrar kültüründe *Escherichia coli* üremesi olduğu saptandı. AÜSE görülen hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Parametre	Değer (n=180)
Yaş (Yıl)	64.41 $\pm$ 7.08
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	24.90 $\pm$ 2.89
PSA (ng/dl)	8.90 (6.40-16.70)
Prostat Hacmi (mm ³)	58.00 (49.00-71.00)
Kanser Tespit Edilme Oranı (n, %)	76/180 (%42.2)
Ateşli Üriner Enfeksiyon Oranı (n, %)	8/180 (%4.4)

Tablo-2: Antibiyotik profilaksisine göre gruplara ayrılan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

Parametre	Grup-1 (n=67)	Grup-2 (n=51)	Grup-3 (n=62)	p
Yaş (Yıl) ^x	67.69 ($\pm$ 7.33)	66.28 ($\pm$ 7.65)	65.15 ($\pm$ 6.08)	0.124
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²) ^x	25.12 ($\pm$ 3.09)	24.33 ($\pm$ 2.86)	25.17 ($\pm$ 2.65)	0.226
Prostat Hacmi (mm ³) ^y	58.00 (47.00-71.00)	57.00 (48.75-71.25)	60.00 (49.75-73.00)	0.827
PSA (ng/dl) ^y	11.10 (7.30-23.10)	8.45 (5.95-16.85)	9.30 (6.65-15.25)	0.106
Kanser Tespit Edilme Oranı (n, %) ^z	26/67 (%38.8)	21/51 (%41.1)	29/62 (%46.7)	0.588
Ateşli Üriner Enfeksiyon Oranı (n, %) ^z	1/67 (%1.4) ^a	6/51 (%11.7) ^b	1/62 (%1.6) ^c	p ^{a-b} : 0.049 p ^{a-c} : 0.956 p ^{b-c} : 0.044

PSA: Prostat spesifik antijen, x: One-Way Anova y: Mann Whitney- U z: Ki-Kare veya Fisher Exact

Tablo-3: Prostat biyopsisi sonrası ateşli üriner sistem enfeksiyonu gelişen sekiz hastanın demografik ve klinik verileri.

Grup	Yaş (yıl)	VKİ (kg/m ²)	PSA (ng/ml)	Beyaz Küre	CRP	Kültür Sonucu	Histo-patoloji	Direnç Durumu
1	72	25.1	17.1	17.150	86	E.coli	Gleason 3+4	SD, GD
2	71	31.2	11.6	16.200	20	E.coli	Benign	SD
2	55	26.4	3.6	12.850	45	E.coli	Benign	SD
2	69	25.9	11.4	11.400	121	E.coli	Benign	SD
2	58	28.7	5.0	10.660	48	E.coli	Benign	SD
2	69	26.1	7.8	17.220	64	E.coli	Gleason 3+3	SD

2	55	20.8	6.3	21.200	6	E.coli	Benign	SD
3	72	21.9	9.2	16.700	91	E.coli	Gleason 3+3	SD

SD: Siprofloksasin dirençli, GD: Gentamisin dirençli, PSA: Prostat spesifik antijen, CRP: C-Reaktif protein

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre en yüksek AÜSE oranı grup 2’de görülürken (%11.7) grup 1 ve grup 3’te benzer oranlarda AÜSE tespit edilmiştir (sırasıyla, %1.4 ve %1.6). Sadece tek doz gentamisin ile siprofloksasin + gentamisin kombinasyonunda benzer sonuçlar elde edilse bile akılcı antibiyotik kullanımı açısından bu veriler çalışmamızda en uygun PB profilaksisi yönteminin işlem öncesi tek doz gentamisin 160 mg (*im.*) olduğunu göstermektedir. Literatürde siprofloksasin ve gentamisin karşılaştırıldığı tek çalışma 1991 yılında Roach ve ark. tarafından yayınlanmıştır (8). 55 hasta ile yapılan araştırmada 28 hastadan oluşan bir gruba işlemden önce ve sonra 500 mg oral siprofloksasin verilirken, 27 hastadan oluşan diğer gruba işlemden önce ve sonra 1.5 mg/kg intravenöz gentamisin uygulanmıştır. Araştırmanın sonuçlarına göre siprofloksasin grubunda daha az oranda bakteriyemi ve bakteriüri görüldüğü raporlanmıştır ve yazarlar PB profilaksisinde siprofloksasinin daha etkin bir antibiyotik olduğunu savunmuşlardır. Çalışmanın sonuçlarının bizim sonuçlarımızla uyumsuz olmasının, söz konusu araştırmanın uzun süre önce yapılmış olmasından ve zamanla gelişen antibiyotik direnci faktöründen kaynaklanabileceği kanısındayız. 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada ise biyopsiden 1 gün önce 500 mg o. siprofloksasin başlanan ve 3 gün devam edilen hastalar ile (siprofloksasin grubu), ek olarak işlemden hemen önce tek doz 80 mg *im.* gentamisin uygulanan hastalar (siprofloksasin + gentamisin grubu) enfeksiyon oranları açısından karşılaştırılmıştır (9). Toplam 741 hastanın dahil edildiği bu çalışmada siprofloksasin grubunda %3.3 iken kombinasyon uygulanan grupta bu oran %1.3 olarak tespit edilmiştir ($p=0.04$) ve yazarlar PB öncesi kombinasyon profilaksisini önermişlerdir. Bu çalışmada bizim araştırmamızdan farklı olarak tek başına gentamisin etkinliği değerlendirilmemiştir. Siprofloksasin + gentamisin uyguladığımız grupta sonuçlarımız bu araştırma ile benzer olmakla birlikte sadece siprofloksasin uyguladığımız grupta enfeksiyon oranlarımız

bu çalışmaya göre oldukça yüksek bulunmuştur (%11.7 - %3.3). Bu durum çalışmamıza dâhil edilen hasta sayısının az olmasından ve bölgesel siprofloksasin direnç farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Öyle ki, bölgemizde yapılan güncel bir çalışmaya göre siprofloksasin direncinin son yıllarda giderek arttığı ve %32 düzeylerine yükseldiği bildirilmiştir (10).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde çalışmamızda AÜSE oranı %4.4 olarak tespit edilmiştir. Sistematik bir derlemeye göre PB sonrası %2-6 oranlarında üriner sistem enfeksiyonları bildirilmektedir ve sonuçlarımız literatürle uyumlu bulunmuştur (3).

Çalışmamızda toplam 8 hastada AÜSE geliştiği görülmüştür. Bunların 6’sı siprofloksasin grubunda iken birer tanesi gentamisin ve siprofloksasin + gentamisin gruplarında idi. Hastaların tamamının idrar kültüründen izole edilen bakteri *Escherichia coli* idi. 2018 yılında 3,550 hastanın geriye dönük verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada PB sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişen hastaların %97’sinde *Escherichia coli* izole edildiği bildirilmiştir (11). Literatürde benzer sonuçların elde edildiği başka çalışmalarda vardır (12). Çalışmamızda AÜSE gelişen 8 hastanın 7’sinde siprofloksasin direnci tespit edilirken, sadece gentamisin ile profilaksi uygulanan 1 hastanın antibiyogramında hem siprofloksasin hem gentamisin direnci tespit edilmiştir. Diğer bir deyişle, siprofloksasin dirençli *Escherichia coli* üreyen hastaların yalnızca %12.5’inde gentamisin direnci mevcut bulunmuştur. 2008 yılında PB uygulanan 1,273 hastanın sonuçlarının yayınlandığı bir çalışmada florokinolon direnci olan hastaların yalnızca %22’sinde gentamisin direnci olduğu raporlanmıştır (13).

PB için antibiyotik profilaksisinin tek doz mu yoksa 3 günlük çoklu dozlarda mı uygulanması gerektiği konusunda net fikir birliği yoktur. Tek doz profilaksinin yeterli olduğunu savunan araştırmacılar olduğu gibi tek doz profilaksinin yeterli olmayacağını raporlayan araştırmalarda 300 mevcuttur (14, 15). Çalışmamızda hastalara siprofloksasin oral yoldan ve işlemden 24 saat önce başlanarak 3 gün süre ile uygulanmıştır.

PB sonrası hayatı tehdit eden enfeksiyon ve sepsis oranları genellikle %1'in altında bildirilmektedir (3). 827 hasta ile yapılan bir çalışmada ürosepsis oranı %0.2 olarak raporlanmıştır. Bizim sonuçlarımıza göre ise hiçbir hastada ürosepsis gelişmemiştir. Bu durum çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının söz konusu çalışmalara göre düşük olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yönleri hasta sayısının az olması ve retrospektif bir çalışma olması şeklinde sıralanabilir. Retrospektif özelliği nedeniyle yalnızca semptomatik hale gelen AÜSE oranlarının belirlenebilmiş olması, klinik olarak semptom vermemiş olabilecek bakteriüri, basit sistit gibi

enfeksiyöz tabloların değerlendirilememiş olması çalışmamızın diğer bir eksik 310 yönüdür. Ayrıca prostat biyopsisinin sık görülen komplikasyonlarından olan hematüri, pelvik ağrı, hematokezya gibi komplikasyonlar da değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak, biyopsi öncesi tek doz im. gentamisin uygulanarak yapılan profilaksi, tek başına oral siprofloksasin ile yapılan yada kombinasyon şeklinde yapılan antibiyotik profilaksisine göre daha etkin ve uygulanabilir bir profilaksi yöntemi gibi görünmektedir. Konu ile ilgili daha fazla hasta sayılı, prospektif, çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65: 87–108.
2. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. Eur Urol. 2013;64: 876-92.
3. Wagenlehner FME, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. Eur Urol. 2013;63: 521-7.
4. Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, et al. Escherichia coli bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. Clin Infect Dis. 2012;54: 1406-12. 335
5. European Association of Urology. Urological Infections. Prostate Biopsy. European Association of Urology web site. http://uroweb.org/guideline/urological-infections/#note_360. Accessed April 25, 2018.
6. Fahmy AM, Kotb A, Youssif TA, Abdeldiam H. Fosfomycin antimicrobial prophylaxis for transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a prospective randomised study. Arab J Urol. 2016;14: 228-33.
7. Cuevas O, Oteo J, Lázaro E, et al. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/ clavulanic acid. J Antimicrob Chemother. 2011;66: 664-9.
8. Roach MB, Figueroa TE, McBride D, George WJ, Neal DE Jr. Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectal prostate needle biopsy. Urology. 1991;38: 84-7.
9. Ho HS, Ng LG, Tan YH, Yeo M, Cheng CW. Intramuscular Gentamicin Improves the Efficacy of Ciprofloxacin as an Antibiotic Prophylaxis for Transrectal Prostate Biopsy. Ann Acad Med Singapore. 2009;38: 212-6.
10. Bozcal E, Eldem V, Aydemir S, Skurnik M. The relationship between phylogenetic classification, virulence and antibiotic resistance of extraintestinal pathogenic Escherichia coli in İzmir province, Turkey. PeerJ. 2018; 24: 6:e5470.
11. Turk H, Un S, Sener GA, Yoldas M, Akdeniz F, Arslan E. Prostate Biopsy to Diagnose Acute Bacterial Prostatitis: Current Microbiological Spectrum, Sensitivity to Antibiotics, and Clinical Findings in Turkey. EJMO 2018;2: 91-6.
12. Hwang EC, Yu HS, Jung S, et al. Infectious Complications after Prostate Biopsy: A Prospective Multicenter Prostate Biopsy Study. Urogenit Tract Infect. 2016;11: 17-24
13. Feliciano J, Teper E, Ferrandino M, et al. The incidence of fluoroquinolone resistant infections after prostate biopsy--are fluoroquinolones still effective prophylaxis? J Urol. 2008;179: 952-5.
14. Zani EL, Clark OA, Rodrigues Netto N Jr. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Cochrane Database Syst Rev 2011;5: CD006576.
15. Briffaux R, Coloby P, Bruyere B, et al. One preoperative dose randomized against 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. BJU Int. 2009;103: 1069– 73.

Should we use corrected calcium for serum albumin when calculating the fractionated urinary calcium levels in patients with hyperparathyroidism

Primer hiperparatiroidizmi olan hastalarda fraksiyone kalsiyum atılımı hesaplanırken albumine göre düzeltilmiş kalsiyum mu kullanılmalıdır?

Cevdet Aydın¹, Şefika Burçak Polat¹, Sevgül Fakı¹, Neslihan Çuhacı¹, Reyhan Ersoy¹, Bekir Çakır¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.07.2019 Dergiye Kabul Tarihi:30.07.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.82612

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Primer hiperparatiroidizm (PHPT) ayaktan hastalarda hiperkalseminin en sık sebebidir. Tedavi edilmediğinde progresif olarak ilerler, nefrokalsinosis ve kemik mineral kaybı gelişir ve son dönem böbrek yetmezliği, kemik kırıkları gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Hiperkalsemiye eşlik eden yüksek veya normal parathormonu varlığında PHPT ayırıcı tanısında ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi düşünmek gerekir. İki antitenin ayırıcı tanısında 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ve fraksiyone idrar kalsiyum ekskresyonu kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı fraksiyone idrar atılımı formülünde serum total kalsiyum düzeyini albumine göre düzeltmenin klinik anlamı olup olmadığını araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Primer hiperparatiroidizmi olan toplam yirmi hastanın fraksiyone idrar atılımı “idrarkalsiyumu x plazma kreatinin/ serum kalsiyumu x idrar kreatinin” formülü ile hesaplandı. Hesaplama yaparken serum kalsiyumu albumine göre düzeltilmiş ve düzeltilmemiş olarak iki ayrı ölçüm yapıldı ve ölçümler birbiriyle karşılaştırıldı.

BULGULAR: Albumine göre düzeltilmiş kalsiyum kullanıldığında ortalama fraksiyone atılımı 0.0008(%0.8) $\pm$ 0.00013, düzeltilmemiş kalsiyum kullanıldığında hesaplanan değer ise 0.016 (%1.6) $\pm$ 0.057 idi. İki sonuç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.01$). Klinik olarak PHPT ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı için kesim noktası %1 alındığında hiçbir hastada tanı değişmezken, %2 alındığında iki PHPT’li hastanın tanısı ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi olarak değişti.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Fraksiyone idrar atılımı PHPT ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısında önemlidir. Serum kalsiyum ölçümü serum albumin düzeyinden etkilenmekte ve yanlış yüksek veya düşük ölçülmektedir. Fraksiyone idrar atılımı hesaplanırken albumine göre düzeltilmiş kalsiyumu kullanmak, sonuçları gri zonda olan bazı hastaların klinik tanısını değiştirebilir.

Anahtar Kelimeler: fraksiyone kalsiyum ekskresyonu, kalsiyum, primer hiperparatiroidizm

ABSTRACT

INTRODUCTION: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the most common cause of hypercalcemia in outpatients. When left untreated, it has detrimental effects on bones and kidneys that result in fractures, nephrocalcinosis and end stage renal failure. In case of hypercalcemia if the parathyroid hormone is high or normal, there are two clinical entities to be differentiated; PHPT and familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH). In the differential diagnosis we usually use 24 hours collection of urinary calcium and fractionated urinary calcium (FECa). In this study we aimed to determine the clinical utility of using corrected calcium for albumin in calculation of fractionated calcium excretion in differentiating PHPT and FHH.

METHODS: We conducted the study with twenty operated patients with PHPT and all had single parathyroid adenoma in the histopathology report. We retrospectively evaluated the laboratory parameters and recalculated the fractionated calcium excretion according to the corrected serum calcium for albumin. The formula for FECa is as follows; urinary calcium x plasma creatinine/ plasma calcium x urinary creatinine. Two calculations of FE Ca with and without correcting serum Ca according to serum albumin were compared with each other.

RESULTS: Mean FE Ca was 0.016 $\pm$ 0.057. Recalculated FE Ca excretion was 0.0008 $\pm$ 0.0013. The difference between two calculations of FECa was statistically different. If we accept the cutoff of FECa as 0.01 for the differentiation of PHPT from FHH, recalculation of FECa didn’t change the diagnosis in any patient. But when we accept the cut off as 0.02, two patients would have falsely been diagnosed as FHH with the new calculated FECa.

DISCUSSION AND CONCLUSION: FECa is important for differential diagnosis of PHPT and FHH. Serum total calcium measurement is affected by serum albumin levels. Using corrected calcium level while calculating FECa can change the diagnosis of some patients whose FECa is in the gray zone.

Keywords: fractionated calcium excretion, calcium, primary hyperparathyroidism

INTRODUCTION

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is one of the most common endocrine disorders and the leading cause of hypercalcemia in the outpatient population. The incidence has decreased in the last decades and is currently approximately 15 /100.000 patients (1). PHPT is a disease characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH). It mainly affects women with a female/male ratio of 4/1 (2). A single parathyroid adenoma is the most common cause of PHPT although multiglandular disease can also be seen especially in familial syndromes (3). In case of PHPT, serum PTH is usually frankly increased but it can also remain within the normal range which is inappropriate in the setting of hypercalcemia. In most of the cases it is asymptomatic since in most countries' calcium is screened as apart of routine biochemistry tests. The biochemical presentation of PHPT is similar to another condition named as familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH) that came to attention in early 1970's. To summarize, FHH is caused by a germline inactivating mutation in calcium sensing receptor gene (CaSR) (4,5). The gene mutation leads to a change in the function of the cell surface receptor which subsequently decreases the receptor's sensitivity to serum Ca. FHH has at least three different subtypes. The most

common one is FHH1 with chromosomal location of 3q2-q24 (6).

FHH expresses many features that are shared to a large degree with typical PHPT. In both conditions there is hypercalcemia. PTH level is usually mildly elevated or within normal range in FHH and values overlap in %50 with PHPT (7). Calcimimetic therapy which targetes both normal and mutant caSR improves hypercalcemia in both conditions (8,9). Moreover, despite lifelong hypercalcemia the parathyroid gland might slightly enlarge in FHH (10,11). There have been at least six cases of FHH in the literature which represented as parathyroid adenoma (7).

Differentiation of two clinical entities is important in order to prevent unneeded surgeries in case of FHH. Genetic analysis helps to eliminate genetic causes but its high cost and inavailability in many centers are disadvantages. Except the genetic testing, all other diagnostic tools have low sensitivity and specificity. We routinely use 24 hours collection of urinary calcium and fractionated urinary calcium excretion for differentiation of two entities at the time of diagnosis of PTH dependent hypercalcemia. Fractionated calcium excretion (FECa) lower than 0.01 is suggestive of FHH whereas value above 0.01 is suggestive for PHPT. But there is no consensus on the best cut off since some

experts suggest using 0.02 as cut off FE_{Ca} for differentiating PHPT from FHH (12)

In this study we aimed to determine the clinical utility of using corrected calcium for albumin in calculation of fractionated calcium excretion in differentiating PHPT and FHH.

MATERIAL AND METHOD

This study was made in Ankara Yildirim Beyazit , Faculty of Medicine, Endocrinology Department in between June 2015 and March 2016. We conducted the study with twenty operated patients with PHPT and all had single parathyroid adenoma in the histopathology report. We retrospectively evaluated the laboratory parameters and recalculated the fractionated calcium excretion according to the corrected serum calcium for albumin. In case of hypoalbuminemia corrected Ca was calculated according to the formula as follows “ $0.8 \times (\text{normal albumin} - \text{patient's albumin}) + \text{serum Ca level}$ ” . In case of hyperalbuminemia the formula was adjusted as “ $\text{serum calcium} - 0.8 \times (\text{patient's albumin} - \text{normal albumin})$ ”. The formula for FE_{Ca} is as follows; $\text{urinary calcium} \times \text{plasma creatinine} / \text{plasma calcium} \times \text{urinary creatinine}$. Two calculations of FE_{Ca} with and without correcting serum Ca according to serum albumin were compared with each other. We also evaluated the other biochemical and clinical parameters. Serum Ca was measured with Roche Diagnostics, Mannheim, Germany and the normal reference range was 8.8-10.2 mg/dl. Plasma intact PTH

was measured using the Allegro immunoradiometric assay (Roche Diagnostics, Mannheim Germany) and the normal range was 10-65 pg/ml. All other parameters were analyzed using a chemical autoanalyzer (Olympus, Hamburg, Germany)

Statistical Analysis

We used SPSS- Statistics (SPSS Inc., Chicago , Illinois). Student T test was used in order to compare the means since the values were normally distributed. The results were considered statistically significant if $P < 0.05$.

RESULTS

Nineteen of the patients were female and one was male. Mean age of the patients were 56 ± 4.5 years Mean serum Ca of the patients were 11.1 ± 0.49 mg/dl. Mean Serum Cr was 0.68 ± 0.13 , mean serum albumin was 4.5 ± 0.32 , mean corrected serum calcium according to albumin was 10.57 ± 0.59 mg/dl. Mean 24 hours collection of urinary calcium was 316 mg/day (min -max; 122-671). FE_{Ca} excretion was 0.016 ± 0.057 . Recalculated FE_{Ca} excretion was 0.0008 ± 0.0013 . The difference between two calculations of FE_{Ca} was statistically different. If we accept the cutoff of FE_{Ca} as 0.01 for the differentiation of PHPT from FHH, recalculation of FE_{Ca} didn't change the diagnosis in any patient. But if we accept the cut off as 0.02, two patients would have diagnosed as FHH with the new calculated FE_{Ca}. Laboratory parameters of the patients are illustrated on table 1.

The operation indications were; serum Ca 1mg/dl higher the upper limit in twelve patients, nephrolithiasis in three, osteoporosis (T score in DXA < -2.5) in eight, GFR < 60 ml/ min in one. 4 patients had more than one indication for operation.

Minimally invasive surgery was performed in fifteen, whereas bilateral neck exploration was performed in five patients. Three patients had concomitant total thyroidectomy and one had lobectomy because of accompanying multiglandular thyroid disease with indeterminate cytology. Histopathology of all patients were reported as single parathyroid adenoma.

DISCUSSION

The differentiation of FHH from PHPT is required for deciding the definitive treatment and to determine the prognosis. Surgery is the preferred treatment option in patients with PHPT who have predefined indications in the guidelines whereas FHH is usually a benign condition and doesn't require additional medical intervention lifelong. Unfortunately, there is a considerable overlap between those two disorders regarding the biochemical parameters. In FHH serum PTH level is inappropriately high or normal in the presence of mild hypercalcemia (13). If the serum 25 OH vitamin D is low in those patients, serum PTH tend to be higher. FHH patients usually don't or rarely have any hypercalcemia related symptoms (constipation, polyuria, neuropsychiatric symptoms) (14). FHH have

distinct subtypes and FHH 3 comprise %29-25 of all cases with higher Ca levels resembling PHPT and more common cognitive and behavioral disorders (15).

At present there are three tests that could be used for the differentiation of two parathyroid dependent hypercalcemia etiologies which are PHPT and FHH. 24 hours collection of urinary calcium, FE Ca and genetic testing (16). Although genetic testing is very accurate and has high sensitivity, it is not widely available, and it is expensive.

24 hours urinary Ca is difficult to collect for the patient. However, it is required at the time of diagnosis of hyperparathyroidism in order to exclude FHH. 24-hour urinary calcium levels can be affected by the kidney function, serum 25 OH vitamin D level, inappropriate collection of urine, overhydration or using thiazide group diuretics. Urinary Ca levels are low in FHH patients. Urinary Ca excretion is typically lower than 200 mg/day (17). In contrast approximately %40-50 of patients with hyperparathyroidism have hypercalciuria (above 250 mg /day in females and 300 mg/day in males). When evaluating the patients for differentiating the two clinical entities we should exclude the other factors that can cause hypocalciuria as mentioned before.

Calculation of the FE Ca which is also called as Ca/Cr clearance ratio is calculated from the results of 24 urine collection for

calcium and creatinine and simultaneous serum Ca and creatinine (17). The data establishing the utility of FE Ca are based on 24 hours urine collection. There is insufficient data about using the spot urine. FE Ca is less than 0.01 in the majority (>80%) of the patients with FHH indicating that more than 99% percent of filtered calcium is reabsorbed despite the presence of high serum Ca level. In PHPT the FECA is usually above 0.02 and the values between 0.01-0.02 constitutes the grey zone (17).

In this study we tried to make a different calculation of FE Ca according to the serum total Ca corrected for serum albumin.

New calculation method changed the calculated mean FE Ca significantly. However when we took the cut off FE Ca as 0.01 for excluding FHH, new calculation method didn't change the diagnosis of PHPT in any patient. If we take the FE Ca cut off as 0.02, new calculation caused 2 patients to have false diagnosis as FHH. The number of patients in our study is not high enough to make definitive assumptions but it seems using corrected serum Ca for albumin in the FE Ca calculation would unnecessarily decrease FE Ca values and lead more patients to fall in grey zone or to be falsely diagnosed as FHH.

Conflict of interest: None.

Table 1: Biochemical parameters and calculated fractionated calcium excretion of patients with PHPT

Serum Ca (mg/dl)	11.1±0.49
Serum Cr (mg/dl)	0.68±0.13
Serum albumin (g/dl)	4.5±0.32
Corrected Ca(mg/dl)	10.57±0.59 mg/dl
24 hours urinary Ca (mg/ day)	316 (122-671) mg/day
FE Ca	0.016±0.057
Corrected FE Ca	0.0008±0.0013

REFERENCES

1. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(8):1251-1262
2. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, et al.: Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57: 406–424
3. Masi L. Primary hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* Basel 2019;51: 1–12
4. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol.* 2016; 57:127–42
5. Wettschureck N, Lee E, Libutti SK, Offermanns S, Robey PG, Spiegel AM. Parathyroid-specific double knockout of Gq and G11 alpha subunits leads to a phenotype resembling germline knockout of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor. *Mol Endocrinol.* 2007;21(1):274–80.
6. Bhangu JS, Selberherr A, Brammen L, Scheuba C, Riss P. Efficacy of calcium excretion and calcium/creatinine clearance ratio in the differential diagnosis of familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Head Neck 2019;41(5):1372-1378
7. Firek AF, Kao PC, Heath H III. Plasma intact parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide in familial benign hypercalcemia: greater responsiveness to endogenous PTH than in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72:541–6
8. Mayr B, Schnabel D, Dörr HG, Schöfl C. Genetics in endocrinology: gain and loss of function mutations of the calcium-sensing receptor and associated proteins: current treatment concepts. *Eur J Endocrinol.* 2016;174: R189–208
9. Marx SJ. Calcimimetic use in familial hypocalciuric hypercalcemia—a perspective in endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(11): 3933–6
10. Thorgeirsson U, Costa J, Marx SJ. The parathyroid glands in familial hypocalciuric hypercalcemia. *Hum Pathol.* 1981; 12:229–37.
11. Law WM Jr, Carney JA, Heath H III. Parathyroid glands in familial benign hypercalcemia (familial hypocalciuric hypercalcemia). *Am J Med.* 1984; 76:1021–7
12. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F: Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 19: 16033
13. Foley TP Jr, Harrison HC, Arnaud CD, Harrison HE. Familial benign hypercalcemia. *J Pediatr.* 1972; 81:1060–7
14. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011; 18:359–70.
15. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 1:13–7.
16. Warner J, Epstein M, Sweet A, et al. Genetic testing in familial isolated hyperparathyroidism: unexpected results and their implications. *J Med Genet.* 2004; 41:155–60
17. Marx SJ. Letter to the editor: Distinguishing typical primary hyperparathyroidism from familial hypocalciuric hypercalcemia by using an index of urinary calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:29–30.

Primary Anorectal Malignant Melanoma: A Single Center Experience

Primer Anorektal Malign Melanom: Tek Merkez Deneyimi

Havva Yeşil Çinkır¹, Fatih Yıldız², Ferit Aslan², Ilkay Dogan³, Ulku Yalcintas Arslan², Özlem Sönmez², Umut Demirci², Berna Öksüzöğlü²

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

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

³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik, Gaziantep, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.05.2019 Dergiye Kabul Tarihi:13.09.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.81594

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Primer anorektal malign melanom (ARMM) nadir tümördür. Anorektal karsinomların %1'ini melanomlar oluşturur. Prognozu kötüdür, 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur. Biz çalışmamızda nadir görülen tümör olması nedeni ile ARMM tanılı hastaları değerlendirdik.

YÖNTEM ve GEREÇLER: ARMM tanısı ile Ekim 1998- Şubat 2019 tarihleri arasında takip edilen 21 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik, radyolojik ve sağkalım özellikleri kayıt edildi. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanıldı.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 59,5±13,3 (28-76); 8 (% 38,1)' i erkek, 13 (% 61,9)'ü kadın cinsiyetteydi. Tümör lokalizasyonuna göre 8 (% 38,1)'i anal bölge, 11 (% 52,4)'i rektal bölge ve 2 (% 9,5)' si anorektal bölge yerleşimliydi. Sağkalım analizine göre genel sağkalım (GSK) 16 ay (%95 Güvenlik Aralığı (GA); 13,2-18,7) idi. Tanıda metastaz olup olmamasına göre ortanca GSK erken evrede 18 ay (% 95 GA;15,6-20,3), metastatik hastalıkta 11 ay (% 95 GA;4,5-17,4) olarak saptandı (p: 0,003).

TARTIŞMA ve SONUÇ: ARMM şu an için herhangi bir tedavi kılavuzuna sahip değildir, terapötik yöntemin seçimi dikkatle düşünülmelidir. Erken teşhis ve özelleştirilmiş, multidisipliner bir tedavi planı muhtemelen ARMM'nin tedavi sonucunu iyileştirir.

Anahtar Kelimeler: anorektal hastalıklar, malign melanom, sağkalım

ABSTRACT

INTRODUCTION: Primary anorectal malignant melanoma (ARMM) is a rare tumor. Melanomas form 1% of anorectal carcinomas. The prognosis is poor, the 5-year survival rate is 10%. In our study, we evaluated patients with ARMM because of the rare tumor.

METHODS: The patient information of 21 patients with ARMM between October 1998 and February 2019 were retrospectively reviewed. Demographic, clinical, radiological and survival characteristics of the patients were recorded. Kaplan-Meier survival analysis was used for survival analysis.

RESULTS: The mean age of the patients was 59,5 ± 13,3 years (28-76); 8 (38,1%) were male and 13 (61,9%) were female gender. According to tumor localization, 8 (38,1%) anal region, 11 (52,4%) rectal region and 2 (9,5%) were located in the anorectal region. Overall survival (OS) was 16 months (95% Confidence Interval (CI); 13,2-18,7) according to survival analysis. According to the diagnosis of metastasis, the median OS in the early stage was 18 months (95% CI;15,6-20,3); 11 months (95% CI;4,5 ± 17,4) in metastatic disease (p: 0,003).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The ARMM does not currently have any treatment guidelines, the choice of the therapeutic method should be carefully considered. Early diagnosis and a personalized, multidisciplinary treatment plan will probably improve the outcome of ARMM treatment.

Keywords: anorectal diseases, malignant melanoma, survival

GİRİŞ

Primer anorektal malign melanom (ARMM) nadir tümördür. Anorektal karsinomların %1'ini melanomlar oluşturur (1). Tüm melanomların %0,4-1,6'sı anorektal bölgeden

kaynaklanmaktadır, cilt ve retina melanomu sonrası 3. sıradadır (2). Baş-boyun ve kadın genital sistemi sonrası üçüncü en yaygın mukozal malign melanom bölgesidir (3). Prognozu kötüdür, 5 yıllık sağkalım oranı %10'dur (1). Başlangıç semptomlarını sıklıkla

rektal kanama, barsak alışkanlıklarında değişiklik ve asemptomatik lokal kitle oluşturmaktadır, bu nedenle hemoroid, polip ve rektal kanser ile karışmaktadır (2). Dentat çizginin yakınında sıklıkla oluşur. Tümörün oldukça invaziv olması ve dentat çizginin yakınında lenfatik damarların çok sayıda bulunmasından dolayı hastalığın erken döneminde lokal yayılım ve uzak metastazlar sıklıkla saptanmaktadır (4). Histopatolojik yanlış tanı konulması nadir değildir, özellikle amelanositik olgularda lenfoma, karsinoma ve ya sarkom ile karışabilmektedir (5). Çalışmamızda, nadir görülen tümör olması nedeni ile anorektal malign melanom tanıli hastaları değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Uluslararası Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak planlandı ve lokal etik kurul onayı alındı (Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Karar no:2019/109, 13.03.2019). ARMM tanısı ile Ekim 1998-Şubat 2019 tarihleri arasında S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen 21 hastanın dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, cerrahi ve onkolojik tedavi öyküleri, ulusal ölüm bildirim sisteminden ölen hastaların ölüm tarihleri, yaşayan hastaların son kontrol zamanından takip süreleri kayıt edildi.

Tanımlayıcı istatistiklerde, sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler yüzde biçiminde ifade edildi. Nüksler, hastaların kayıt bilgilerine ve radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre belirlendi. Genel sağkalım (GSK) süresi, patoloji tanı tarihinden itibaren ölüm veya son takip süresi arasındaki zaman olarak hesaplandı. Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 programı kullanılarak hesaplandı.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 59 (28-76); 8 (% 38,1)' i erkek, 13 (% 61,9)'ü kadın cinsiyetteydi. Başvuru şikayetlerine göre; anal bölgeden kanama 10 (% 47,6), anal bölgede ağrı 7 (% 33,3), anal bölgede kitle 4 (% 19) hastada mevcuttu. Tümör lokalizasyonuna göre 8 (% 38,1)'i anal bölge, 11 (% 52,4)'i rektal bölge ve 2 (% 9,5)' si anorektal bölge yerleşimliydi. Tanı anında 3 hasta ikinci evre, 12 hasta üçüncü evre ve 6 hasta dördüncü evre idi. Uygulanan operasyon şekline göre 15 (% 73,7) hastaya küratif, 5 (% 26,3) hastaya palyatif işlem yapıldı, 1 hastaya cerrahi işlem uygulanmadı. Hastaların 6 (% 28,6)' sında tanı anında metastaz mevcuttu. 6 (% 28,5) hastaya adjuvan interferon tedavisi verildi. Tablo 1'de hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmektedir. Metastatik evrede olan 5 (% 23,8) hasta 1 basamak, 4 (%21,1) hasta 2 basamak, 3 (% 15,8) hasta 4 basamak tedavi aldı. İmmunoterapi olarak ise 1 hasta ipilimumab tedavisi aldı. Analiz sırasında 18 (% 85,7) hastada ölüm olayı gözlemlendi, 3 (% 14,2) hasta yaşıyordu. Sağkalım analizine göre GSK süresi 16 ay (% 95 Güvenlik Aralığı (GA);13,2-18,7) idi (Şekil 1). Tanıda metastaz olup olmamasına göre ortalama GSK erken evrede 18 ay (% 95 GA;15,6-20,3) iken metastatik hastalıkta 11 ay (% 95 GA;4,5-17,4) olarak saptandı (p:0,003) (Şekil 2).

TARTIŞMA

Anorektal malign melanoma kötü prognoz ile seyreden, nadir tümördür. Küratif cerrahi ve kemoterapiye rağmen 5 yıllık sağkalım oranı % 4-31'dir (6). İlk kez 1857 yılında Moore DW tarafınca tanımlandı (7). Sönmez ve ark. 1998-2010 yılları arasında merkezimizde takip edilen hastalar ile yayınlanan makalesinde hasta sayısı dokuz idi (8). Merkezimiz, kanser hastalarının ağırlıklı olarak takip ve tedavi edildiği bir ünite olmasına rağmen, tümörün

nadir olarak görülmesi nedeni ile 21 yıllık süreçteki ARMM tanılı hasta sayısı azdır. Hastalığın etiyolojisi bilinmemektedir (9). Ortalama tanı yaşı 60 yaş ve üzeridir ve kadınlarda sıklıkla görülür (10). Çalışmamızdaki bulgular da literatür ile uyumlu olarak saptandı. ARMM'ler çoğunlukla anal kanal veya anal verge bölgesinde yer almakta iken (3) hastalarımızın çoğunluğunda tümör yerleşimi rektal bölgede idi. Yayımlanmış olan çalışmalarda metastatik evre oranları %22-38 olarak bildirilmiştir (10,11). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak benzer oranlar saptandı.

ARMM'un tedavi yönetimi zordur. Düşük insidansı nedeniyle yayınların çoğu vaka raporları veya serileri şeklindedir. ARMM için cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi dahil olmak üzere çeşitli tedavi yöntemleri önerilmiş olsa da, hepsi tartışmalıdır ve kanıt yeterli değildir. Ayrıca, nadir olması nedeniyle ARMM'de randomize kontrollü bir çalışma mümkün değildir. Diğer malign hastalıklarda olduğu gibi tümörün boyutu, hastanın yaşı, komorbid hastalıkları ve metastaz durumuna göre tedavi planı yapılmalıdır. Cerrahi rezeksiyon temel tedaviyi oluşturmakta olup abdominoperineal rezeksiyon (APR) ve geniş lokal eksizyon cerrahi seçenekleri olarak önerilmektedir (12). APR, geniş cerrahi sınır güvenliği sağlaması ve mezenterik lenf nodlarına yayılımı azaltması nedeni ile nüks riskini kontrol etmektedir. APR ile geniş cerrahi rezeksiyon arasında yaşam süresi açısından farklılık gösterilememiştir. APR ile morbidite oranları yüksek ve kolostomi ilişkili yaşam kalitesinde düşme gözlenmektedir. Bu nedenlerden dolayı geniş lokal eksizyon ile cerrahi sınırın negatif sağlandığı durumlarda APR geri planda önerilmektedir. Hastalarımızın çoğunluğuna küratif olmak üzere tüm hastalarımıza cerrahi işlem olarak APR uygulanmıştı. Bunun nedeni olarak hastalarda başvuru sırasında kanama benzeri acil müdahale gerektiren semptomların mevcut olması idi.

Cerrahi eksizyon sonrası dönemde adjuvan radyoterapi uygulanabilmektedir (13). Bu tedavi seçeneği ile lokal bölgesel nüks oranları azalmaktadır, fakat bu hastalarda esas ölüm nedeni uzak metastazdır. Çalışmamızda hastalara cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanmamıştı. Bunun nedeni olarak tüm hastalara APR operasyonu yapılmış olması ve lokal kontrolün bu yöntemle sağlanmış olması düşüncesi idi.

Standart kemoterapi rejimi mevcut değildir. Buna ek olarak, AMM nadirliği sistemik tedavinin klinik etkinliğini değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Dacarbazine, Bacile Calmette-Gurin (BCG), levamizol, cisplatin, vinblastin, interlökin-2 ve interferon gibi birçok tedavi rejimi araştırılmıştır (10). Mukozal melanomlarda, özellikle lenf nodu tutulumu olan hastalarda, adjuvan tedavide alfa-interferon tedavisinin relapsız sağkalım ve GSK'da uzama sağladığı gösterilmiştir (14). Geleneksel sitotoksik tedavilerin etkinliği düşük, yan etki görülme olasılığı yüksektir. Son zamanlarda kütanöz metastatik melanomada immünoterapi ve hedefe yönelik tedavi alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Ipilimumab, sitotoksik T-lenfosit antijen 4'ü (CTLA-4) hedef alan insan monoklonal antikorudur. Metastatik melanoma hastalarında genel sağkalımı iyileştiren ilk ajandır (15). Ayrıca BRAF-V600E mutasyonu olan hastalarda hastalıksız ve GSK yararı olduğu gösterilen vemurafenib de metastatik melanomda kullanılmaktadır. KIT mutasyonu mevcut olan hastalarda bu yolağı hedefleyen inhibitör ajanların (imatinib, sunitinib, dasatinib) etkinliği gösterilmiştir (16). Hastalarımıza ilaç erişiminin kolay olması, tanı ve tedavi sürecinde güncel hedef tedavilerin yaygın olmaması nedeni ile geleneksel kemoterapiler (dakarbazin, sisplatin, temozolamide) uygulanmıştı. Hastalarımızın çoğunluğunun geçmiş dönemde tanısı konulmuş hastalar olması nedeni ile tüm hastalara B-RAF, c-kit testleri yapılamadı.

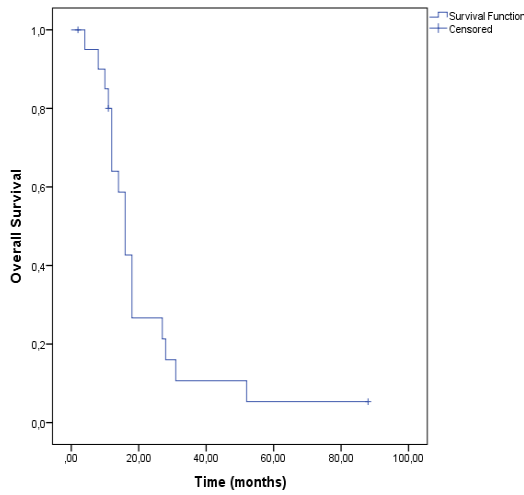
Literatürde bildirilen sağkalım sonuçları Anvari ve ark. çalışmasında 4 ay, Belkara ve ark. çalışmasında ise 8 ay olarak saptanmıştır (17,18). Çalışmamızda sağkalım sonuçları literatüre göre daha iyi saptandı. Bu durumda hastaların daha erken doktora başvuru yapmaları ve hastalığın bilinirliğinin artmış olmasının katkısı olabilir.

seçimi dikkatlice yapılmalıdır. Erken teşhis ve özelleştirilmiş, multidisipliner bir tedavi planı muhtemelen ARMM'nin tedavi sonucunu iyileştireceği öngörülmektedir. ARMM'un etkili tedavilerini araştırmak için gelecekte büyük çaplı prospektif klinik çalışmalar yapılmalıdır.

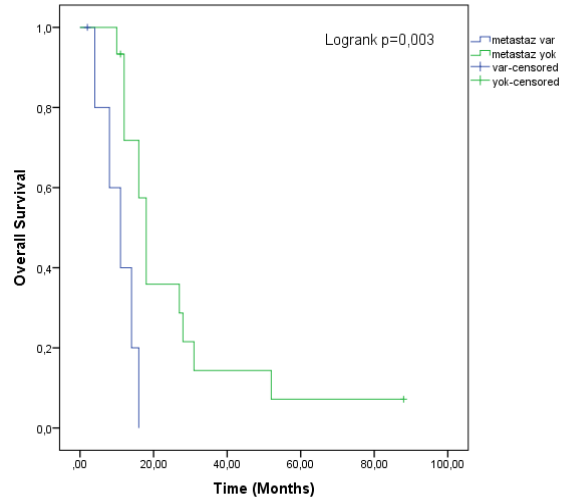
Çıkar çatışması: Yok

SONUÇ

ARMM şu an için herhangi bir tedavi kılavuzuna sahip değildir, tedavi yönetiminin



Şekil 1: Tüm hastalarda genel sağ kalım grafiği (Ortanca GSK 16 ay (%95 GA;13,2-18,7))



Şekil 2: Tanıda metastaz olup olmamasına göre sağkalım analizi (Erken evre kanserde ortalama GSK 18 ay (% 95 GA;15,6- 20,3), metastatik hastalıkta GSK 11 ay (% 95 GA;4,5-17,4)(p:0,003))

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	Sayı (%)
Yaş	
Ortanca, aralık	59 (28-76)
Cinsiyet	
Erkek	8 (% 38,1)
Kadın	13 (% 61,9)
Başvuru şikayeti	
Kanama	10 (% 47,6)
Ağrı	7 (% 33,3)
Kitle	4 (% 19)
Tümör lokalizasyonu	
Anal	8 (% 38,1)
Rektal	11 (% 52,4)
Anorektal	2 (% 9,5)
Tanı anında evre	
Evre 2	3 (% 15,8)
Evre 3	12 (% 57,9)
Evre 4	6 (% 26,3)
Operasyon öyküsü	
Küratif	15 (% 73,7)
Palyatif	5 (% 26,3)
Yapılmadı	1 (% 4,7)
Adjuvan Interferon	
Var	6 (% 28,5)
Yok	15 (% 71,5)
Tanıda metastaz durumu	
Var	6 (% 28,5)
Yok	15 (% 71,5)
İpilimumab kullanımı	
Var	1 (% 4,7)
Yok	20 (% 95,3)

REFERANSLAR

1. Kothonidis K, Maassarani F, Couvreur Y, Vanhoute B, Keuleneer RD. Primary anorectal melanoma-a rare entity: case report. Journal of Surgical Case Reports.2017;3,1-3.
2. Han J, Shi C, Dong X, et al. Laparoscopic abdomino-perineal resection for patients with anorectal malignant melanoma: a report of 4 cases.The Journal of Biomedical Research.2016, 30:436-40.
3. Bello DM, Smyth E, Perez D, et al. Anal versus Rectal Melanoma: Does Site of Origin Predict Outcome? Dis Colon Rectum.2013;56:150-7.
4. Feng L, Qi DJ, Zhang QF. Anorectal melanoma metastatic to the breast: a case report and review of the literature.OncoTargets and Therapy.2016;9 4969-74.
5. Gavrilidis P, Moula E, Nikolaidou A. Primary rectal malignant melanoma-Case report. HIPPOKRATIA.2013;17,4:380-1.
6. Park JH, Lee JR, Yoon HS, et al. Primary anorectal malignant melanoma treated with endoscopic mucosal resection. Intest Res.2015;13:170-4.
7. Moore WD. Recurrent melanosis of the rectum after previous removal from the verge of the anus in a managed aged 65.Lancet.1857;1:290-4.
8. Sönmez Ö, Üyetürk Ü, Helvacı K, et al. Primary anorectal malignant melanoma: rare but highly lethal malignancy. Turk J Med Sci.2012;42:1513-18.
9. Stefanou A, Nalamati SPM. Anorectal Melanoma. Clin Colon Rectal Surg.2011;24:171-6.
10. Nam S, Kim CW, Jin Baek S, et al.The clinical features and optimal treatment of anorectal malignant melanoma.Ann Surg Treat Res.2014;87:113-7.
11. Cooper PH, Mills SE, Allen MS. Malignant melanoma of the anus: report of 12 patients and analysis of 255 additional cases. Dis Colon Rectum.1982; 25:693-703.
12. Bussin D, Sterle A, Schmiegelow P, Wassenberg D, Ambe PC. Primary anorectal malignant melanoma: a rare but aggressive tumor:report of a case. World J Surg Oncol.2015;13:12.
13. Kelly P, Zagars GK, Cormier JN, Ross MI, Guadagnolo BA. Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal



melanoma: a 20-year experience. Cancer.2011;117:4747-55.

14. Malaguarnera G, Madeddu R, Catania VE, et al. Anorectal mucosal melanoma. Oncotarget.2018; 9:8785–800.
15. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DE, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363:711–723.
16. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, Chapman PB, Roman RA, Teitcher J. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA.2011;305:2327-34.
17. Anvari K, Izadpanahi P, Memar B. Anorectal Melanoma: a 10-year study in the North-East of Iran. Iran J Cancer Prev.2012;4:221-4.
18. Belbaraka R, Elharroudi T, Ismaili N, et al. Management of anorectal melanoma: report of 17 cases and literature review. J Gastrointest Cancer.2012;43:31-5.

Preoperative Role of Dynamic Abdominal Computed Tomography in Gastric Tumors

Gastrik Tümörlerde Dinamik Abdominal Bilgisayarlı Tomografinin Preoperatif Rolü

Mehmet Saydam¹, Serra Ozbal Gunes², Ibrahim Yılmaz¹, Mehmet Alperen Avcı¹, Mutlu Sahin³, Mustafa Taner Bostancı¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Servisi, Ankara

²Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Servisi, Ankara

³Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Servisi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.07.2019 Dergiye Kabul Tarihi:07.10.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.02693

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Mide kanseri tüm dünyada her yıl yaklaşık yarım milyon hastanın ölümüne neden olmaktadır. Dinamik abdominal BT preoperatif tanı ve mide kanserlerinin evrelemede yaygın olarak kullanılmaktadır. Burada en önemli nokta preoperatif evrelemenin doğru yapılarak, hastaların neoadjuvan kemoterapi gibi uygun tedavi seçeneklerine kavuşabilmesidir. Dinamik abdominal BT'nin preoperatif rolünü daha da netleştirmek için; preoperatif BT bulgularını postoperatif ve histopatolojik bulgular eşliğinde karşılaştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Mide kanseri nedeniyle 2016 - 2019 yılları arasında operasyon geçiren hastaların kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Tüm preoperatif BT bulguları cerrahi bulgularla istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve preoperatif BT görüntüleri ameliyat sonrası başka bir radyolog tarafından değerlendirildi.

BULGULAR: Üç yıl boyunca kliniğimizde toplam 103 hastaya mide kanseri tanısı konuldu ve opere edildi. İncelenen hastaların 76 'sı (% 73.7) erkek ve 25' i (% 24.2) kadındı ve ortalama yaş 67' idi. Tüm hastalara preoperatif dinamik abdominal BT inceleme yapıldı. Preoperatif BT bulguları evreleme ve tanı için ayrıca hastanın 16' sında (% 15.84) yetersizdi. Bu 16 hastanın ek görüntüleme teknikleri (PET CT, MR, EUS) ve endoskopi nedeniyle tedavi seçenekleriyle, mortalite ve morbidite oranları değişmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Dinamik abdominal BT' nin mide tümörlerinde preoperatif tanı ve evrelemede önemli bir rolü vardır, ancak bazı vakalar yanlış değerlendirilebildiği veya gözden kaçabildiği görülmektedir. Bu yüzden mide tümörü düşünülen hastalarda preoperatif evreleme yapılırken BT yanında primer olarak endoskopi ve sonrasında MRI, PET, EUS gibi ek görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi önemli olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Dinamik Abdominal Batın BT, Preoperative Evreleme, Mide Tümörleri

ABSTRACT

INTRODUCTION: Gastric cancer accounts for nearly half a million deaths each year all over the world. Dynamic abdominal CT is used for preoperative diagnosis and staging of gastric cancers. Preoperative staging must be done correctly, so the patient can get the proper treatment options such as neoadjuvant chemotherapy. To further clarify of preoperative role of dynamic abdominal CT; we compared preoperative CT findings with postoperative, and histopathological findings.

METHODS: Patients' records, who underwent gastric operation for gastric cancer, between 2016 to 2019 were analyzed retrospectively. All preoperative CT findings were compared with surgical and histopathological findings statistically, and also preoperative CT images were evaluated by another radiologist postoperatively.

RESULTS: For 3 year period total 103 patients were diagnosed and operated for gastric cancer in our clinic. The population was comprised of 76 (73.7%) male and 25(24.2%) female patients who were averagely 67 years old. All of the patients have preoperative dynamic abdominal CT. Preoperative CT findings for staging and also diagnosis were insufficient for 16 (15.84 %) patients of 101. The treatment options, mortality and morbidity rates for 16 patients did not change, because additional imaging technics (PET CT, MRI, EUS) and endoscopy were performed to these patients preoperatively.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Dynamic abdominal CT has a major role for preoperative diagnosis and staging of gastric tumors, but some cases could be misevaluated, so that preoperative evaluation of gastric tumors should be done with dynamic CT and if necessary MRI, PET CT, EUS or endoscopy.

Keywords: Abdominal CT, Gastric Tumors, Preoperative Staging

INTRODUCTION

Gastric cancers are the fourth most seen cancer and the second leading cause of cancer-related mortality worldwide and also the most prevalent cancer in Eastern Asia (1). Incidence rates are 2-3 times higher for male population (2). Age, male sex, smoking, black or Hispanic race, *Helicobacter pylori*, low socioeconomic status, smoked food, non-steroidal antiinflammatory drugs, statins, obesity, gastroesophageal reflux disease are risk factors of gastric cancer (3). Nowadays, although the incidence of the gastric cancer varies regionally, proximal migration has begun to be seen more frequently, so it leads to the introduction of the FLOT (5FU, Folinic acid, Oxaliplatin, Docetaxel) regimen into the treatment protocols and also the NCCN 2018 guideline changed and the regimen in question has become the main treatment especially in upper gastrointestinal tumors (4).

Upper gastrointestinal endoscopy is the gold standard for the diagnosis of gastric tumors (5). Most of the gastric cancers are adenocarcinomas originating from stomach's superficial layer or mucosa (3). Dynamic Computed Tomography (CT) is used preoperatively for both diagnosis and staging of gastric cancer. Proper treatment whether neoadjuvant chemotherapy or surgical options is performed according to the CT. While evaluation of CT images could be difficult, because of some technical details such as being gastric wall thickness as 7-10 mm and distended stomach recommended during the procedure (6). Preoperative staging with CT could result in understaging or overstaging of the gastric cancer patients. Adjacent organ invasion, normal sized metastatic lymph nodes or enlarged lymph nodes without metastasis may effect in staging status (6). Dynamic CT is essential for T staging for precise localization

of the gastric lesions (7). Preoperative evaluation and staging for gastric cancer is essential for identifying the treatment options. Our goal is to determine the preoperative efficiency of dynamic abdominal CT for gastric cancers.

METHODS

A total of 103 patients underwent gastric operation for gastric cancer between 2016 to 2019 at the Department of General Surgery in Dışkapi Yıldırım Beyazıt University Training and Research Hospital were included in this retrospective study and all data were obtained from hospital records. Approval for the study was granted by the Ethics Committee of Dışkapi Yıldırım Beyazıt University Training and Research Hospital. Preoperative abdominal CT findings, intraoperative findings, postoperative histopathological findings and postoperative re-examination of CT findings were recorded and analyzed statistically.

RESULTS

Demographics of the patients were; 76 (73.7%) male and 25 (24.2%) female patients who were averagely 67 (38-88 range) years old. All of the patients had preoperative CT and abdominal USG, and findings analysed for staging and diagnosis. Preoperative 11 (10.6%) abdominal CT didn't report any pathologic findings, whereby the patients had gastric tumors. Preoperative CT could not identify metastatic lymph nodes for 2 (1.9%) patients. For 3 patients CT could not localize the mass precisely. One was gastric cardia mass; reported as prepyloric, one was gastric and colon tumor with liver metastasis; reported as only colon tumor with liver metastasis and one gastric tumor; reported as intrabdominal mass.

The characteristics of 16 patients listed in Table 1.

We performed subtotal or total gastrectomy with Roux-n-Y anastomosis with D2 lymph node dissection for gastric tumors due to localization of the tumor. All patients specimens were reported histopathologically as adenocarcinoma of stomach. These CT findings discussed with a radiologist postoperatively, and confirmed.

DISCUSSION

Gastric cancer is one of the leading causes of cancer deaths worldwide. Expected 5-year survival is approximately 25% and most cases are advanced stage when diagnosed and whose surgical treatment options are limited (8). Adenocarcinomas forms 95% of all gastric carcinomas. Curative treatment of gastric adenocarcinoma is the resection of partial or total stomach (R0) with lymph node dissection (D2) (9). Histological type and lymph node metastasis are the most important prognostic factors for gastric cancer. Gold standard diagnosis of gastric cancer is preoperative upper GIS endoscopy with biopsy (10). Currently, new treatment modalities like perieoperative chemotherapy have gained importance for gastric cancer treatment, but 5-year survival rates have remained 35-45% (11).

To decide on proper treatment modality for gastric cancer depends on preoperative true staging of gastric tumor. CT, positron emission tomography (PET) and endoscopic ultrasonography (EUS) are the most used preoperative staging imaging procedures for gastric cancer (12). Our preoperative and postoperative CT findings about gastric cancer diagnosis and preoperative staging and for some cases EUS, PET or endoscopy were correlated with the literature. CT is frequently preferred for preoperative staging of gastric cancer, and also postoperative patient follow-up of recurrence and response to treatment therapy (13). CT could define; the mass, tumor

depth, size of the mass (T), metastasis (M), lymph nodes (N) and ascites which have been used for TNM staging. CT has controversies such as; detecting local tumor invasion, normal sized metastatic lymph nodes and peritoneal dissemination. Also it exposes patients to ionizing radiation and has poor soft-tissue contrast (14).

The other technical detail was thickness of gastric wall at CT was reported 7-10 mm. If stomach was not distended with oral contrast or any liquid, wrinkled stomach wall could be interpreted as wall thickening, causing false positive finding (6). All patients in our study underwent dynamic CT with intravenous and oral contrast. Enlarged non-metastatic intraabdominal lymph nodes could also cause overstaging (6). Minami et al reported the accuracy of abdominal CT in diagnosis of 71 early and advanced gastric cancer patients as 53% and 92% respectively (15). We had preoperative CT findings insufficient for 16 (15,5%) patients. We concluded that our misevaluated CT findings were mostly emergency cases and were reported urgently and also these results correlated with the literature.

On the other hand CT had similar results for preoperative gastric cancer T-staging with EUS. The accuracy of CT for T-staging was reported as 77.1-88.9% and tumor serosal involvement specificity and sensitivity rates were reported 82.8-100% and 80-96.8% respectively (16).

Kwee et al. reported that CT sensitivity for detecting lymph node metastasis was 62.5-91.9% and specificity as 50.0-87.9% in a systematic review (17). The authors concluded that, normal sized metastatic lymph nodes could be misevaluated as normal lymph nodes and reactive enlarged nodes could be commented as metastatic lymph nodes. We detected metastatic lymph nodes histopathologically for 2 patients (1, 94%) whom preoperative CT findings were reported as non-metastatic lymph nodes. Liu Y et al. reported that PET/MRI performs better in TN

staging compared with PET/CT and it should be the optimal imaging technique for an accurate N staging for gastric cancer(18).

Another challenging issue is the detecting involvement of adjacent organ for gastric cancer with CT. Some authors recommended that absence of fatty plane between mass and organ could be considered as adjacent organ involvement, but for cachectic patients this CT finding could be misleading (19). CT was reported as the modality of choice imaging technique for metastasis during preoperative staging of gastric cancers. Pelvis, abdomen and thorax could be identified for distant metastasis at the same time. Sensitivity and specificity of CT detecting gastric cancer distant metastasis reported as 14.3-59.1% and 93.3-99.8% respectively (20). Peritoneal metastasis could be difficult to detect with CT and reported sensitivity was 28.3% and specificity was 93.3-99.8% (21).

Despite the improvements in imaging technics, preoperative staging and treatment modalities of gastric cancer, there has not been a consensus of preoperative imaging of gastric cancer patients worldwide. In the other hand, as perioperative methodology in order to provide downstage in the tumor stage, increase the chance of R0 resection, treat micrometastatic disease and improve overall survival have become so crucial. So the role of

CT for preoperative staging in gastric malignancies have been increasing more than ever.

Diagnosis and treatment of gastric cancer should be multidisciplinary team approach to prevent misevaluations and to choose the proper treatment modality for the patient. General surgeons or assistants often interpret the CT imagings as radiologists do mostly in emergency patients and less in elective cases. Therefore, it is important to note that imaging examinations to be interpreted by experienced gastrointestinal system radiologists may protect patients from unnecessary surgery morbidity or risk of skipping diagnosis because the region in question is quite confusing for interpreting and that false negative cases may be countered due to some technical details.

CONCLUSION

Gastric cancer management requires a multidisciplinary team approach and still abdominal CT is the first choice of imaging modality due to its relatively high accuracy rates and wide availability. If needed other imaging modalities (EUS, MRI, PET) should be added preoperative period to prevent misevaluation of gastric cancer patients.

Conflict of interest: All of the authors declare that they have no conflict of interest.

Table 1: Comparison of Preoperative CT Findings with Postoperative Operation and Histopathological Findings

NO	AGE	GENDER	PREOPERATIVE ABDOMINAL CT	PREOPERATIVE ENDOSCOPY	PREOPERATIVE HISTOPATHOLOGY	TYPE OF OPERATION PERFORMED	POSTOPERATIVE HISTOPATHOLOGY
1	64	M	Gastric antrum wall thickening without any metastatic lymph nodes.	Gastric antral ulcer and mass.	Adenocarcinoma	Distal Subtotal Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Mucinous adenocarcinoma, 7/27 lymph node metastasis
2	40	F	Normal abdominal CT findings	Gastric mass at antrum-corpus junction	Malign epithelial tumor	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Poorly cohesive carcinoma 1/13 lymph node metastasis
3	60	M	Gastric wall thickening and right renal mass.	Urgent Surgery	Signet-ring cell adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy +Renal mass excision	Gastric adenocarcinoma + Renal papillary carcinoma, 32/32 gastric lymph node metastasis
4	79	M	Pyloric circular wall thickening	Gastric mass at cardia	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Adenocarcinoma, no lymphnode metastasis
5	59	M	Normal abdominal CT findings	Gastric mass at corpus	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Adenocarcinoma 1/51 lymphnode metastasis
6	45	M	Normal abdominal CT findings	Gastric mass in antrum	Malign epithelial tumor	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Adenocarcinoma "poorly cohesive", 0/20 lymph node metastasis
7	70	M	Sigmoid colon wall thickening with liver masses	Urgent Surgery	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy + Total colectomy	Adenocarcinoma of stomach and colon
8	47	M	Normal abdominal CT findings	Gastric mass in prepyloric area	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Adenocarcinoma, 0/35 lymph node metastasis
9	83	M	Normal abdominal CT findings	Gastric mass at corpus	Signet-ring cell adenocarcinoma	Laparotomy, Peritonitis Carcinomatosa	Adenocarcinoma in frozen section
10	88	F	3 cm sized, right abdominal located mass near small intestine	Urgent Surgery	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Adenocarcinoma, 2/26 lymph node metastasis
12	46	F	Normal abdominal CT findings	Gastric mass in angular area	Adenocarcinoma	Distal Subtotal Gastrectomy+ Billroth 2	Early gastric adenocarcinoma without lymph node metastasis
13	69	M	Normal abdominal CT findings	Gastric mass at cardia	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Adenocarcinoma, 0/28 lymph node metastasis
14	82	M	Normal abdominal CT findings	Gastric mass at cardia	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy	Adenocarcinoma, 11/20 lymph node metastasis
15	74	M	Normal abdominal CT findings	Gastric mass in prepyloric area	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy + Splenectomy	Adenocarcinoma, 0/18 lymph node metastasis
16	72	M	Normal abdominal CT findings	Gastric mass in prepyloric area	Adenocarcinoma	Total Gastrectomy+ Roux-N-Y Gastrojejunostomy + Splenectomy	Adenocarcinoma, 6/24 lymph node metastasis

REFERENCES

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013; 132:1133–45.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; 127:2893–917
3. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014; 23(5): 700–713.
4. Al-Batran Salah-Eddin, Pauligk Claudia, Homann Nils, Schmalenberg Harald, Kopp Hans-Georg, Haag Georg Martin, et al. Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil/capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastroesophageal junction adeno carcinoma: The multi center, randomized phase 3 FLOT4 trial (German Gastric Group at AIO). *Ann. Oncol*. 2017 Jun 1;28 (suppl-3): doi:10.1093/annonc/mdx302
5. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Goncalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter*. 2013; 18:325–37.
6. Fishman EK, Urban BA, Hruban RH. CT of the Stomach. *Radiographics*. 1996 Sep.; 16(5):1035–20.
7. Kim W, Shin SS, Heo SH, Lim HS, Lim NY, Park YK, Jeong YY, Kang HK. The Role of Three-Dimensional Multidetector CT Gastrography in the Preoperative Imaging of Stomach Cancer: Emphasis on Detection and Localization of the Tumor. *Korean J Radiol* 16(1), Jan/Feb 2015.
8. Rawicz-Pruszyński K, Sandick JW, Mielko J, Cise B, Polkowski WP. Current challenges in gastric cancer surgery: European perspective. *Surgical Oncology* (2018). 10.1016/j.suronc.2018.08.004.
9. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer*. 2017;20(1):1–19. doi:10.1007/s10120-016-0622-4.
10. Liu S, Liu Song, Ji C, et al. Application of CT texture analysis in predicting histopathological characteristics of gastric cancers. *Eur Radiol*. 2017;27:4951–9.
11. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1237. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0515.
12. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2012;15(S1):3–18. doi:10.1007/s10120-011-0069-6.
13. Park CJ, Seo N, Hyung WJ, Koo WS, Kim HS, Kim M-J, et al. (2018) Prognostic significance of preoperative CT findings in patients with advanced gastric cancer who underwent curative gastrectomy. *PLoS ONE* 13(8): e0202207.
14. Borggreve AS, Goense L, Brenkman HJF, Mook S, Meijer GJ, Wessels FJ, Verheij M, Jansen EPM, Hillegersberg R, Rossum PSN, Ruurda JP. Imaging strategies in the management of gastric cancer: current role and future potential of MRI. *British Institute of Radiology*. doi.org/10.1259/bjr.20181044.
15. Minami M, Kawauchi N, Itai Y, Niki T, Sasaki Y. Gastric tumors: radiologic-pathologic correlation and accuracy of CT staging with dynamic CT. *Radiology* 1992; 185:173–178.
16. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in Local Staging of Gastric Cancer: A Systematic Review. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2107–2116. doi:10.1200/JCO.2006.09.5224.
17. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):6–22. doi:10.1007/s10120-008-0492-5.
18. Liu, Y., Zheng, D., Liu, J. J., Cui, J. X., Xi, H. Q., Zhang, K. C., Huang, X. H., Wei, B., Wang, X. X., Xu, B. X., Li, K., Gao, Y. H., Liang, W. Q., Tian, J. H. Chen, L. (2019). Comparing PET/MRI with PET/CT for Pretreatment Staging of Gastric Cancer. *Gastroenterology research and practice*, 2019, 9564627. doi:10.1155/2019/9564627.
19. Cook A, Levine BA, Sirinek KR, et al. Evaluation of gastric adenocarcinoma. *Arch Surg* 1986;121:603–6.
20. Kwee RM, Kwee TC. Modern imaging techniques for preoperative detection of distant metastases in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2015;21(37):10502–10509.
21. Kim SJ, Kim H-H, Kim YH, et al. Peritoneal metastasis: detection with 16- or 64-detector row CT in patients undergoing surgery for gastric cancer. *Radiology*. 2009;253(2):407–415.

The role of intraoperative neural monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal cord palsy

Tiroidektomi sonrası gerçek vokal kord palsisinde tek başına direk bakıya karşı in-traoperatif nöral monitörizasyonun rolü

Çağrı Tiryaki¹, Murat Burç Yazıcıoğlu¹

¹SBÜ Derince Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.07.2019 Dergiye Kabul Tarihi:28.10.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.86094

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Amaç: Tiroid cerrahisinin en kritik ve istenmeyen, yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilen komplikasyonu rekürren laringeal sinir felcidir. İntraoperatif nöromonitorizasyonu (IONM), rekürren laringeal sinir hasarını önlemek için yeni bir teknik olarak tanıtılmış olmasına rağmen, IONM'nin yararları hala tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı, tiroid cerrahisinin postoperatif komplikasyon oranlarını intraoperatif nöral izlemeli kullanılan veya kullanılmayan vakalarda literatür eşliğinde tartışmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastalar iki gruba ayrıldı; IONM kullanılan grup (Grup 1, n: 72) ve IONM grubu olmayan geleneksel direkt görsel teknik kullanılan grup (Grup 2, n: 276). Yaş, cinsiyet, preoperatif tanı, ultrasonografik bulgular, ameliyat türü, ameliyat süresi, postoperatif kalsiyum, parathormon düzeyleri ve erken postoperatif komplikasyonlar kaydedildi.

BULGULAR: İki grup arasında yaş, cinsiyet, ameliyat tipi, hastanede kalış süresi, postoperatif kalsiyum, parathormon düzeyleri ve preoperatif tanı açısından anlamlı fark yoktu. Postoperatif kanama ve ses kısıklığı sırasıyla 6 (% 2.2) hastada ve 3 (% 1.1) hastada grup 2'de belirlendi. Bununla birlikte postoperatif kanama ve ses kısıklığı 1.grupta 1 hastada belirlendi. Hipokalsemi, grup 1'de 9 (% 12.5), grup 2'de 48 (% 17.4) hastada (p= 0.24) belirlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: IONM'nin postoperatif komplikasyon oranları üzerine anlamlı bir etkisi saptamadık.

Anahtar Kelimeler: Tiroid cerrahisi, intraoperatif nöral izleme, vokal kord yaralanması

ABSTRACT

INTRODUCTION: The most critical and undesirable complication of thyroid surgery is recurrent laryngeal nerve palsy which can be significantly deteriorate the quality of life. Although intraoperative neu-romonitoring (IONM) has been introduced as a new technique to prevent recurrent laryngeal nerve damage, the benefits of IONM are still controversial. The aim of this study was to dis-cuss the postoperative complication rates of thyroid surgery with and without intraoperative neural monitoring in the context of the literature.

METHODS: The patients were divided into two groups; IONM used group (Group 1, n: 72) and conventional direct visual technique without IONM group (Group 2, n: 276). Age, sex, preoperative diagnosis, ultrasonographic findings, type of surgery, duration of surgery, postoperative calci-um, parathormone levels, and early postoperative complications were recorded.

RESULTS: There was no significant difference between two groups regarding age, gender, operation type, total hospitalization period, postoperative calcium, parathormone levels, and preopera-tive diagnoses. Postoperative bleeding and hoarseness were determined in 6 (2.2%) patients and 3 (1.1%) patients in group 2 respectively. However postoperative bleeding and hoarseness were determined in 1 patient in group 1. Hypocalcemia was determined in 9 (12.5%) patients in group 1 and in 48 (17.4%) patients in group 2 (p= 0.24).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We did not determine a significant effect of IONM on postoperative complication rates.

Keywords: Thyroid surgery, intraoperative neural monitoring, vocal cord injury

INTRODUCTION

The indications to thyroid surgery and the extent of the initial thyroid resection influence postoperative outcomes. Nowadays, more and more, total thyroidectomy seems to be the best surgical treatment option in most thyroid pathologies[1]. The main complication associated with thyroid surgery is recurrent laryngeal nerve palsy(RLNP), hematoma and hypocalcemia[2]. Recurrent laryngeal nerve (RLN) injury causes transient or permanent vocal cord paralysis; impaired cord mobility results in postoperative dyspnea, dysphagia and / or dysphonia [3]. Gold standard to avoid neural injury is RLN identification during thyroid dissection[4]. However, finding the RLN intraoperatively is not always so easy and can even be challenging in some cases[4]. Intraoperative neural monitoring (IONM) has been described as a novel technique to avoid RLN injury, and by the way it also increases the comfort and confidence of surgeons during surgery [5, 6]. IONM also helps the surgeon to identify and verify the functional integrity of the RLN and has gained acceptance among surgeons during thyroid operations[3, 7, 8]. However there is no agreed consensus on the use of IONM. The American Academy of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, German Association of Endocrine Surgeons and the International Neural Monitoring Study Group advice the IONM usage in all thyroid surgeries to maintain sound quality during thyroid surgery but the American Head and Neck Society advises its usage only for patients with thyroid cancer [9, 10]. However as thyroid surgery evolves, the use of IONM has become widely accepted as a valuable adjunct to the gold standard method of visual identification and dissection of the RLN [11]. The debate with whether usage of IONM can lead to decreased numbers of RLNP is still exists and continued to be the trouble of numerous authors and specialists worldwide [11-13]. There is no proof, statistically at least, of reduced

incidence in RLNP, in the current literature, with the use of IONM versus visual identification alone[11]. The aim of the study was to investigate whether the use of IONM can minimize the risk of complication rates in comparison with visual RLN identification.

MATERIALS AND METHODS

This study was performed in Derince education and research hospital. The study was approved by the local ethics committee. The data of 348 patients who had thyroid surgeries between January 2013 and June 2018 were retrospectively evaluated. Patients operated with IONM were classified as Group 1 (IONM group 1, n: 72); patients operated with conventional direct visual technique without IONM were classified as Group 2 (Non-IONM group, n: 276). All patients were operated under general anesthesia with endotracheal intubation in a single department with an experienced surgeon. Additional muscle relaxants were used only patients in group 2. Patients who had missing data, younger than 18 years of age, pregnant women and patients with a history of laryngeal or thyroidal surgery were excluded from study. From the patient records, age, gender, preoperative diagnoses, ultrasonographic findings, operation type and duration, postoperative calcium and parathormone levels on the first postoperative day, total hospitalization duration, early postoperative complications (bleeding, hoarseness, hypocalcemia, re-operation requirement) were recorded. Calcium levels less than 8.5 mg/dl were accepted as hypocalcemia.

In Group 1, patients were operated using the Nerve Integrity Monitor (NIM) (Dr Langer Medical, Germany). During intubation, an endotracheal tube with an integrated surface electrode was placed between the vocal folds by the anesthesiologist under direct vision. Neuromonitoring began after the dissolution of the muscle relaxant effect. Repetitive 1-mA-2-mA stimulation of RLN was performed with a

standard intermittent monopolar probe. Appropriate stimulation was identified by both the audible alarm of the NIM system and the observation of a recognizable EMG waveform ($> 100 \mu V$ for RLN). Intraoperative signal loss was not observed in cases.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS 21.0 for Windows. The normal distribution conformity was assessed by using the Kolmogorov-Smirnov Test. In descriptive statistics, the categorical variables were expressed as number and percentage and the numerical variables were expressed as mean, and standard deviation. The normally distributed numerical variables were compared with Student's t-test. If the numerical variables were not normally distributed, Mann-Whitney U-test was performed. In comparison of categorical variables, Chi-square test was performed. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

There was no significant difference between two groups regarding age and gender. In group 1, the nodule diameter was significantly shorter than the group 2 ($p = 0.001$). Operation type, total hospitalization period, postoperative calcium and parathormone levels were similar between two groups (Table 1). Preoperative diagnosis was multinodular goiter (MNG) in 60 (83.3%), Toxic multinodular Goiter (TMNG) in 11 (15.3%) and papillary cancer in 1 (1.4%) of the patients in IONM group. In group 2, the preoperative diagnosis was MNG in 206 (76.8%) patients, TMNG in 54 (19.5%) patients, toxic solitary nodule in 9 (3.2%) patients, papillary cancer in 3 (1.1%) patients and graves in 4 (1.4%) patients. There was no significant difference between two groups regarding the preoperative diagnoses ($p = 0.13$). General characteristics and operative findings of study are summarized in Table 1.

Early postoperative complications that took place during hospitalization of the patients were recorded (Table 2). Postoperative bleeding was determined in 6 (2.2%) patients ($p = 0.57$) and hoarseness was determined in 3 (1.1%) patients in group 2. However postoperative bleeding or hoarseness was determined in 1 patient in group 1. Hypocalcemia was determined in 9 (12.5%) patients and in 48 (17.4%) patients in group 1 and 2 respectively ($p = 0.24$) (Table 2).

Pathologic results were 9 (12.5%) patients in group 1 and 41 (14.8%) patients in group 2 as thyroid cancer. The patients with malign pathology in IONM group, hypocalcaemia was seen in one patient while other complications were not reported. On the other hand, in non-IONM group postoperative bleeding was determined in 1 patient, hypocalcemia in 6 patients and re-operation requirement in 1 patient. In that subgroup of patients with malign pathology, there was not any significant difference regarding complication rates between IONM and non-IONM groups.

DISCUSSION

The present study assessing the incidence and evolution of postoperative results after thyroid surgery with or without IONM. Though RLN injury is one of the most frightening and serious complication due to loss of quality of life and labor, hypocalcemia is the most frequent complication in thyroid surgery [14, 15]. The risk of vocal cord paresis due to iatrogenic RLN injury in non-complex thyroid operations is as low as 0.1% [16]. Therefore, IONM is not recommended for routine use due to the low risk of permanent RLN damage and it was suggested to be mainly used in difficult thyroid surgery, in particular in redo surgery, thyroid cancers and Graves' disease operations, where the risk of RLN injury is extremely high [17]. However use of IONM in thyroid surgery has gradually become a widely accepted adjunct in thyroid surgery for it is the

only method that provides the surgeon intraoperative information regarding nerve's identification and functional integrity[11]. Therefore, it supplements the gold standard method of visual identification with valuable information about nerves anatomical integrity and functional ability. Whether its use decreases the RLNP incidence still remains controversial [11, 12]. Joliat et al reported that the incidence of vocal cord paresis after thyroidectomy was 8.3% and among those 91% were transient and intraoperative RLN injury was one of the main risk factors for permanent injuries after thyroidectomy [9]. In a prospective study with IONM usage, RLN was identified in 92% of the cases and early nerve injury occurred in 3.7% of the cases while 1.1% of them were permanent[18]. Bergenfelz et al investigated that the risk of postoperative vocal cord palsy with and without IONM in 5252 patients who undergone thyroidectomy, the permanent vocal cord palsy was determined in 1.2% of patients[19]. They reported that, the use of IONM was not associated with a decreased risk of early vocal cord palsy but decreased the risk of permanent vocal cord palsy. In another recent retrospective study on 627 patients, reported that IONM had no impact on the rate of permanent RLN injury during thyroidectomy[20]. Similarly, Kadakia et al. reported that intraoperative monitoring during thyroidectomy was not prevent RLN injury[21]. On the other hand, Wojtczak et al analyzed the voice outcomes with self-assessment questionnaires of 40 patients after thyroidectomy with IONM and reported that neuromonitoring was beneficial for patients to improve voice quality[8]. In our study the overall rate of hoarseness after thyroid surgery was about 1.2% and there was not any significant difference between two groups regarding the rate of hoarseness. Similar with our study, Demiryas et al compared the postoperative complication rates during thyroid surgery with or without IONM usage and reported that although there was not a

significant difference between two groups regarding the rates of unilateral RLN paralysis, hematoma or suture reaction; hypocalcemia was significantly less common and the operation time was significantly shorter in IONM performed group[3].

In a study conducted by Higgins et al. on patients who were re-operated for thyroid diseases, they found no significant difference regarding the operation time and RLNP rates in operations performed with or without IONM [22]. In our study, we did not determine any significant difference regarding the rates of hypocalcemia, postoperative bleeding, or re-operation requirement between patients operated with or without IONM. In addition, we found that nerve monitoring did not have a significant effect on the duration of operation.

In a systematic review by Wong et al. evaluated the role of IONM in reducing RLNP during high-risk thyroidectomies such as re-operation, thyroidectomy for malignancy, thyrotoxicosis or retrosternal goiter and reported that compared with visual identification alone IONM had lower rates of RLNP[6]. Baek et al analyzed the voice outcomes in patients who had undergone IONM thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma and reported that IONM was an effective method to reduce temporary phonation alteration after thyroid surgery[23]. In our study in patients with malign pathology, there was not any significant difference regarding complication rates between IONM and non-IONM groups. We did not determine any positive effects of IONM on thyroid operations for malign pathology regarding complication rates or operation time.

There are some limitations of this study that should be expressed. The main limitation of this study is its retrospective design, low number of high-risk thyroidectomies, and patients in the IONM group. It will be more useful to evaluate the effect of IONM in larger sample size study

which was classified according to preoperative diagnosis and types of surgery.

In conclusion, we did not determine a significant effect of IONM usage on postoperative complication rates or operation time in thyroid surgeries. Especially the rate of

RLNP after thyroid operations is not high; the risk factors for RLNP should be defined clearly and in that group the outcomes of IONM usage should be investigated.

Conflict of interest: None.

Table 1: General characteristics and operative findings of study participants

	IONM group (n:72)	Non-IONM group (n:276)	p
Gender (M/F)	16/56	50/226	0.61
Age	53.82±13.83	51.40±12.85	0.14
Nodule diameter			0.001
1-2 cm	29	70	
2-3 cm	23	90	
3-4 cm	7	54	
>4 cm	13	62	
Operation			
Bilateral total thyroidectomy	68	246	0.37
Lobectomy + isthmectomy	2	17	
Complementary thyroidectomy	2	10	
Central neck dissection	0	3	
Operation time (min)	60.84± 6.43	61.50 ± 6.63	0.45
Calcium (mg/dl)	8.42 ± 0.76	8.36 ± 0.81	0.71
PTH	74.12 ±16.21	71.17 ±12.25	0.64
Hospitalization (days)	1.25 ± 0.43	1.19 ± 0.39	0.33

M: Male, F:Female, PTH: Parathyroid hormone

Table 2: Postoperative complications

	IONM group (n:72)	Non-IONM group (n:276)	p
Postoperative bleeding	1 (1.4%)	6 (2.2%)	0.57
Hoarseness	1 (1.4%)	3 (1.1%)	0.34
Hypocalcemia	9 (12.5%)	48 (17.4%)	0.24
Re-operation requirement	1 (1.4%)	5 (1.8%)	0.51

REFERENCES

1. Kluijfhout, W.P., et al., Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine. *Surgery*, 2017. 161(1): p. 127-133.
2. Karamanakos, S.N., et al., Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones (Athens)*, 2010. 9(4): p. 318-25.
3. Demiryas, S., T. Donmez, and E. Cekic, Effect of nerve monitoring on complications of thyroid surgery. *North Clin Istanbul*, 2018. 5(1): p. 14-19.
4. Steurer, M., et al., Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope*, 2002. 112(1): p. 124-33.
5. Anuwong, A., et al., Recurrent laryngeal nerve management in thyroid surgery: consequences of routine visualization, application of intermittent, standardized and continuous nerve monitoring. *Updates Surg*, 2016. 68(4): p. 331-341.
6. Wong, K.P., et al., Systematic review and meta-analysis on intra-operative neuro-monitoring in high-risk thyroidectomy. *Int J Surg*, 2017. 38: p. 21-30.
7. Wojtczak, B. and M. Barczynski, Intermittent neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in surgery for recurrent goiter. *Gland Surg*, 2016. 5(5): p. 481-489.
8. Wojtczak, B., et al., Voice quality preservation in thyroid surgery with neuromonitoring. *Endocrine*, 2018. 61(2): p. 232-239.
9. Joliat, G.R., et al., Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore)*, 2017. 96(17): p. e6674.
10. Randolph, G.W., et al., Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope*, 2011. 121 Suppl 1: p. S1-16.
11. Christoforides, C., et al., Two-stage thyroidectomy in the era of intraoperative neuromonitoring. *Gland Surg*, 2017. 6(5): p. 453-463.
12. Vasileiadis, I., et al., Association of Intraoperative Neuromonitoring With Reduced Recurrent Laryngeal Nerve Injury in Patients Undergoing Total Thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016. 142(10): p. 994-1001.
13. Higgins, T.S., et al., Recurrent laryngeal nerve monitoring versus identification alone on post-thyroidectomy true vocal fold palsy: a meta-analysis. *Laryngoscope*, 2011. 121(5): p. 1009-17.
14. Gardner, I.H., G.M. Doherty, and D. McAneny, Intraoperative nerve monitoring during thyroid surgery. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2016. 23(5): p. 394-9.
15. Inversini, D., et al., Early intact PTH (iPTH) is an early predictor of postoperative hypocalcemia for a safer and earlier hospital discharge: an analysis on 260 total thyroidectomies. *Gland Surg*, 2016. 5(5): p. 522-528.
16. Engelsman, A.F. and E.J.M. Nieveen van Dijkum, [Intraoperative neuromonitoring in endocrine surgery: when is it appropriate?]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2018. 162: p. D2320.

17. Barczynski, M., et al., External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. *Laryngoscope*, 2013. 123 Suppl 4: p. S1-14.
18. Wojtczak, B., et al., Evaluating the introduction of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve in thyroid and parathyroid surgery. *Arch Med Sci*, 2018. 14(2): p. 321-328.
19. Bergenfelz, A., et al., Risk of recurrent laryngeal nerve palsy in patients undergoing thyroidectomy with and without intraoperative nerve monitoring. *Br J Surg*, 2016. 103(13): p. 1828-1838.
20. Brajcich, B.C. and C.R. McHenry, The utility of intraoperative nerve monitoring during thyroid surgery. *J Surg Res*, 2016. 204(1): p. 29-33.
21. Kadakia, S., et al., Utility of intraoperative nerve monitoring in thyroid surgery: 20-year experience with 1418 cases. *Oral Maxillofac Surg*, 2017. 21(3): p. 335-339.
22. Sopinski, J., et al., Role of intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerves during thyroid reoperations of recurrent goiter. *Pol Przegl Chir*, 2017. 89(3): p. 11-15.
23. Baek, S.K., et al., Efficiency of intraoperative neuromonitoring on voice outcomes after thyroid surgery. *Auris Nasus Larynx*, 2017. 44(5): p. 583-589.

Treatment outcomes of primary radiotherapy / chemoradiotherapy for locally advanced bladder cancer

Lokal ileri mesane kanserinde primer radyoterapi / kemoradyoterapi sonuçlarımız

Gonca İnan¹, Suheyla Aytaç Arslan¹, İpek Pınar Aral², Yılmaz Tezcan¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, Elazığ, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.04.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 11.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.60783

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kliniğimizde primer radyoterapi -kemoradyoterapi uygulanan kasa invaze mesane kanserli hastaların akut toksisite ve sağkalım sonuçlarını değerlendirmek hedeflenmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2009-2017 yılları arasında primer küratif tedavi hedeflenerek RT-KRT verilen lokal ileri mesane kanseri 39 hastasının tedavi sonuçları ve akut toksisite bilgileri değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Medyan 23 aylık takipte genel sağkalım % 32, hastalıksız sağkalım %28 olarak hesaplanmıştır. Hastalarda grad 3 toksisite 3 hastada izlenmiş, bunlardan 1 i genitoüriner toksisite 2 si ise gastrointestinal toksiste şeklinde görülmüştür. Tüm hastalar planlanan tedavi şemasını tamamlamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çeşitli nedenlerle cerrahi tedavi uygulanmayan bu dezavantajlı grupta KRT sonuçları cerrahi ile elde edilen sonuçlara ulaşamamaktadır; bununla birlikte bu hasta grubunda optimal tedavi şeması için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mesane Kanseri, Radyoterapi, Kemoradyoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to evaluate the acute toxicity and survival outcomes of patients with bladder carcinoma who underwent primary radiotherapy - chemoradiotherapy.

METHODS: The treatment results and acute toxicity of 39 patients with local advanced bladder cancer treated with RT-CRT were evaluated in the Radiation Oncology Clinic of Ankara Atatürk Training and Research Hospital between 2009-2017.

RESULTS: Overall survival was 32% and disease-free survival was 28% at median 23-month follow-up. Grade 3 toxicity was observed in 3 patients, one of them was genitourinary toxicity and 2 was gastrointestinal toxicity. All patients completed the planned treatment scheme.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this disadvantaged group, which did not undergo surgical treatment for various reasons, CRT results could not reach the results obtained by surgery; however, randomized controlled trials are needed for the optimal treatment scheme in this patient group.

Keywords: Bladder Cancer, Radiotherapy, Chemoradiotherapy

GİRİŞ

Mesane kanseri erkeklerde 4. kadınlarda ise 9. sıklıkta izlenen ve kansere bağlı ölüm nedenleri sıralamasında 13. sırayı alan kanser türüdür (1). Hasta grubunu genellikle yaşlı popülasyon oluşturmaktadır.

Kasa invaze mesane kanserinde (KİMK) çoğu merkezde kabul gören standart

tedavi sağladığı %60 civarı 5 yıllık sağ kalım oranları ile radikal sistektomidir (RC) (2). Kanıt düzeyi yüksek randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle invaze mesane kanserine yaklaşımda kılavuzlar arasında birebir uyum yoktur. RC standart tedavi olmakla birlikte; hastaya bağlı faktörler, tedavi veren merkez deneyimi, hastanın tedavi tercihi ve son yıllarda yayınlanan veriler

nedeniyle primer tedavi amaçlı kemoradyoterapiye (KRT) eğilimde artış izlenmektedir (3)ve bazı kılavuzlarda uygun hasta grubunda alternatif tedavi şeması olarak yer almaktadır.

KRT sonuçları daha çok mesane koruyucu yaklaşım (MKY)'ın parçası olarak değerlendirilmiş, farklı KT ajanları ve RT şemaları uygulanmıştır(7,8). Burada önemli olan nokta, hastaların tedavi planında salvajisistektominin yer almasıdır. Salvajisistektominin tedavi şemasına eklenemediği hasta grubunda KRT'yi değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır (9,10).

Çalışmamızda invaze mesane kanseri nedeniyle tedavi alan ancak tedavi şemasına çeşitli nedenlerden (inoperabl hastalık, medikal inoperabl hasta ya da hastanın sistektomiye istememesi) dolayı cerrahinin eklenemediğihasta grubunda uygulanan kürtaif amaçlı RT-KRT sonuçlarımızı retrospektif olarak değerlendirdik.

MATERYAL-METOD

Bu çalışmada Ankara Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde 2009-2017 yılları arasında primerküratif tedavi hedeflenerek RT-KRT verilen 39 KİMK hastasının tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye alınan hastaların tedavi planlarında; inoperabl hastalık-medikal inopere hasta ya da hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmemesine bağlı olarak cerrahi tedaviye yer verilmemiştir. Hastalık evresi, tedavi bilgileri, akut toksisite kayıtları, yanıt değerlendirme ve radyoterapi planlarına ait teknik ve dozimetrik bilgiler, kliniğe ait teknik dosyalardan ve hastalar ile yapılan görüşmelerle elde edilmiştir. Akut toksisite değerlendirmesinde Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4 (CTCAE.4)' ten faydalanılmıştır.

İstatistiki verileri elde etmek için SPSSv.20 programı kullanılmış, sağkalım analizleri için Kaplan-Meier testi

kullanılmıştır. Genel sağkalım hesaplamalarında süre olarak RT nin ilk günü ile ölüm zamanı ya da son kontrol zamanı arasında geçen süre hesaba katılmıştır. Lokorejyonel hastaliksız sağkalımhesaplamada ise radyoterapi alanı içinde gelişen nükse kadar geçen zaman değerlendirilmiş, hastaliksız sağkalımdanüks yerine bakılmaksızın nükse kadar geçen zaman değerlendirmeye alınmıştır.

BULGULAR

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğinde 2009-2017 yılları arasında küratif amaçlı RT-KRT alan 39 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yalnızca 1 tanesi kadındır. Medyan yaş 72 (56-85)'dir. Evreleme AJCC7th ile yapılmıştır.

Hastaların 15 (%38,5) 'inde ilk tanısında hastalığın kasa invaze hastalık olmadığı takiplerde invaze hastalık geliştiği ve bu nedenle kemoradyoterapiendikasyonu konulduğu tespit edilmiştir. Kalan 24 hastanın yapılan ilk TUR-BT sinde KİMK saptanmıştır. Hastaların patolojik değerlendirmesinde büyük çoğunluğun invazivürotelialkarsinom olduğu (36 hasta, % 92,3) ve bunların da tamamına yakınının grad 3 histolojide olduğu izlenmiştir. Tedavi öncesi alınan bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde 16 (%41) hastada pelvik yerleşimli metastatik lenf nodu raporlanmıştır.

Hastalar cerrahi tedaviye alınmama nedenlerine göre gruplandırıldığında, 23 hastada neden olarak hastanın medikal inoperabl hasta olması, 11 hastanın kesinlikle cerrahi tedavi düşünmemesi ve 5 hastada da hastalığın inoperabl hastalık olarak evrelendirilmesi nedeniyle cerrahi tedavi uygulanamadığı görülmüştür. Tedavi modalitesi olarak 6 hastaya yalnızca radyoterapi, 33 hastaya ise kemoradyoterapi uygulanmıştır.Kemoradyoterapi bütün hastalarda eş zamanlı haftalık gemesitabin(75 mg /m2/ hafta) olarak uygulanmış, bununla birlikte bir hastada yalnızca bir kür eş zamanlı kemoterapi uygulanabilmiştir. Eş zamanlı KT

verilmeyen 5 hastaya hasta performansı nedeniyle KT uygulanmamış bir hasta ise kendi isteğiyle KT almamıştır.

RT-KRT öncesi 14 hastaya indüksiyon kemoterapisi verilmiştir. Kemoterapi şemalarını gemsitabin-cisplatin ya da gemsitabinkarboplatin oluşturmaktadır. Medyan uygulanan indüksiyon KT kür sayısı 6 (3-6) dır.

Radyoterapi plan verileri değerlendirildiğinde 33 hastada radyoterapi alanını mesane ve pelvik lenfatik alan oluşturmaktadır. Lenf nodu tutulumu olan 1 hastada hedef hacim mesane+ pelvik lenfatik alan ve paraaortik lenfatik alan olarak belirlenirken, kalan hastalarda yalnızca mesane hedef hacim olarak seçilmiştir. Toplam uygulanan medyan doz 63 Gy (54-67 Gy)dir. Medyan fraksiyon dozu 1,8 Gy (1,8-2,12 Gy). Teknik olarak 29 hastada konformalradyoterapi, 10 hastada yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) uygulanmıştır. Hastaların akut toksisite değerlendirmeleri genitoüriner ve gastrointestinal olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Tedavi sürecinde ve ilk 3 aylık dönemde %83,8 hastada akut toksisite bildirilmiş, yalnızca 1 hastada grad 3 genitoürinertoksiste ve 2 hastada grad 3 gastrointestinal toksiste izlenmiştir. Hasta ve tedaviye bağlı özellikler tablo 1' de özetlenmiştir.

Hastaların tedavi sonrası yanıt değerlendirmelerinde tedavi sonrası 3 ve 6. aylarda istenilen bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyolojik görüntülemeleri ve sistoskopileri ile yanıt değerlendirmeleri yapılmıştır.

Hasta verileri değerlendirildiğinde 39 hastanın 15'i hayattaydı. Medyan 23 (1,43-75,23) aylık takipte genel sağklım (GSK) medyan %32,56, hastalıksız sağklım (HSK) medyan %28,6 olarak hesaplandı. Nüks değerlendirmesinde radyoterapi alanı içinde gelişen nükslerbölgesel nüks, radyoterapi alanı dışındakiler ise uzak nüks olarak gruplandırıldı ve bu sınıflamaya göre nüks değerlendirmesi yapılabilen 35 hastadan 13' ünde nüks hastalık

gelişmiş olduğu tespit edildi. Nükslerin 5 i bölgesel, 8'i ise uzak nüksü.

Neoadjuvant KT seçimi ile hastaların lenf nodu pozitif olma durumu arasında ilişki olup olmadığına bakılmış ve istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p=0,342$). Yine neoadjuvankemoterapi uygulanana kolda sağklım oranları daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir ($p=0,245$ %17 vs %33) (Şekil 1.A)

Hastalarda lenf nodu tutulumu varlığının GSK ya ve HSK ya etkisi değerlendirildi. Lenf nodu tutulumunun GSK üzerine istatistiksel anlamlı etkisi saptanmıştır($p=0,097$) (Şekil 1B). Lenf nodu boyutu 1 cm üzerinde olan hastalarda ise GSK'ın daha kötü olduğu izlendi ($p= 0,032$, %49 vs %32)(Şekil 2A).

Hastalıksız sağklımda lenf nodu tutulumunun etkisi istatistiksel olarak gösterilememekle birlikte ($p=0,249$) tutulu lenf nodu boyutu 1 cm'in üzerinde olan hastalarda hastalıksız sağklımın daha düşük olduğu tespit edilmiştir (%38 vs %16 $p=0,046$)(Şekil 2B).

Hastaların ilk tanı TUR-BT lerindeinvaze kanser tanısı almış olmalarına göre değerlendirildiğinde, ilk tanı TUR-BT lerindeinvaze kanser tanısı almayan takiplerinde gelişen KİMK nedeniyle tedavi alan hastalarda sağklımın daha iyi olduğu tespit edilmiştir.($p=0,026$).

TARTIŞMA

İnvaziv meme kanserinin süregelen standart tedavisi radikal sistektomi ve pelvik lenf nodudisseksiyonu olmakla birlikte, bu tedavi modalitesinde izlenen yüksek morbiditeve yaşa bağlı artan mortalite oranları nedeniyle hastalar ve klinisyenler açısından oldukça zorlayıcı ve yaşam kalitesini etkileyen bir tedavi seçeneğidir. T2 ve T3 olarak değerlendirilen mesane kanserinde yalnızca transuretral rezeksiyon (TUR) ile tam yanıt oranlarının %10-20 lerde kalması (9) radikal sistektomi ve parsielsistektomiyi standart tedavi haline getirmiştir. Sistektominin uygulanamadığı vakalarda radyoterapi

uygulanmış, bu vaka serilerinde elde edilen sağkalım sonuçları radikal sistektomide elde edilen sağkalım sonuçlarına ulaşamamıştır, aynı zamanda bu çalışmaların kanıt değerleri de düşüktür. (10, 11, 12).

Çalışmalar daha sonra organ koruma üzerine yönlendirilmiş ve seçilmiş hasta grubunda radyoterapi, kemoterapi ve sonrasında cerrahinin birlikte kullanıldığı mesane koruyucu yaklaşım popülarite kazanmıştır. Coppin ve ark (13) 1996 yılında yayınladıkları çalışmalarında radyoterapiye KT eklenmesinin sağkalımda artış sağladığını göstermesi (5 y %40 vs % 59 p=0,038) ve benzer çalışmalar ışığında RT ye KT eklenmesi gündeme gelmiştir. Son yıllarda yayınlanan BC2001 çalışmasında(14)James ve ark. tarafından360 hasta eşzamanlı 5-FU / Mitomisin / RT ile sadece RT'yerandomize edilmiş, 2 yıllık lokalnükssüz hastalısız sağkalım %67 vs % 84 bulunmuş, GSK açısından istatistiksel anlamlılık kazanmamakla birlikte KT kolunda GSK daha iyi izlenmiştir (5 y GSK %35vs %48, p=0,16). Bu çalışmada bölgesel kontrol artışla birlikte grad 3-4 yan etkilerde de artış olmuştur. KT ile sağlanan faydanın çalışmalarda gösterilmesi sonrası birçok çalışma KRT şeklinde düzenlenmiştir ancak uygulanan ajanlar ve tedavi şemaları çalışmalar arasında oldukça farklılık göstermektedir. Yine de bu çalışmalarda sistektomi kurtarıcı tedavi olarak yer almaktadır.

Sistektominin morbidite ve mortalitesi özellikle yaşlı hastalarda daha fazladır (4,15). Öte yandan mesane kanserinin de çoğunlukla komorbiditelerin de daha fazla izlendiği yaşlı popülasyonda izlenmesi sistektominin uygulanamayacağı hasta sayısını arttırmaktadır. Bu nedenlerden ötürü primer olarak başka tedavi modalitesi arayışı öncelikle yaşlı popülasyonda yapılmıştır(15,16,17). Bu çalışmalardan elde edilen veriler de sistektomi çalışmalarından elde edilen verilerle kıyaslandığında umut verici olmuştur.

Biz çalışmamızda yaşa bakmaksızın medikal inoperabilite, inoperabl hastalık ya da

hasta seçimine bağlı cerrahinin tedavi modalitesi olarak uygulanmadığı primer RT/KRT uygulanan hastaların sağkalım ve akut toksisite sonuçlarını derledik. Elde edilen sağkalım sonuçları mesane koruyucu yaklaşım (MKY) ve RC serilerinden oldukça düşüktür (18). Bununla birlikte bu çalışmada yer alan hastaların büyük oranda lenf nodumetastatik ve komorbiditeleri nedeniyle opere edilemeyen hastalar olması ve patolojik incelemede de neredeyse hepsinin yüksek gradlı hastalık olarak izlenmesinin bu sonuçta etkili olduğu düşünülmüştür. Atasoy ve ark (19) yaptığı retrospektif analizde, medikal nedenlerden dolayı opere olamayan 26 hastanın eş zamanlı kemoradyoterapi sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada değerlendirilen vakaların hepsi T2-T3 ve lenf nodu metastazı olmayan hastalardır. Genel sağkalım oranları 5 yılda %58,5 bulunmuş, eş zamanlı gemitabin tedavisi yalnızca 3 hastada toksiste nedeniyle kesilmiştir. Tedavi başarısının değerlendirilmesinde hasta ve hastalık özellikleri benzer gruplar arasında karşılaştırma yapılması önemlidir. Yine verilecek radyoterapi ve kemoterapi şemalarının elde edilen veriler doğrultusunda seçilmesi, sonrasında da en iyi şema için randomize çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda yanıt değerlendirmesinin standart ve optimal şekilde yapılmamış olması da sonuçların değerlendirilmesi açısından olumsuzluk arz etmektedir. Patolojik yanıt değerlendirmesi olmadan yapılan radyolojik değerlendirmenin güvenilirliği optimal koşulları sağlamamaktadır. Tedavi ve takip şemalarının standardize edildiği randomize çalışmalar yine bu açıdan önemlidir.

SONUÇ

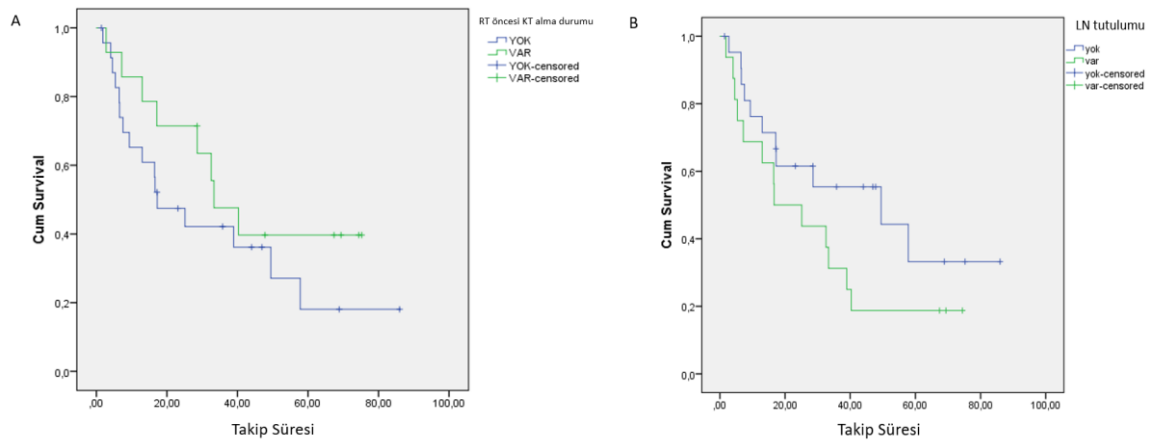
Opere edilemeyen KİMK hastalarında kemoradyoterapi ile cerrahi ve mesane koruyucu yaklaşımla elde edilen sağkalım sonuçlarına ulaşamamıştır. Dezavantajlı olan bu hasta grubunda optimal tedavi şeması için

randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

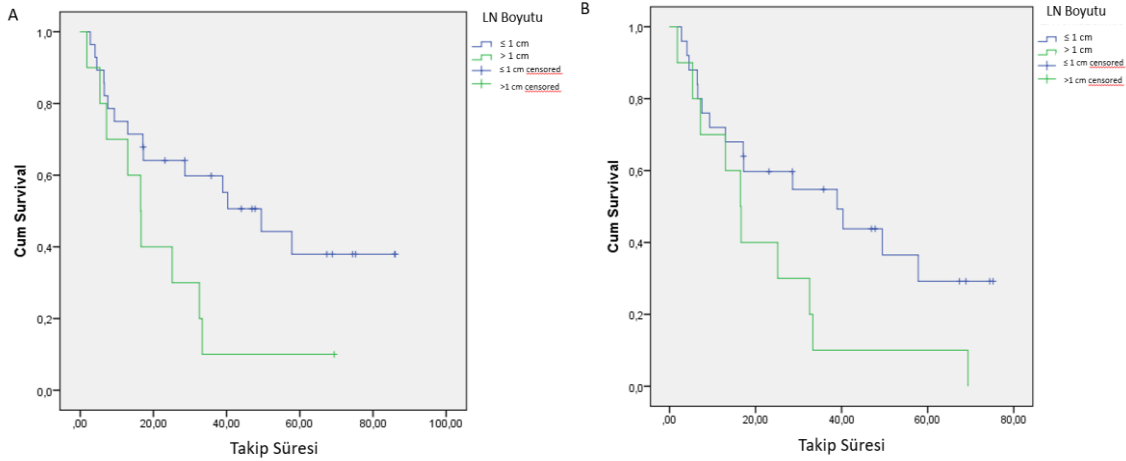
Çıkar çatışması: Yoktur.

Tablo 1: Hasta ve tedaviye bağlı özellikler

		Toplam (n)
Cinsiyet	38 erkek 1 kadın	39
Medyan yaş	72 (56-85)	
Tedavi	6 RT 33 KRT	39
Lenf nodu tutulumu	16 (+) 23 (-)	39
Pre RT/KRT KT uygulanması	14 (+) 25 (-)	39
Toplam RT dozu	63 Gy (54-67 Gy)	
RT teknik	10 IMRT 29 konformal	39
Akut toksisite (genitoüriner)	17 grad 1 12 grad 2 1 grad 3	30
Akut toksisite (gastrointestinal)	5 grad 1 16 grad 2 2 grad 3	24
Nüks gelişimi	13 (+) 22 (-)	39
Nüks bölgesi	4 bilinmiyor 8 uzak nüks 5 bölgesel nüks	13



Şekil 1: Primer RT/KRT öncesi kemoterapi uygulamasının (A) ve lenf nodu tutulumunun (B) sağkalıma etkisi



Şekil 2: Genel sağkalıma (A) ve Hastalıksız sağkalıma (B) lenf nodu boyutunun etkisi

REFERANSLAR

1. <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>
2. Witjes JA, Lebre T, Comperat EM et al. Updated 2016 EAU guidelines on muscle invasive and metastatic bladder cancer. *Eur Urol* 2017; 71:462-75.
3. Ghate K, Brennan K, Karim S, Siemens DR, Mackillop WJ, Booth CM. Concurrent chemoradiotherapy for bladder cancer: Practice patterns and outcomes in the general population. *Radiother Oncol* 2018 Apr;127(1):136-142.
4. Donat SM, Siegrist T, Cronin A, Savage C, Milowsky MI, Herr HW. Radical cystectomy in octogenarians-does morbidity outweigh the potential survival benefits? *J Urol* 2010;183:2171-7.
5. Hollenbeck BK, Miller DC, Taub D, et al. Aggressive treatment for bladder cancer is associated with improved overall survival among patients 80 years old or older. *Urology*. 2004 Aug;64(2):292-7.
6. McPherson VA, Rodrigues G, Bauman G, et al. Chemoradiotherapy in octogenarians as primary treatment for muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J*. 2017 Jan-Feb;11(1-2):24-30.
7. Mak RH, Hunt D, Shipley WU, et al. Long-term outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer after selective bladder-preserving combined-modality therapy: a pooled analysis of Radiation Therapy Oncology Group protocols 8802, 8903, 9506, 9706, 9906, and 0233. *J Clin Oncol* 2014;32:3801-9
8. Munro NP, Sundaram SK, Weston PM, et al. A 10-year retrospective review of a nonrandomized cohort of 458 patients undergoing radical radiotherapy or cystectomy in Yorkshire, UK. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:119-24
9. Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *J Urol* 1987;138:1162-1163.
10. Quilty PM, Duncan W. Radiotherapy for squamous carcinoma of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986 Jun;12(6):861-5.
11. Jenkins BJ, England HR, Fowler CG, et al. Chemotherapy for Carcinoma in situ of the Bladder. *British J Urol* 1988;61:326-9
12. Borgaonkar S, Jain A, Bollina P, et al. Radical radiotherapy and salvage cystectomy as the primary management of transitional cell carcinoma of the bladder: results following the introduction of CT planning technique. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:141-147.
13. Coppin CM, Gospodarowicz MK, James K, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1996 Nov;14(11):2901-7.
14. James ND, Hussain SA, Hall E, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1477-88.
15. Hautmann RE, Gschwend JE, de Petroni RC, Kron M, Volkmer BG. Cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: Results of a surgery-only series in the neobladder era. *J Urol* 2006;176:486-92.



16. Erlich A, Zlotta AR. Treatment of bladder cancer in the elderly. *Investig Clin Urol*. 2016 Jun; 57(Suppl 1): S26–S35.
17. Sikic D, Wach S, Taubert H, et al. How Octogenarians with Bladder Cancer Are Treated in a Maximum-Care Hospital: The Real-Life Experience. *Urol Int*. 2017;98(3):262-267
18. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radicalcystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1.054 patients. *J ClinOncol*. 2001;19:666–75.
19. Atasoy BM, Dane F, Alsan Cetin I, et al. Concurrent chemoradiotherapy with low döşe weekly gemcitabine in medical lyinoperable muscle-invasive bladder cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2014 Jan;16(1):91-5.

Benign peripheral nerve sheath tumors of the extremities: a study of one hundred patients

Ekstremitelerin iyi huylu periferik sinir kılıfı tümörleri: Yüz hastanın analizi

Hüseyin Bilgehan Çevik¹, Sibel Kayahan², Engin Eceviz³, Seyit Ali Gümüştas³

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³KaKartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.11.2019 Dergiye Kabul Tarihi:12.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.07641

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Benign periferik sinir kılıfı tümörleri (BPSKT), sık görülen ve tedavisi zorlu tumorlerdir. BPSKT'lerin cerrahi tedavisinde ana hedef nörolojik fonksiyonların korunarak tümörün eksizyonudur. Bu çalışmanın amacı BPSKT hastalarının demografik özelliklerini, klinik prezentasyonlarını, tumorun cerrahi ve patolojik bulgularını ve morbidite açısından sonuçlarını araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2006 ve 2016 yılları arasında üçüncü basamak hastanemizde cerrahi olarak tedavi edilen ekstremitelerde yerleşimli BPSKT'li 100 hastanın klinik ve radyolojik bulgularının retrospektif bir analizi yapıldı.

BULGULAR: Bu seride 55 schwannom, 38 nörofibrom, 5 pleksiform nörofibrom ve 2 pleksiform schwannom olmak üzere 52'si erkek 48'i kadın toplam 100 hastanın değerlendirilmesi yapıldı. En sık klinik prezentasyon ağrılı kitleydi. Malignite şüphesi olan 20 hastaya ameliyat öncesi biyopsi yapıldı. Bu 20 hastanın poatoperatif takiplerinde 6'sında motor defisit, 7'sinde sürekli ağrı saptandı. %5 (5/100) hastada nüks görüldü. BPSKT 'lerin %23'ü (23/100) NF tip-1 ile ilişkiliydi. Ortalama takip süresi 77 aydı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: BPSKT'ler tümörün tamamen eksizyonu ile mükemmel klinik sonuçlara sahiptir. BPSKT'leri her yaşta görülebilirler ve genellikle ele gelen kitle şikayetiyle başvururlar. Çoğu BPSKT'lerini schwannomalar oluşturmaktadır. Ortopedistler bir biyopsi ve / veya cerrahi işleminden kaynaklanan olası sinir hasarını göz önünde bulundurmalıdır. Malignite şüphesi ile olası sinir hasarı arasındaki denge göz önüne alındığında, biyopsi dikkatle planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Benign periferik sinir kılıfı tümörü, Nörofibrom, Schwannom, Pleksiform

ABSTRACT

INTRODUCTION: Benign peripheral nerve sheath tumors (BPNST) are common tumors, with challenging management. The main target of surgical management of BPNSTs is excision of the tumor with preservation of neurological functions. The aim of the present study was to investigate the demographic features, clinical presentations, surgical and pathological findings, and outcomes of BPNSTs in respect of morbidity.

METHODS: A retrospective analysis of clinical and radiological findings of 100 patients with BPNSTs involving the extremities who were surgically treated at our tertiary hospital center, between 2006 and 2016.

RESULTS: In this series, evaluation was made of 100 patients comprising 52 males and 48 females with 55 schwannomas, 38 neurofibromas, 5 plexiform neurofibromas, and 2 plexiform schwannomas. The most presenting feature was painful mass. A pre-operative biopsy was performed in 20 patients with suspicion of malignancy. Of these 20 patients, 6 had post-operative motor deficits and 7 had continuous pain in the follow-up period. Recurrence was seen in 5% (5/100) patients. There were 23% patients (23/100) with BPNSTs were associated with NF type-1. The overall average follow-up was 77 months.

DISCUSSION AND CONCLUSION: BPNSTs have great clinical outcome with total excision of the tumor. BPNSTs are tumors that can be seen at any age, and generally they are presented with a palpable mass. Most of the BPNSTs are schwannomas. Orthopedic surgeons should in mind the possible nerve damage caused by a biopsy and/or surgery. Considering the balance between malignancy suspicion and possible nerve damage, biopsy should be planned carefully.

Keywords: Benign peripheral nerve sheath tumor, Neurofibroma, Schwannoma, Plexiform

INTRODUCTION

Benign peripheral nerve sheath tumors (BPNSTs) include schwannomas and neurofibromas that are a subset of neuroepithelial tumors. Histologically, schwannoma is an encapsulated tumor, growing within the nerve sheath, while neurofibroma is less circumscribed, not encapsulated and grows within the endoneural tissue(1). Plexiform schwannoma is an uncommon variant of Schwann cell tumor, characterized either grossly or histologically by a plexiform pattern of intraneural growth often with multi-nodularity(2, 3). Plexiform neurofibroma is also an uncommon variant of neurofibroma, a benign tumor of peripheral nerves arising from a proliferation of all neural elements, and present with intra- and extra-fascicular growth along tissue planes and involve the entire nerve without capsule formation (4-6).

BPNSTs constitute 10-12 % of benign soft tissue tumors (7-9) and are biologically less aggressive tumors with an excellent prognosis compared to malignant peripheral nerve sheath tumors(10-12). Generally both BPNSTs and malignant peripheral nerve sheath tumors occur sporadically (13, 14). However, in some cases, there is association with neurofibromatosis (NF) type-1, which is an autosomal dominant neurocutaneous disorder with an estimated incidence of 1 in 2500 births (4, 8, 15). One of the most characteristic feature of NF-1 is multiple neurofibromas, although NF-1 was previously referred to as peripheral neurofibromatosis (16). In literature, the coexistence of malignant PNSTs and NF-1 has been reported to be around 10% (17, 18).

There are many case reports, small case series, and only a few large case series in literature(4, 8, 19, 20), in which the authors have tried to describe surgical and clinical experience of dealing with this problem

involving several peripheral nerves. The main target of surgical management of BPNSTs is excision of the tumor with preservation of neurological functions. The aim of the present study was to investigate the demographic features, clinical presentations, surgical and pathological findings, and outcomes of BPNSTs in respect of morbidity. However, our hypothesis is that BPNSTs are completely excisable tumors with preservation of neurological functions and an acceptable risk of neurological morbidity.

MATERIALS and METHODS

A retrospective analysis was made of 100 patients with BPNSTs involving the extremities, who were surgically treated at our tertiary hospital center, between 2006 and 2016. The study was approved by the local institutional review board, and all the patients gave their written, informed consent. The clinical records, radiological images, and follow-up data were obtained from patient charts, the picture archiving and communication system, and pathology reports at the hospital. The clinical information about the interval between first sign and diagnosis, the presenting symptom and pre/post-operative neurological examination were obtained from clinical records. The pathological and surgical information about the tumor location, tumor dimension, and extent of excision was also collected and evaluated. From a review of the files, 134 patients were identified with pathological diagnosis of BPNST. Of these 134, 4 patients were excluded as the tumor was around the spine, and 3 patients died during this period. The remaining 127 patients were invited for final evaluation, but 27 patients did not attend. Therefore, a final total of 100 patients were evaluated in the study, and these comprised 55 schwannomas, 38 neurofibromas, 5 plexiform neurofibromas, and 2 plexiform schwannomas.

All patients had undergone preoperative magnetic resonance imaging (MRI) to determine the size, limits and anatomic location of the tumors. In almost all cases, MRI showed a well-defined nerve-related tumor with contrast enhancement. It was also decided from the MRI results which patients would undergo a biopsy procedure before excision surgery. The heterogeneity, peripheral enhancement pattern, and perilesional edema-like zone on T1 and T2 weighted images were evaluated for suspicion of malignancy. However, patients were evaluated for clinical suspicion of malignancy include weight loss, nocturnal pain and rapidly growing mass. If there were any of these MRI and/or clinical findings, it was led us to perform biopsy. Ultrasound guided biopsy was performed for deeply located lesions.

The surgeries for excision of BPNSTs were performed according to microsurgery principles. A longitudinal incision was made in the epineurium until the surface of the tumor was exposed. Fascicles adherent to the capsule were bluntly dissected off carefully after retracting nerve fascicles that surrounded the tumor. The tumor was then removed en bloc with the capsule (Figure 1). Some BPNSTs had 1 or more fascicles entering and/or leaving the tumor and some of them needed nerve graft repair, and required careful dissection.

Clinical follow-up data were obtained from patient charts covering the first postoperative day, then 1, 3, 6 and 12 months, and every subsequent year after surgery, and the final clinical evaluation. All patients were invited to attend a final clinical evaluation and if the patient had any symptom indicating recurrence, the patient was applied with MRI or electromyographic evaluation.

RESULTS

Evaluation was made of 100 patients comprising 52 males and 48 females with 55 schwannomas, 38 neurofibromas, 5 plexiform

neurofibromas, and 2 plexiform schwannomas. The overall average follow-up was 77 months. There were 23% patients (23/100) with BPNSTs were associated with NF type-1. Of 20 patients undergoing biopsy, 6 had post-operative motor deficits and 7 had continuous pain in the follow-up period. All patients underwent MRI before the excision procedure. The clinical features and distribution of all the tumors are summarized in Table 1.

Schwannomas

There were 55 patients, comprising 34 males and 21 females (M:F ratio, 1.61: 1) with a mean age of 45 years (range, 8-82 years) at presentation and an average follow-up of 78 months (range, 24 – 148 months). The interval between first signs and diagnosis was long at mean 4.7 years (range, 3 months - 9 years). The presenting symptom in 52 patients (94.5%) was a palpable mass, and in 40 patients (72.7%) pain syndromes; 9 patients had radicular pain and 31 had radicular and localized pain. In the preoperative examination, superficial sensory function impairment was detected in 42 of 55 patients (76.3 %) and motor deficit in 11 of 55 patients (20 %). Complete excision of the tumor was performed extra-capsularly and a nerve graft repair was performed in 4 patients. Patients who underwent nerve grafting had motor deficits prior to surgery. The nerves of these patients with motor deficits were squeezed between the tumor and tissues such as fascia or bone. The greatest mean tumor size was 2.6 cm (range, 0.3 to 12 cm). During the follow-up period, preoperative sensory deficits were resolved in 36 of 40 patients (90%). Improvement in motor function was observed in 3 of 11 patients (27.2 %). No recurrence was observed in any patient.

Neurofibromas

There were 38 patients, comprising 21 females and 17 males (F : M ratio, 1.23 : 1) with a mean age of 44 years (range, 15-86 years) at

presentation and an average follow up of 78 months (range, 33 – 148 months). The interval between first signs and diagnosis was mean 2 years (range, 3 months - 10 years). In all patients the presenting symptom was pain. Of the 38 patients, 20 (53%) had NF-1, and these were 9 males and 11 females with an average age of 36 years. Of the 38 patients, 17 (44.7%) presented with a palpable mass. Superficial sensory function impairment, especially on percussion over the mass, was reported by 7 (18.4%) patients and 3 patients (7.9%) reported motor deficit before surgical excision. Complete excision of all the tumors was performed and a nerve graft repair was applied to 3 patients whom had motor deficit before the surgery. The greatest mean dimension of tumor size was 2.6 cm (range, 0.5 - 13 cm). In 14 of the 38 patients the neurofibroma was associated with NF-1, and the recurrence rate was determined as 8%(3 of 38 patients). During the follow-up period, the motor strength improved in 10.5% of patients, worsened in 21.1%, and remained unchanged in 68.4%. No patient with preoperative neuropathic pain reported worsening of the pain postoperatively.

Plexiform Neurofibromas

All 5 patients were females with a mean age of 26 years (range, 4 – 56 years). Three patients suffered from NF-1, which accounted for 14.3% of the total number of patients with NF-1 (21 patients). The interval between first signs and diagnosis was mean 5 years (range, 6 months - 10 years). In 3 patients the presenting symptom was pain, while the other 2 patients presented with a palpable mass, which was on the hand. Subtotal excision was performed in 3 of 5 patients with plexiform neurofibroma. One was completely excised and there was no recurrence in 106 months of follow-up, one had recurrence in the 36th month after the excision and re-excision was performed, and in the third patient, the pain continued after the excision. Total excision was performed in 2 of

5 patients. One patient was followed up for 32 months without recurrence but with persistent paresthesia, and the other was followed up for 103 months without any complication or recurrence. The largest tumor size ranged from 1.4 to 6 cm. During the follow-up period, the motor strength of the patients improved in 20% (1/5), and remained unchanged in 80% (4/5). Pain syndromes were completely or partially resolved in 40% (2/5) of cases.

Plexiform Schwannomas

The 2 patients were 1 female and 1 male, aged 52 and 42 years old, respectively. The female patient had 6 months duration of symptoms and the male 2 years. The presenting symptom in both patients was a palpable mass and pain. There was no recurrence in the female patient with 79 months follow up or in the male patient with 60 months. The greatest dimension of the tumor was 2.2 cm in the female patient and 2 cm in the male patient.

DISCUSSION

BPNSTs are manageable tumors with an acceptable risk of morbidity. However, surgery still remains the only viable treatment for BPNST patients. In this study, evaluation was made of four histological types of BPNSTs that were affecting the peripheral nervous system: schwannoma, neurofibroma, plexiform neurofibroma, and plexiform schwannoma.

It has been reported in literature that BPNSTs usually occur in early or middle adulthood and there is no obvious gender predilection(4, 5, 21). In this study, the mean age at the time of the initial procedure was 43.5 years (range, 4 - 86 years), and there were 52 males and 48 females.

Superficial BPNSTs almost always present with a mobile mass located over the trace of a nerve, and less frequently, with pain and paraesthesia. Generally, neurofibromas present with pain, but the incidence of pain in schwannomas ranges from 0% to 100%(4, 22).

In a previous study of plexiform neurofibromas, the most common indication for excision was reported to be elective/cosmetic (23). In the current study, the incidence of pain was 95% (36/38) in neurofibromas and 64% (35/55) in schwannomas. In addition, 100% (2/2) of plexiform schwannomas, 60% (3/5) of plexiform neurofibromas, and 95% of all BPNSTs (95/100) presented with a palpable mass.

The electromyogram may provide evidence of denervation activity with localized slowing or a block of conduction that indicates a nerve lesion. However, if some fibers are unaffected, the electromyogram may be normal (4, 5), as occurred in 15% (15/100) of our cases.

Gadolinium contrast MRI was applied to all patients preoperatively and that provided information about the tumor location, size, characteristics, fascicular orientation, and surrounding neurovascular relationship. Wasa et al said that the heterogeneity, peripheral enhancement pattern, and perilesional edema-like zone on T1 and T2 weighted images are useful for distinguishing malignant peripheral nerve sheath tumors from neurofibromas (24). We used those criteria to decide whether to perform a biopsy. T1 and T2-weighted images usually show homogeneously iso-intense and hyperintense images, respectively. The center of the lesion exhibits strong contrast enhancement or non-homogeneity. Suh et al stated that non-homogeneity is found only in NF (25). Artico et al reported no differences among patients related to the frequency of each type of enhancement (4). In the current study, there were no differences related to the frequency of each type of enhancement among the 100 patients (23 with NF).

Levi et al recommended that MRI is applied and tertiary referral without biopsy when a PNST is suspected (26). The role of fine needle aspiration or core needle biopsy in

the diagnosis of peripheral nerve sheath tumor is very limited (8). Patients with BPNSTs who have undergone a needle or open biopsy procedure prior to definitive excision have been reported to be at 2.7-fold higher risk of postoperative neurological deficits than those who underwent excision first (26). The biopsy procedure increases the risk of damaging fascicles and hemorrhage within the tumor, thus it may cause possible morbidity. Although a preoperative biopsy can confirm the accuracy of preoperative diagnosis, the risks associated with preoperative biopsy outweigh the benefits. However, if there is suspicion of malignant peripheral nerve sheath tumor, a preoperative biopsy is strongly indicated for treatment planning (4, 8). In the present study, preoperative biopsy was performed in 20 patients with suspicion of malignancy, which resulted in 30% postoperative motor deficits and 35% continuous pain in the follow-up period. In addition, this study covers only BPNSTs. Therefore, our results do not support to perform biopsy or not. Nevertheless, we believe that the presence of heterogeneity, peripheral enhancement pattern, and perilesional edema-like zone in MRI should lead us in favor of biopsy.

The excision of BPNSTs can be performed as subtotal excision (50% or more) or gross total excision (>90% of the tumor) that may or may not leave behind the tumor capsule attached to the fascicles (8). The decision for which type of excision is to be applied depends on the macroscopic nature of the tumor intraoperatively. The treatment of BPNSTs is challenging because the natural course of untreated tumors is mostly unknown and most patients present without motor deficits (4-6). The decision for surgery was based on the expected improvement of pain and the presence of paraesthesia. As in the current study, enucleation of the tumor should be performed with microsurgery principles. Neurofibromas have a tendency to grow intraneurally and because of that the surgical

approach is challenging. Some have few fascicles that penetrate the tumor. The complete removal of the tumor may require sacrifice of the fascicle or in some cases all of the nerve, thereby causing functional disability. Nevertheless, neurofibromas may involve a single nerve fascicle, as was observed in 10 % of the current study patients (4/38). Excision of the tumor with the fascicle did not result in injury to the nerve in any of these patients.

Artico et al reported that if there is severe neurological deficit, wide excision may be justified, and if mild or absent, intracapsular excision and grafting may give good results(4). In the current study, nerve grafting was performed in 3 patients (3/100) with neurofibromas, where it was not possible to salvage the nerve because of nerve damage.

In literature, recurrence rates have been stated to be lowest in schwannomas, low in neurofibromas, and high in plexiform variants of BPNSTs. (4, 8, 19, 27, 28). Subtotal excision is known to be associated with an increased recurrence rate for all BPNSTs (20). In the current study, a 5% (5/100) recurrence

rate was detected in all BPNSTs. All 5 patients had subtotal excision of the tumor, and 5 of the other 95 patients also had subtotal excision but the tumors did not recur during mean 77 months follow-up.

Limitations of the present study included its retrospective nature, the absence of a malignant peripheral nerve sheath tumors, and the lack of clinical scores to support the our statements.

Neurofibromas and schwannomas are completely excisable tumors with an acceptable risk of injury to the nerve. Considering the balance between malignancy suspicion and possible nerve damage, biopsy should be planned carefully. However, plexiform tumors are generally subtotally excisable with risk of regrowth. As the tumors in NF patients are at risk of malignant transformation, the follow-up examinations of these patients should be more detailed.

Conflict of interest: None.

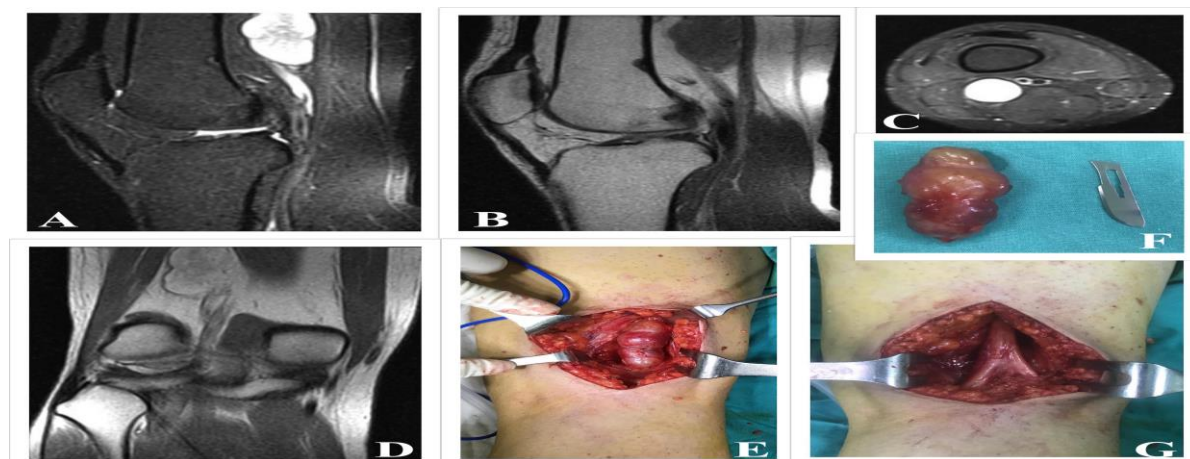


Figure 1: Neurofibroma at sciatic nerve bifurcation. A 23 years old male presented with painful swelling in the right posterior distal thigh region for last 6 months. He had no neurological deficit. MRI scan was revealed the following: A, Sagittal T2-weighted gadolinium-enhanced image. B, Sagittal T1-weighted image. C, Axial T2-weighted gadolinium-enhanced image. D, Coronal T1-weighted image. Posterior midline longitudinal incision was used to excision of tumor: E, Neurofibroma at sciatic nerve bifurcation. F, The excised neurofibroma. G, Intraoperative image showing the sciatic nerve after complete excision of the neurofibroma with anatomical continuity of the common peroneal and tibial nerves.

Table 1: Summarizes the location, pre- and post-op clinical findings, surgical procedures and histopathological findings in 100 patients with BPNSTs of upper and lower limbs (NF: Neurofibromas, SCH: Schwannomas, P-NF: Plexiform Neurofibromas, P-SCH: Plexiform Schwannomas)

Location of BPNSTs	Pre-op clinical findings			Post-op clinical findings		Surgery		Histopathology			
BPNSTs of extremities (n=100)	Pain	Paresthesia	Motor deficit	Motor deficit	Pain	Total	Subtotal	NF	SCH	P-NF	P-SCH
<i>BPNSTs in upper limb (n=68)</i>											
Axillary Nerve (n=6)	5	4	-	1	2	5	1	2	4	-	-
Median nerve (n=9)	9	3	1	-	1	9	-	2	5	2	-
Anterior interosseous nerve (n=2)	2	-	1	1	-	2	-	1	-	-	1
Radial nerve (n=3)	3	-	-	-	-	3	-	1	2	-	-
Posterior interosseous nerve (n=5)	4	-	1	1	1	5	-	2	3	-	-
Ulnar nerve (n=9)	9	1	1	1	2	7	2	4	4	1	-
Cutaneous sensory nerves (n=8)	8	3	-	-	-	8	-	2	5	1	-
Musculocutaneous nerve (n=7)	7	-	-	-	-	7	-	4	3	-	-
Digital nerves (n=19)	19	3	-	-	1	19	-	7	10	1	1
<i>BPNSTs in lower limb (n=32)</i>											
Sciatic nerve (n=5)	5	2	1	1	1	5	-	4	1	-	-
Femoral nerve (n=2)	2	-	1	1	-	2	-	1	1	-	-
Peroneal nerve (n=2)	2	-	-	-	-	1	1	1	1	-	-
Tibial nerve (n=3)	3	-	-	-	-	3	-	2	1	-	-
Lateral plantar nerve (n=3)	3	1	-	-	-	3	-	1	2	-	-
Medial plantar nerve (n=4)	4	1	-	-	1	4	-	-	4	-	-
Cutaneous sensory nerves (n=6)	6	3	-	-	-	6	-	2	4	-	-
Digital nerves (n=7)	7	-	-	-	-	7	-	2	5	-	-

REFERENCES

- KARABULUT H, ACAR B, BABADENİZ MA, ŞİMŞEK G, GÜNBEY E, KARAŞEN RM. Brakial pleksustan kaynaklanan schwannom olgusu. Acta Oncologica Turcica. 2009;42(2):80-2.
- Fletcher C, Davies S. Benign plexiform (multinodular) schwannoma: a rare tumour unassociated with neurofibromatosis. Histopathology. 1986;10(9):971-80.
- Val-Bernal JF, Figols J, Vázquez-Barquero A. Cutaneous plexiform schwannoma associated with neurofibromatosis type 2. Cancer. 1995;76(7):1181-6.
- Artico M, Cervoni L, Wierzbicki V, D'andrea V, Nucci F. Benign neural sheath tumours of major nerves: characteristics in 119 surgical cases. Acta neurochirurgica. 1997;139(12):1108-16.
- Donner TR, Voorhies RM, Kline DG. Neural sheath tumors of major nerves. Journal of neurosurgery. 1994;81(3):362-73.
- Kline DG, Hudson AR. Nerve injuries: operative results for major nerve injuries, entrapments, and tumors: Saunders; 1995.
- Gosk J, Gutkowska O, Mazurek P, Koszewicz M, Ziolkowski P. Peripheral nerve tumours: 30-year experience in the surgical treatment. Neurosurgical review. 2015;38(3):511-21.
- Desai KI. The surgical management of symptomatic benign peripheral nerve sheath tumors of the neck and extremities: an experience of 442 cases. Neurosurgery. 2017;81(4):568-80.
- Ozturk R, Arıkan SM, Bulut EK, Kekec AF, Celebi F, Gungor BS. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors operated in a tertiary care center. Acta orthopaedica et traumatologica turcica. 2019;53(3):189-94.
- Montano N, D'Alessandris QG, D'Ercole M, Lauretti L, Pallini R, Di Bonaventura R, et al. Tumors of the peripheral nervous system: analysis of prognostic factors in a series with long-term follow-up and review of the literature. Journal of neurosurgery. 2016;125(2):363-71.
- Ganju A, Roosen N, Kline DG, Tiel RL. Outcomes in a consecutive series of 111 surgically treated plexal tumors: a review of the experience at the Louisiana State University Health Sciences Center. Journal of neurosurgery. 2001;95(1):51-60.
- Bağır EK, Açıkalin A, Gönülşen G, Zorludemir S, Deveci MA. Hybrid peripheral nerve sheath tumors. Cukurova Medical Journal. 2019;44(3):1-.
- Halliday AL, Sobel RA, Martuza RL. Benign spinal nerve sheath tumors: their occurrence sporadically and in neurofibromatosis types 1 and 2. Journal of neurosurgery. 1991;74(2):248-53.

14. Varış O, Togral G, Arıkan M, Aydın M. Vaka Sunumu: Malign Periferik Sinir Kılıf Tümörü. ACTA ONCOLOGICA TURCICA.49(2):131-4.
15. Ferner RE, Gutmann DH. International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. AACR; 2002.
16. Lynch TM, Gutmann DH. Neurofibromatosis 1. Neurologic clinics. 2002;20(3):841-65.
17. Goertz O, Langer S, Uthoff D, Ring A, Stricker I, Tannapfel A, et al. Diagnosis, treatment and survival of 65 patients with malignant peripheral nerve sheath tumors. Anticancer research. 2014;34(2):777-83.
18. Gachiani J, Kim D, Nelson A, Kline D. Surgical management of malignant peripheral nerve sheath tumors. Neurosurgical focus. 2007;22(6):1-8.
19. Angelini A, Bevonı R, Biz C, Cerchiaro MC, Girolami M, Ruggieri P. Schwannoma of the foot: report of four cases and literature review. Acta Bio Medica Atenei Parmensis. 2019;90(1-S):214-20.
20. Guha D, Davidson B, Nadi M, Alotaibi NM, Fehlings MG, Gentili F, et al. Management of peripheral nerve sheath tumors: 17 years of experience at Toronto Western Hospital. Journal of neurosurgery. 2018;128(4):1226-34.
21. Sala DC, Leombruni E, Del CR, Amillo SG. Tumors of nerve sheaths of the peripheral nerves. Annali italiani di chirurgia. 1992;63(4):445-50; discussion 50-1.
22. Karaman I, Oner M, Kafadar IH, Guney A, Argun M. Surgical excision of peripheral nerve schwannomas: analysis of 11 patients. Acta orthopaedica et traumatologica turcica. 2015;49(2):139-43.
23. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Shochat S, et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. The Journal of pediatrics. 1997;131(5):678-82.
24. Wasa J, Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Sugiura H, Nakashima H, et al. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. AJR Am J Roentgenol. 2010;194(6):1568-74.
25. Suh J-S, Abenzoza P, Galloway HR, Everson L, Griffiths H. Peripheral (extracranial) nerve tumors: correlation of MR imaging and histologic findings. Radiology. 1992;183(2):341-6.
26. Levi AD, Ross AL, Cuartas E, Qadir R, Temple HT. The surgical management of symptomatic peripheral nerve sheath tumors. Neurosurgery. 2010;66(4):833-40.
27. Kim DH, Cho Y-J, Ryu S, Tiel RL, Kline DG. Surgical management and results of 135 tibial nerve lesions at the Louisiana State University Health Sciences Center. Neurosurgery. 2003;53(5):1114-25.
28. Carvajal JA, Cuartas E, Qadir R, Levi AD, Temple HT. Peripheral nerve sheath tumors of the foot and ankle. Foot & ankle international. 2011;32(2):163-7.

Platinum-based Regimens in First-line Therapy of Non-Small Cell Lung Cancer

Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Birinci Basamak Tedavide Platin Bazlı Rejimler

Abdulkadir Karışmaz¹, Mustafa Sevinç², Murat Tugcu³, Fuat Hulusi Demirelli⁴, Hande Turna⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, İstanbul

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bölümü, İstanbul

³Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul

⁴İstanbul Üniversitesi-cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.10.2019 Dergiye Kabul Tarihi:30.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.43108

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akciğer kanseri hem erkek hem de kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Metastatik KHDAK (küçük hücreli dışı akciğer kanseri) hastalarında günümüzde EGFR, ALK ve ROS1 mutasyonu yoksa standart tedavi platin bazlı bir kombinasyon rejimidir. Platinin yanına kombine edilen ajanın seçimi genellikle ilacın toksisite profili ve hastanın toleransı göz önüne alınarak belirlenmektedir. Bu çalışmada metastatik KHDAK tanısı almış olgularda farklı histolojik alt tiplere göre uygulanan birinci seri sistemik kemoterapi ile elde edilen yanıt oranlarını, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji BD'na 2005-2010 yılları arasında başvuran, evre IV KHDAK tanılı 300 hasta alınmıştır. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak hastaların demografik özellikleri, sigara içme durumu, tümör tipi, birinci seride uygulanan kemoterapi tipi, tedavi yanıt oranları, progresyona kadar geçen zaman ve genel sağkalım süreleri belirlendi.

BULGULAR: Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre ortalama 5 hafta (GA: 4.5-5.5) olarak saptandı. Tüm histopatolojik tipler açısından progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde birinci seride kullanılan 5 temel ilaç grubu arasında sadece sisplatin-dosetaksel kombinasyonu ile sisplatin-gemcitabin kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.03). Skuamöz hücreli karsinomlarda birinci seride kullanılan 5 ana ilaç grubu arasında progresyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Adenokarsinom alt tipi için birinci seride kullanılan 5 ana ilaç grubu arasında progresyona kadar geçen süre açısından bakıldığında sadece sisplatin-dosetaksel ve sisplatin- gemcitabin kombinasyonu arasında sisplatin – dosetaksel lehine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Günümüzde Evre 4 KHDAK tedavisinde moleküler testleri değerlendirmekteyiz. Eğer EGFR, ALK ve ROS 1 mutasyonu yoksa sistemik sitotoksik kemoterapi rejimlerini kullanmaktayız. Bu rejimler de platin bazlı rejimler olmaktadır. Platin yanına ilk basamakta verilecek ajanların progresyona kadar geçen süre göz önüne alındığında skuamöz hücreli kanserde rejimler arasında bir fark saptanmamıştır. Adenokarsinomda ise sisplatin – dosetaksel kombinasyonu daha etkin saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Kanseri, Platin Bazlı Rejimler, Tedavi Yanıtı

ABSTRACT

INTRODUCTION: Lung cancer is the leading cause of cancer-related death in both men and women. If there is no EGFR, ALK and ROS1 mutation in patients with metastatic NSCLC (non-small cell lung cancer), the standard treatment is a platinum-based combination regimen. The choice of agent combined with platinum is generally determined by considering the toxicity profile of the drug and the tolerance of the patient. In this study, we aimed to determine the response rates, progression-free survival and overall survival in patients with metastatic NSCLC with first-line systemic chemotherapy according to different histological subtypes.

MATERIAL AND METHODS: The files of totally 300 patients 62 of whom were female and followed with the diagnosis of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer in the Clinic of Medical Oncology of Cerrahpaşa Medical Faculty were investigated retrospectively between 2005 and 2010. Types of first line chemotherapy, the number of cures, treatment response rates, time to progression and overall survival times were determined.

RESULTS: Median time to progression after first line chemotherapy for all the cases was detected as 5 weeks. In the cases with squamous cell cancer, no significant superiority was detected in terms of time to progression

with different regimens. In the cases with adenocarcinoma, Cisplatin-Docetaxel combination was found to provide a significant superiority to the Cisplatin-Gemcitabine combination in terms of time to progression. **DISCUSSION AND CONCLUSION:** We are currently evaluating molecular tests for the treatment of stage 4 NSCLC. If there is no EGFR, ALK and ROS 1 mutation, we use systemic cytotoxic chemotherapy regimens. These regimens are platinum-based. There was no difference between the regimens in squamous cell carcinoma when the time to progression of the agents to be given to platinum first step was taken into consideration. Cisplatin - docetaxel combination was found to be more effective in adenocarcinoma.

Keywords: Lung Cancer, Platinum-based Regimens, Treatment Response

GİRİŞ ve AMAÇ

Akciğer kanseri hem erkek hem de kadınlarda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır (1). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tedavisi hastalığın evresine göre değişim göstermektedir. Evre I ve Evre II'de ana tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi sonrası evre II hastalara 4 siklus adjuvan sisplatin bazlı kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Evre I hastalıkta ise cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında kemoterapi önerilebilmektedir. Lokal ileri evre olarak adlandırılan evre III hastalıkta ise, ana tedavi yöntemi eş zamanlı kemoradyoterapi verilmesidir. Seçilmiş evre III hastalarda tedaviye cerrahi eklenebilir. Evre IV hastalıkta ana tedavi yöntemi sistemik tedavidir ve tedavi seçimi histolojik alt tip ve tümörde saptanan mutasyonlara göre kişiselleştirilir (2,3).

Yakın geçmişe değin, akciğer kanseri tedavisi, hastalığın evresine göre değişen planlarla cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi seçeneklerinin tek veya farklı kombinasyonlarda uygulanmasını içermektedir. Son yıllarda hücre siklus kontrolü, metastatik süreç ve immün hücre-tümör etkileşimi konusundaki bilgilerin artmasıyla, özellikle ileri evre olgularda çeşitli tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi imkanları kazanıldı. Bu noktada, hastanın sahip olduğu bazı genetik özellikler tedavide kullanılacak ajan tercihinde yönlendirici olabilmektedir. Kişiye özel tedavi programları için en etkin biyobelirteç, onkojenik sürücü mutasyon olarak isimlendirilen somatik genlerdeki değişikliklerdir. Tüm ileri evre hastalarda, adenokarsinom komponenti olan mikst tümör tanısı alan hastalarda cinsiyet, sigara öyküsü, ırk veya diğer klinik özelliklere bakılmaksızın epidermal growth faktör reseptör (EGFR), anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-ROS oncogene 1 reseptör tyrozin kinase (ROS1) gibi mutasyon analizleri yapılmakta, yine

küçük biyopsi örneğinde adenokarsinom komponenti dışlanamayacağı için, skuamöz ve küçük hücreli karsinom histolojisine rağmen hasta genç ve sigara içmemişse, bu hastalarda da mutasyon analizleri istenmektedir. Hedeflenebilir mutasyon saptanan olgularda bir çok alternatif ilaç ile sağkalım avantajı sınırlı sürelerle de olsa sağlanabilmektedir (2,3). Akciğer kanser tedavisi ile ilişkili son gelişme immün kontrol nokta inhibitörlerinin, programlı hücre ölümü (PD- L1; programmed cell death 1/ ligand 1) veya sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA4) tedavi seçeneğinin tanımlanması üzerine olmuştur (4).

Bu çalışmanın amacı 2005-2010 yılları arasında metastatik KHDAK tanısı almış olgularda farklı histolojik alt tiplere göre uygulanan birinci seri sistemik kemoterapi ile elde edilen yanıt oranlarını, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini belirleyebilmektir.

MATERYAL - METOD

Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğinde 01.01.2005-01.09.2010 tarihleri arasında takip edilen hastalardan dosyasına ulaşılabilen Evre IV Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri tanısı almış 62'si kadın toplam 300 hasta alınmıştır.

BULGULAR

Olguların 234'ü (%78) ilk seride 4 ve daha fazla kur kemoterapi alırken, 66'sı (%22) 3 ve daha az sayıda kemoterapi almıştır. Olguların birinci seri tedavide aldığı kemoterapiler tablo 1'de özetlenmiştir. İlk seri kemoterapi sonrası yapılan radyolojik değerlendirmede hastaların 82'si (%27,3) stabil, 136'sı (%45,3) progrese, 29'u kısmi yanıt, 2'si (%0,7) tam yanıt kabul edildi. 51 hastada (%17) radyolojik

kontrol sonrası değerlendirme yapılamadı. Hastaların 175'i bir seri, 116'sı iki seri, 8'i üç seri, 1'i 4 seri kemoterapi almıştı. İkinci seride olguların 99'u tek ajan kemoterapisi, 27'si kombine kemoterapi tedavisi aldı. 174 hastada ikinci seri kemoterapi verilmedi. Hastaların genel sağkalım süresi ortalama $13\text{ay} \pm 0.6$ (GA: 11.9-14.2) olarak saptanmıştır. Tüm hastalar için genel sağkalım süresi 1 numaralı grafikte izlenmektedir. Erkek ve kadınlar arasında genel sağkalım süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.097$) Histolojik alt tiplere göre ortalama sağkalım süreleri aşağıdaki grafikte görülmektedir. Skuamöz Hücreli karsinom için 14 ± 0.9 ay (GA:12.2-15.8), adenokarsinom için 12 ± 0.7 ay (GA:10.6-13.4), büyük hücreli karsinom için 10 ± 3.3 ay (GA:3.6-16.4), mikst tümörler için 11 ± 7 ay (GA:0-24) olarak saptanmıştır. (Grafik:1) Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre ortalama 5 ± 0.3 hafta (GA:4.5-5.5) olarak saptanmıştır. Tüm olgular için birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre 2 numaralı grafikte izlenmektedir. Birinci seri kemoterapi sonrası ortalama progresyona kadar geçen süre histolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde skuamöz hücreli karsinom için 4 ± 0.4 hafta (GA:3.1-4.9), adenokarsinom için 5 ± 0.5 hafta (GA:4.1-5.9), büyük hücreli karsinom için 7 ± 4.4 hafta (GA:0-15.6), mikst tümörler için 8 ± 0.9 hafta (6.3-9.7) olarak saptanmıştır. Birinci seri kemoterapi sonrası histopatolojik alt tiplere göre progresyona kadar geçen süre 3 numaralı grafikte görülmektedir. Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre histolojik alt tipler açısından değerlendirildiğinde farklı histolojik alt tipler arasında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı ($p=0.083$) Progresyona kadar geçen süre Cisplatin-Etoposid için 8.5 ± 3.8 hafta (GA:0.9-16), Cisplatin-Gemsitabin için 6.0 ± 0.5 hafta (GA:5.1-7.0), Cisplatin-Dosetaksel için 8.7 ± 1.3 hafta (GA:6.2-11.2), Carboplatin-Taksan için 5.8 ± 0.7 (GA:4.4-7.3), Cisplatin-Vinorelbine için 8.5 ± 1.9 (GA:5.9-7.8) olarak saptanmıştır. Tüm histopatolojik tipler açısından progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde birinci seride kullanılan ilaç grubu arasında sadece Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu ile Cisplatin-Gemsitabin kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur

($p=0.03$) Birinci seri kemoterapinin olgularımızın iki major grubu olan skuamöz ve adenokarsinom tiplerinde sağladığı progresyona kadar geçen süreler belirlendi. Skuamöz hücreli karsinomlarda birinci seride kullanılan 5 ana ilaç grubu arasında progresyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.067$) Adenokarsinom alt tipi için birinci seride kullanılan 5 ana ilaç grubu arasında progresyona kadar geçen süre açısından bakıldığında sadece Cisplatin-Dosetaksel ve Cisplatin-Gemsitabin kombinasyonu arasında Cisplatin – Dosetaksel lehine istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük saptanmıştır.

Tablo-1. İlk Seri Kemoterapi Uygulamaları

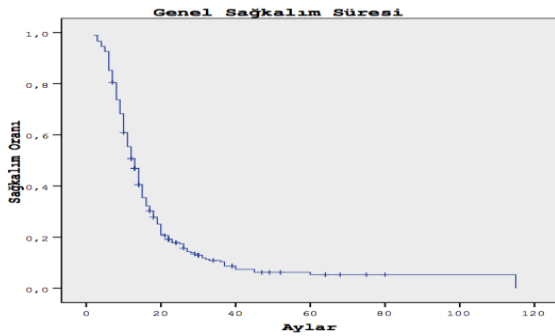
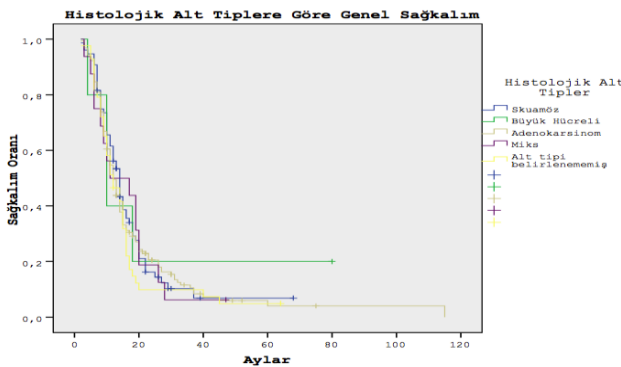
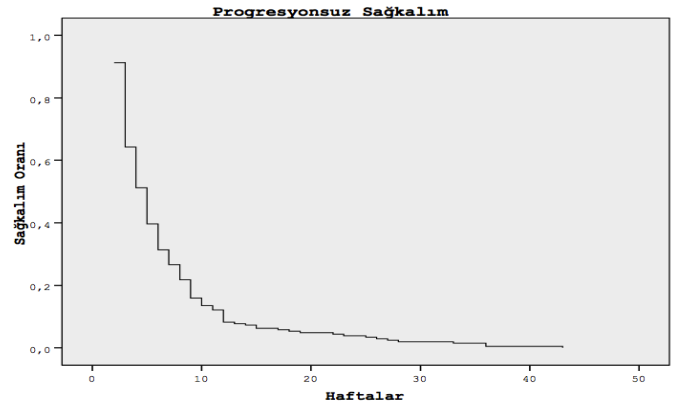
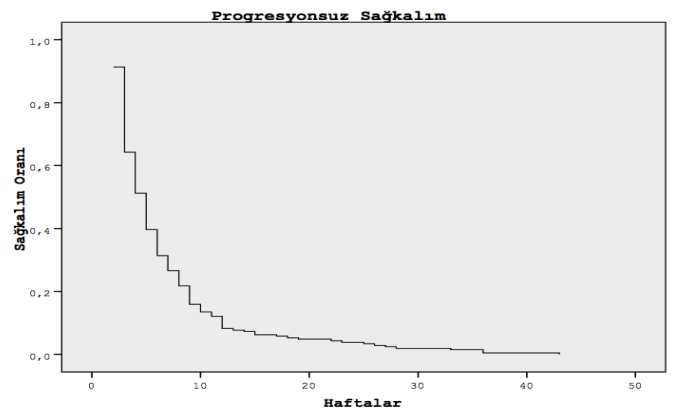
İlk seri kemoterapi tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cisplatin+Etoposid	15	5
Cisplatin+Gemsitabin	132	44
Cisplatin+Dosetaksel	60	20
Taksotere+Carboplatin	25	8,3
Cisplatin+Vinorelbine	18	6
Vinorelbine	12	4
Dosetaksel	8	2,7
Carboplatin+Gemsitabin	14	4,7
Carboplatin	1	,3
Paklitaksel+Carboplatin	12	4
Erlotinib	1	,3
Pemetrexed	1	,3
Gemsitabin	1	,3
Toplam	300	100

Tablo-2. İlk Seri Kemoterapi Sonrası Oluşan Radyolojik Yanıt

İlk kemoterapi sonrası oluşan radyolojik yanıt	Frekans (n)	Yüzde (%)
Stabil Hastalık	82	27,3
Progresyon	136	45,3
Değerlendirilemiyor	51	17
Kısmi Yanıt	29	9,7
Tam Yanıt	2	,7
Toplam	300	100

Tablo-3. İkinci Seride Kullanılan Kemoterapi

İkinci seride kullanılan kemoterapi	Sayı (n)	(%)
Almayan	174	58,0
Carboplatin	2	7
Vinorelbine	23	7,7
Karboplatin+Gemsitabin	3	1,0
Cisplatin+Gemzar	10	3,3
Gemsitabin	5	1,7
Cisplatin+Etoposide	3	1,0
Dosetaksel	53	17,7
Taksotere+Karboplatin	5	1,7
Carboplatin+Navelbine	1	,3
Taksotere+Cisplatin	3	1,0
Pemetrexed	5	1,7
Topotekan	1	3
Erlotinib	10	3,3
Cisplatin+Vinorelbin	1	3
Karboplatin+Paklitaksel	1	3
Toplam	300	100,0


Grafik 1: Tüm Olguların Genel Sağkalım Grafiği

Grafik 2: Histolojik Alt Tiplere Göre Genel Sağkalım

Grafik 3: Tüm Olguların Progresyonsuz Sağkalım Süreleri

Grafik 4: Histolojik Alt Tiplere Göre Progresyona Kadar Geçen Süre

TARTIŞMA

Metastatik KHDAK'de benzer etkinlikteki birinci seri kemoterapi kombinasyonunu belirlemede histolojik tip ayrımı yapılmaz iken son yıllarda yapılan çalışmalarda KHDAK tanısı almış olgularda histolojik alt tipin ve moleküler özelliklerinin bilinmesinin uygulanacak sistemik tedavinin seçilmesi ve prognoz açısından önemi olduğu saptanmıştır (5). EGFR ve ALK-EML4 mutasyonu gibi erlotinib, gefitinib ve crizotinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri için prediktif özelliği olan mutasyonların belirlenmesinin yanı sıra son yıllarda yapılan klinik faz III çalışmalarda platinin yanında kombine edilen ajanın histolojik alt tipin adenokarsinom veya skuamöz histolojide olmasına göre etkinlikte farklılık gösterebileceği saptanmıştır (6,7).

Scagliotti ve arkadaşlarının Cisplatin-gemsitabin ile Cisplatin-pemetrexed kombinasyonlarının karşılaştırıldığı

çalışmasında skuamöz hücre histolojili hastalarda Cisplatin-Gemcitabin (genel sağkalım 10.8'e karşın 10.4ay; $p=0.05$) skuamöz dışı histolojilerde ise Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu daha etkin bulunmuştur (genel sağkalım 11.8'e karşın 10.4 ay $p=0.005$) Bu farklılığın skuamöz hücreli akciğer kanserlerinde saptanan timidilat sentetaz enziminin aşırı ekspresyonunun pemetrexed duyarlılığını azaltmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (8, 9, 10).

Çalışmamızın amacı metastatik KHDAK olgularında birinci seride kullanılan kemoterapi rejimlerinin tüm olgularda ve farklı histolojik alt tiplerde etkinliğini değerlendirmektir. Çalışmamızda 2005 ve 2010 yılları arasındaki takip edilen KHDAK olgularının tedavi uygulamaları değerlendirilmiştir. Bu dönemde Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu ülkemizde geri ödeme kapsamında olmadığı için çalışmamızda bu kombinasyonun birinci seri tedavideki etkinliği değerlendirilememiştir. Birinci seri tedavide kullanılan ilaçlar 5 ana grup altında toplanarak istatistiksel değerlendirmeler yapılmıştır. Bu gruplar Cisplatin-Etoposid, Cisplatin-Gemcitabin, Cisplatin-Dosetaksel, Carboplatin-Taksan ve Cisplatin-Vinorelbin'dir.

Birçok farklı yayında skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomun en sık görülen tipler olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda incelenen hastalardaki en sık görülen histolojik tip adenokarsinom iken (%53), ikinci sırada skuamöz hücreli karsinom (%25.3) geliyordu. ECOG, JCOG9304, JBR 10, CALGB9633 çalışmalarında adenokarsinomlu vakalar çoğunluğu oluşturuyordu. ALPI, IALT, BLT, ANITA ve LACE çalışmalarında ise histolojik alt tip dağılımında skuamöz hücreli karsinom ilk sıradaydı (11,12). Ülkemizde diğer batı ülkelerindekinden farklı olarak halen skuamöz histolojili akciğer kanserlerine daha çok rastlanmaktadır. Adenokarsinomların sıklığı ise artmaktadır. Çalışmamızda adenokarsinom histolojisinin fazla saptanmasında adenokarsinomların daha erken metastatik hale gelmesi ve alt tipi belirlenemeyen grubun oranının (%14.3) yüksek olması rol oynamış olabilir. Çalışmamızda tüm olguların genel sağkalım süresi ortalama $13\text{ay} \pm 0.6$ (GA: 11.9-14.2) olarak saptanmıştır. Histolojik alt tipler ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde

genel sağkalım süreleri açısından farklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Birinci seride kullanılan tedavilerin etkisini metastatik hasta grubunda genel sağkalım sonuçları ile değerlendirmek çok sağlıklı değildir çünkü hastaların büyük bir oranı çok heterojen ikinci ve üçüncü seri tedaviler almıştır. Bu tedavilerin genel sağkalım sürelerini etkileyeceği göz önüne alınarak çalışmamızda tedavi etkinliği tedavi yanıtından progresyona kadar geçen süre hesaplanarak belirlenmiştir. Birinci seri kemoterapi sonrası progresyona kadar geçen süre ise tüm olgular için ortalama 5 ± 0.3 hafta (GA:4.5-5.5) olarak saptanmıştır. Tüm histopatolojik tipler açısından progresyona kadar geçen süreler değerlendirildiğinde birinci seride kullanılan beş temel ilaç grubu arasında birbirleri ile karşılaştırma yapıldığında Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu ile Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.029$) Progresyona kadar geçen süre Cisplatin-Gemcitabin için 6.0 ± 0.5 hafta (GA:5.1-7.0), Cisplatin-Dosetaksel için 8.7 ± 1.3 hafta (GA:6.2-11.2) olarak saptandı. Histolojik alt tiplere göre değerlendirme iki ana grubu oluşturan adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom alt grupları dışındaki diğer alt gruplara düşen olgu sayıları yeterli olmadığından sadece adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomlar için yapılabildi. Skuamöz hücreli kanserleri olan olgularda birinci seride kullanılan 5 ana kemoterapi kombinasyonu için progresyona geçen süre açısından istatistiksel olarak bir üstünlük saptanmadı. Adenokarsinom histolojili olgularda ise yine Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonunun Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonuna göre progresyona kadar geçen süre açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir üstünlük sağladığı saptandı ($p=0.049$). Tüm histolojik alt tiplerde saptanan aynı üstünlüğün adenokarsinom alt tipindeki etkisinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Çalışmamızda birinci seride en fazla kullanılan kombinasyonların Cisplatin-Gemcitabin (%44) ve Cisplatin-Dosetaksel (%20) kombinasyonları olduğu görülmektedir. Tedavi rejimlerinin etkinliğini gruplar arasında kıyaslarken sadece bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer gruplara düşen olgu sayılarının göreceli azlığı küçük farklılıkların istatistiksel anlamlılığı

ulařmamasına sebep olmuř olabilir. Çalıřmamızın retrospektif olması, her kemoterapi grubuna dűřen olgu sayısının eřit olmaması nedeniyle diđer kemoterapi grupları arasındaki olası farklılıkları deđerlendirmekte yetersiz kalmasına neden olmuř olabilir. Çalıřmamızda sonuç olarak birinci seride kullanılan kemoterapi kombinasyonları açısından Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonu progresyona kadar geçen sűre açısından Cisplatin-Gemcitabin kombinasyonuna gűre űstűn bulunmuřtur. Bu űstűnlűđűn űzellikle adenokarsinom alt tipindeki etkinliđinin fazla olmasından kaynaklandıđı dűřűnűlmektedir. Retrospektif dahi olsa 300 olguda merkezimin klinik tecrűbesini yansıtan bu sonuçlar KHKDAK'nin birinci seri tedavisinde adenokarsinom alt tipinde Cisplatin-Dosetaksel kombinasyonunun etkin olduđunu ve tolerabilitesi mutlaka gűz űnűnde bulundurularak tercih edilebileceđini dűřűndűrtmektedir. Gűnűműzde NCCN klavuzunun skuaműz dıřı histolojilerde birinci seride űnerdiđi Cisplatin-pemetrexed kombinasyonu çalıřmamızda deđerlendirilememiřtir (13,14).

REFERANSLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424.
2. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf 2019 version 4.
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Supplement 4): iv192-iv237.
4. U.S. Food and Drug Administration: FDA approves pembrolizumab in combination with chemotherapy for first-line treatment of metastatic squamous NSCLC. Available at www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm624659.htm. Accessed January 7, 2019.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-9
6. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group 2008. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:4617-4625
7. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin vs cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:2133-214)
8. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285-4291.
9. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551).
10. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V et al. Adjuvant Lung Protect Italy/European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Cooperative Group Investigators. Randomised Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Stage I,II, or IIIA Non-small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1453-61
11. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98
12. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin vs vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:3210-3218
13. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant Vinorelbine Plus Cisplatin Versus Observation in Patients With Completely Resected Stage IB-IIIA Non-small Cell Lung Cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A Randomised controlled trial. *Lancet* 2006;7:719-727.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Non-Small Cell Lung Cancer Version 3 2012 (www.nccn.com).

Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsing Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation: Single Center Experience

Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Nüks Multiple Myelom Hastalarında Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu: Tek Merkez Deneyimi

Mehmet Bakırtaş, Bahar Ucu Ulu, Semih Başcı, Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Jale Yıldız, Alparslan Merdin, DERYA ŞAHİN, Tahir Darçın, DİCLE İSKENDER, Merih Kızıl Çakar, MEHMET SINAN DAL, Fevzi Altıntaş

Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 14.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi:01.04.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.75769

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Yeni ajanlar döneminde tedavi edilen multipl myelom (MM) hastalarında, bu ajanlara hiç maruz kalmamış hastalarla karşılaştırıldığında nüksten itibaren genel sağkalımda (OS) iyileşme gözlenmiştir. Bununla birlikte, yeni ajanlar kullanılsa dahi bazı hastalarda zamanla direnç gelişir ve tekrarlayan nüksler yaşanmaya devam eder. Allojenik kök hücre nakli (AKHN), yüksek riskli sitogenetik özellik taşıyan ve otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrası erken dönemde nüks olan fit hastalar için potansiyel küratif seçenek oluşturur. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Aralık 2009-Aralık 2017 yılları arasında indüksiyon tedavisinde en az bir yeni ajan alan, OKHN sonrası nüks eden ve AKHN yapılan 9 hastanın verileri geriye dönük olarak analiz edildi. **BULGULAR:** Tüm hastalarda AKHN sırasında medyan yaş 42 (aralık 25-56 yaş), AKHN sonrası medyan takip süresi 31.5 ay idi. Tüm hastalarda nakil sonrası OS 27 ay ve progresyonsuz sağkalım (PFS) 15 ay bulundu. Fludarabin-busulfan verilen hastalarda medyan PFS 18 ay, OS 69 ay; siklofosfamid-total vücut ışınlaması (TBI) verilen hastalarda medyan PFS 4 ay, OS 6 ay saptandı. Transplant ilişkili mortalite (TRM) %11 olarak saptandı. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** Yüksek risk özellikleri taşıyan MM hastalarında kemoterapiye refrakter ya da OKHN sonrası relaps durumlarda AKHN tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Yeni tanı veya standart riskli relaps refrakter MM hastalarında standart yaklaşım olarak düşünülmemelidir.

Anahtar Kelimeler: Multiple Myeloma, allojenik kök hücre nakli, relaps.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the era of new agents, overall survival (OS) of multiple myeloma (MM) patients have improved compared to patients who had never received these agents. However, some patients develop resistance to new agents and relapse over time. Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) is a potential curative option for fit patients with high-risk cytogenetic features and in patients who relapse early after autologous stem cell transplantation (ASCT).

METHODS: The data of 9 MM patients who received at least one novel agent during induction treatment and underwent allo-SCT after relapse following ASCT between December 2009 and December 2017 were analyzed retrospectively.

RESULTS: The median age at the time of allo-SCT was 42 years (range 25-56 years) in all patients, and the median follow-up period was 31.5 months. Median OS after allo-SCT was 27 months and median progression free survival (PFS) was 15 months in all patients. Median PFS was 18 months and OS was 69 months in patients who received fludarabine-busulfan and median PFS was 4 months, OS was 6 months in patients who received cyclophosphamide-total body irradiation (TBI). Transplant-related mortality (TRM) was 11%.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Allo-SCT may be considered as a treatment option after relapse following ASCT in MM patients with high risk characteristics. Allo-SCT should not be considered in initial treatment or in relapse refractory MM patients with standard risk.

Keywords: Multiple Myeloma, Allogeneic stem cell transplantation, relapse

GİRİŞ

Nüks eden Multiple Myelom (MM) hastaları için tedavi seçeneklerine son 10 yılda çok sayıda yeni ajanlar katılmıştır. Lenalidomide,

pomalidomide, bortezomib, karfilzomib, daratumumab, elotuzumab, ixazomib ve panobinostat gibi ajanlar nüks refrakter MM tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Yeni ajanlarla tedavi edilen hastalar, bu ajanlara hiç

maruz kalmayan hastalarla karşılaştırıldığında nüksten itibaren genel sağkalımda iyileşme gözlenmiştir(OS) [1]. Bununla birlikte, yeni ajanlarla dahi bazı hastalarda zamanla direnç gelişir ve tekrarlayan nüksler yaşanmaya devam eder; bu nedenle uzun süreli hastalık kontrolü sağlanamaz. Allojenik kök hücre nakli (AKHN), yüksek riskli sitogenetik özellik taşıyan ve otolog kök hücre nakli (OKHN) sonrası erken dönemde nüks olan fit hastalar için potansiyel küratif seçenek oluşturur [2,3]. Bununla birlikte, destekleyici bakımdaki iyileşmelere rağmen, myeloablatif hazırlama rejimleri ile yapılan AKHN; organ toksisiteleri, graft-versus-host hastalığı (GVHH) ve enfeksiyonlara bağlı olarak % 20-44 oranında non-relaps mortaliteye (NRM) sahiptir [4,5]. Hazırlık rejimlerinin toksisitesini azaltmak ve donör lenfoid hücrelerin immünolojik etkisini (yani graft-versus-tümör etkisini) korumak için 1990'ların sonlarında azaltılmış yoğunluklu hazırlama rejimleri (RIC) uygulanmaya başlanmıştır [6]. Günümüzde, RIC ardından yapılan AKHN'nin en iyi sonuçları, yeni tanı konmuş MM hastalarında OKHN ile tümör yükünün azaltılmasının ardından yapılan nakillerde bildirilmiştir. Tek başına OKHN ile OKHN ardından RIC ile yapılan AKHN karşılaştıran randomize çalışmaların bazıları AKHN yapılan hastalarda daha üstün PFS ve OS göstermiştir [7,8]. AKHN, MM tedavisinde halen standart yaklaşım değildir, transplant ilişkili mortalite oranlarının yüksek olması nedeni kullanımı sınırlıdır ve sadece yüksek risk özellikleri taşıyan dirençli ve nüks MM hastaları için deneysel tedavi durumundadır. Literatürdeki MM hastalarında AKHN ile ilgili çalışmalarda hastaların çoğu konvansiyonel kemoterapilerle tedavi edilmiştir. Yeni ajanlarla tedavi edilen MM hastalarında AKHN ile ilgili çalışma sayısı azdır. Yeni ajanlar döneminde ve gelişen destek tedavisi ışığında yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle çalışmamızda merkezimizde yeni ajanlar döneminde AKHN yapılan ve indüksiyon tedavisinde en az bir yeni ajan alan MM hastalarının verilerinin incelenmesi hedeflendi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Aralık 2009-Aralık 2017 yılları arasında indüksiyon tedavisinde en az bir yeni ajan alan, OKHN sonrası nüks eden ve AKHN yapılan 9

hastanın verileri geriye dönük olarak analiz edildi.

Hastalık yanıtı; klinik muayene, kan ve 24 saatlik idrar tetkikleri, kemik iliği biyopsi analizi, pozitron emisyon tomografi (PET-BT) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirildi. Hastalarda karyotip analizi ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile t(14; 16), t(11; 14), t(4; 14), delesyon 17p13, delesyon 13q14 çalışıldı. t(4;14), t(14;16) ve/veya del 17p varlığı yüksek riskli genetik olarak kabul edildi [9]. Yanıt, MM için uluslararası cevap kriterlerine göre değerlendirildi [10].

Altı hastada hazırlama rejimi olarak fludarabine (30mg/m², D-10 ve D-5 arası toplam 6 gün), busulfan (2 ardışık gün boyunca 6 saate bir 0.8 mg/kg ; toplam 3.2 mg/kg/gün) ve tavşan ATG (2.5 mg/kg/gün) kullanılırken 3 hastada hazırlama rejimi olarak siklofosfamid (D-6, D-5, D+3, D+4. günlerde 50 mg/kg/gün), total vücut ışınlaması (TBI) (D-3, D-2, D-1. günlerde 2x1 Gray/gün; toplam 6 Gray) kullanıldı. GVHH profilaksisi, hastaların tümünde siklosporin ile yapıldı. Akut GVHH şiddeti, Uluslararası Kemik İliği Nakil Kayıtları (IBMTR) derecelendirme sistemine göre derecelendirildi. Kronik GVHH, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 2015 konsensüs kriterlerine göre derecelendirildi [11,12].

Engraftman tanımı; nötrofil için ardışık 3 gün boyunca desteksiz mutlak nötrofil sayısının (ANS) > 500/mm³ veya 1000/mm³ olduğu ilk gün, trombosit için ise ardışık 3 gün boyunca desteksiz trombositlerin > 20000/mm³ olduğu veya 50000/mm³ olduğu ilk gün olarak tanımlandı. OS, AKHN tarihinden ölüm ya da hayatta olanlar için son gözleme kadar geçen süre olarak tanımlandı. PFS ise AKHN tarihinden nüks, progresyon, ölüm veya son gözleme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Non relaps mortalite (NRM), MM ile ilişkili olmayan tüm nedenlerden dolayı ölüm olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz için IBM SPSS Statistics (versiyon 21) paket programı kullanıldı. Verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve grafikler) ve analitik yöntemlerle (Shapiro-Wilk testi) incelendi. Kategorik veriler oran olarak, sayısal veriler medyan ve ortalama ± standart sapma olarak belirtildi. PFS ve OS için Kaplan Meier sağkalım analizi ve

sağkalımı etkileyen faktörleri incelemek için log-rank testleri kullanıldı. P değerinin $\leq 0,05$ olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Merkezimizde OKHN sonrası nüks eden ve AKHN yapılan 9 hastanın altısı erkek, üçü kadındı. Tüm hastalarda AKHN sırasında medyan yaş 42 (aralık 25-56 yaş), erkek hastalarda medyan yaş 44 (aralık 25-56 yaş), kadın hastalarda medyan yaş 42 (aralık 31-51 yaş) idi. Hastaların demografik özellikleri, MM alt grupları ve tanı anındaki evreleri Tablo 1'de verilmiştir. AKHN sonrası medyan takip süresi 31.5 ay idi (aralık 5-61 ay). İlk tanı ile AKHN arasındaki medyan süre 17 ay idi (aralık 9-56 ay). Hastaların üçüne tam yanıt (TR), bir tanesine çok iyi kısmi yanıt (VGPR), ikisine kısmi yanıt (PR), üçüne ise aktif hastalık ile AKHN yapıldı. Tüm hastalarda nakil sonrası OS 27 ay ve PFS 15 ay bulundu (Şekil 1). Hastaların hepsine tam uyumlu kardeş vericilerinden kök hücre kaynağı olarak periferik kan kullanılarak nakil yapıldı. Medyan engraftman süreleri nötrofil ve trombosit için sırasıyla 16 ve 13 gün olarak saptandı. Hazırlık rejimi olarak Cy-TBI alanlarda medyan nötrofil ve trombosit engraftman süreleri sırasıyla 15 gün ve 13 gün iken; hazırlık rejimi olarak Flu-Bu-ATG alanlarda sırasıyla 16 gün ve 13 gün olarak saptandı. Nakil sonrası median PFS ve OS hazırlık rejimi olarak Cy-TBI verilen grupta sırasıyla 4 ay ve 6 ay iken; hazırlık rejimi olarak Flu-Bu-ATG verilen grupta sırasıyla 18 ay ve 69 aydı. Flu-Bu-ATG alan hastaların birisinde Grade 2 akut karaciğer GVHH, birisinde ise grade 2 akut cilt GVHH gelişirken kronik GVHH görülmedi. Cy-TBI alan hastaların hiçbirinde akut ya da kronik GVHH görülmedi. Tüm hastalardan sadece 1 tanesinde tanı anında FISH ile bakılan 17p13 delesyonu vardı, diğer hastalarda ise karyotip incelemesinde anomali ya da FISH ile bakılan t (14; 16), t (11; 14), t (4; 14), delesyon 17p13, delesyon 13q14'de pozitiflik saptanmadı. TRM %11 olarak saptandı.

Tablo 1: Hastaların Özellikleri

NAKİL YAŞI	CİNSİYET	MM SUBTİP	EVRE
38	Erkek	Kappa Hafif	DS-2A

		Zincir	
37	Erkek	IgA Kappa	DS-3A
51	Erkek	IgG Lambda	DS-3A
25	Erkek	Kappa Hafif Zincir	DS:3A
51	Kadın	IgG Lambda	DS-3A; ISS:3
42	Kadın	IgA Kappa	DS-3A; ISS-2; R-ISS-2
31	Kadın	Lambda Hafif Zincir	DS-3A; ISS-1
50	Erkek	IgG Kappa	DS-3A; ISS-3
56	Erkek	IgG Kappa	DS-3; ISS-1; R-ISS-2

DS: Durie Salmon; ISS: Uluslararası Evreleme Sistemi

TARTIŞMA

Özellikle OKHN sonrası nüks/refrakter olan MM hastalarında AKHN uzun yıllardır kullanılan bir tedavi seçeneği olmuştur [13-15]. Ancak yüksek TRM ve GVHH oranları nedeniyle AKHN, MM tedavisinde yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Çalışmalarda AKHN, OKHN'ne kıyasla daha yüksek moleküler yanıt, daha uzun süreli hastalık kontrolü ve daha yüksek TRM'ye rağmen graft versus myeloma etkisi ile ilişkili bulunmuştur. RIC ve non myeloablative hazırlama rejimlerinin kullanılması, destek tedavilerindeki iyileşmelerle AKHN nüks refrakter MM hastalarında potansiyel küratif bir tedavi seçeneği olmuştur. Uluslararası Myeloma Çalışma Grubuna (IMWG) göre yüksek risk özellikleri gösteren yeni tanı MM hastalarında konvansiyonel tedavilerle beklenen 4 yıllık OS %33'tür [16]. Yüksek sitogenetik riske sahip MM hastaları ile standart risk sitogenetik özelliklere sahip hastaların AKHN sonrası benzer OS ve PFS'ye sahip olmaları AKHN'nin yüksek risk sitogenetik özelliklerin prognoz üzerine olan olumsuz etkisini kısırdığını düşündürmektedir.

Kroger ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada OKHN sonrası AKHN yapılan hastalarda del(17p)/t(4;14) olan ve olmayanların sonuçları karşılaştırıldığında benzer remisyon oranı ve benzer OS, PFS

süreleri saptanmıştır[17]. Bizim çalışmamızda sadece bir hasta yüksek riskli genetik özelliklere sahipti ve bu hasta TRM nedeni kaybedildi.

Yin ve arkadaşlarının yaptığı analizde 100 günlük TRM %12 saptanmıştır [18]. Bu oran bizim çalışmamızda bulunan 100 günlük TRM %11 ile benzerdir. TRM'nin yüksek olmasının nedeni çalışmada yer alan hastaların daha önce çok sayıda kemoterapi dizesi almış olan ve daha önce OKHN olan dirençli hastalar olması olabilir.

Yin ve arkadaşlarının yaptığı analizde akut GVHH'nin daha kısa OS ve PFS süreleri ile ilişkili olduğu, hafif kronik GVHH'nin ise graft versus myeloma etkisi nedeni OS'ı uzatabildiği saptanmıştır [19, 20, 21]. Kroger ve arkadaşları ATG'nin akut GVHH riskini azalttığını [22] saptasa da, bizim çalışmamızda bu durumun aksine Flu-Bu-ATG hazırlama rejimi ile AKHN olan hastalarda GVHH görülürken, Cy-TBI alanlarda GVHH saptanmadı. Yin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKHN öncesi yanıt derinliği daha uzun süreli OS ve PFS için bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur [18]. Bizim çalışmamızda AKHN öncesi tam yanıt olanlarda daha uzun OS saptanırken PFS benzer bulundu. Bu da kurtarma tedavilerine rağmen kemosensitif yanıt alınamaması halinde bu hastalarda da aktif hastalık ile AKHN'nin tercih edilebileceğini düşündürmektedir.

Fabre ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada 50 yaş üzeri hastalarda daha kısa OS ile ilişki bulunmuştur [23]. Bizim çalışmamızda 4 hasta 50 yaş ve üzeri idi ve bunlarda medyan OS 24 ay idi, 3 hasta ise 50 yaş altında idi ve bunlarda medyan OS 30 ay saptandı.

Kroger ve arkadaşlarının [24] yaptığı çalışmada kadın donör kullanılması daha az relaps ve progresyon oranı ile ilişkili bulunurken, bizim çalışmamızda kadın ve erkek donörlerden yapılan nakillerde OS ve PFS farkı saptanmadı.

SONUÇ

AKHN, yeni tanı veya standart riskli relaps refrakter MM hastalarında standart tedavi yaklaşımı olarak düşünülmemelidir. Yüksek TRM oranları nedeni sadece yüksek risk sitogenetik özellikleri taşıyan MM hastalarında

kemoterapiye ve yeni ajanların dahil olduğu tedavi seçeneklerine refrakter ya da nüks durumlarda AKHN tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

REFERANSLAR

1. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111:2516-2520.
2. Martinelli G, Terragna C, Zamagni E, et al. Molecular remission after allogeneic or autologous transplantation of hematopoietic cells for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2000;18: 2273-2281.
3. Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, et al. for the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapsefree survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003;102: 1927-1929.
4. Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al. Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1996;88:4711-4718.
5. Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al. for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol*. 2001;113:209-216.
6. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al., Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood*. 2003;102:3447-3454.
7. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*. 2007;356:1110-1120.
8. Gahrton G, Bjorkstrand B, Iacobelli S, et al. on behalf of the Chronic Leukemia Working Party. Long-term follow-up of upfront tandem autologous-RIC (reduced intensity conditioning) allogeneic transplantation versus autologous transplantation (NMAM2000) in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:85a.
9. Nijhof I, Donk N, Zweegman S, Lokhorst H. Current and New Therapeutic Strategies for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: An Update. *Drugs* (2018) 78:19-37
10. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. for the International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467-1473.
11. Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-

- versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol* 1997; 97:855.
12. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2005;11(12):945–56.
 13. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957;257(11):491–6.
 14. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, Hilton J, Munshi N, Barlogie B. Graftversus-myeloma effect: proof of principle. *Blood.* 1996;87(3):1196–8.
 15. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. European Group for Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325(18):1267–73.
 16. Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, , et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project. *Leukemia.* 2013;27(3):711–7.
 17. Kroger N, Badbaran A, Zabelina T, et al. Impact of high-risk cytogenetics and achievement of molecular remission on long-term freedom from disease after autologous-allogeneic tandem transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(3):398–404
 18. Yin X , Tang L , Fan F , Jiang Q , Sun C, Hu Y. Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017. *Cancer Cell Int* (2018) 18:62
 19. Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, et al. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual wellbeing after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):599–608.
 20. Clavert A, Peric Z, Brissot E, Malard F, Guillaume T, Delaunay J, Dubruille V, Le Gouill S, Mahe B, Gastinne T, et al. Late complications and quality of life after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(1):140–6.
 21. Garcia CM, Mumby PB, Thilges S, Stif PJ. Comparison of early quality of life outcomes in autologous and allogeneic transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(12):1577–82.
 22. Kroger N, Einsele H, Derigs G, Wandt H, Krull A, Zander A. Long-term follow-up of an intensified myeloablative conditioning regimen with in vivo T cell depletion followed by allografting in patients with advanced multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(6):861–4
 23. Fabre C, Koscielny S, Mohty M, et al. Younger donor's age and upfront tandem are two independent prognostic factors for survival in multiple myeloma patients treated by tandem autologous-allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire (SFGM-TC). *Haematologica.* 2012;97(4):482–90
 24. Kröger N, Perez-Simon JA, Myint H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004; 10:698–708.

Stem Cell Transplantation and Medical Tourism at Ankara Oncology Training and Research Hospital

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Kök Hücre Nakli ve Medikal Turizm

Derya Şahin¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Semih Başcı¹, Bahar Uncu Ulu¹, Tahir Darçın¹, Mehmet Bakırtaş¹, Jale Yıldız¹, Alparslan Merdin¹, DİCLE İSKENDER¹, Merih Kızıl Çakar¹, MEHMET SINAN DAL¹, Fevzi Altuntaş²

¹Hematoloji ve Kemik İliği Nakli Merkezi, Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi:15.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.27167

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Medikal turist tanımı çeşitli tıbbi tedavi türlerini almak için uluslararası sınırlar arasında seyahat etmeyi seçen demektir. Hizmetin kalitesi ve kullanılabilirliği, tıp turizmi davranışının yanı sıra ekonomik ve kültürel faktörleri de etkiler. Birçok ülke, medikal turizm tarafından sağlanan fırsatlardan yararlanmanın yollarını araştırmaya başladı. Ülkemizde sağlık turizmi hastaları genellikle özel hastanelerde tedavi edilmektedir. Sağlık turizmi hastalarının devlet hastanelerinde kabulü, ülke ekonomisine katkıda bulunacaktır. Bu çalışmanın amacı, hastanemiz hematoloji kliniğinin kemik iliği naklinde sağlık turizmi potansiyeline dikkat çekmek.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ankara Onkoloji Hastanesi'nde 2009-2019 yılları arasında sağlık turizmi ve iki taraflı anlaşma kapsamında yapılan kemik iliği nakillerinin sayısal analizi yapıldı.

BULGULAR: Geçtiğimiz on yılda merkezimizde 33 hastada otolog transplantasyon, 37 hastada allojeneik kemik iliği transplantasyonu yapıldı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Tecrübeli kemik iliği nakil merkezlerinde sağlık turizmi, yakındaki coğrafyadaki ülkelerden hastaları çekerek ülke ekonomisine katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler: Medikal turizm, kök hücre nakli, ulusal ekonomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Medical tourists select to travel across international borders to receive various kinds of medical treatment. The quality and availability of the service also affects the behavior of medical tourism, as well as economic and cultural factors. Many countries started to investigate the ways to benefit from the opportunities provided by the medical tourism. In our country, health tourism patients are generally treated in private hospitals. The acceptance of health tourism patients in public hospitals will contribute to the national economy. The aim of this study is to draw attention to the health tourism potential of bone marrow transplantation of our hematology clinic.

METHODS: Quantitative analysis of bone marrow transplants performed in Ankara Oncology Hospital between 2009-2019 under the scope of health tourism and bilateral agreement was performed.

RESULTS: In the last decade, 33 patients underwent autologous transplantation and 37 patients underwent allogeneic bone marrow transplantation in our clinic.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Health tourism in experienced bone marrow transplant centers can contribute to the country's economy by attracting patients from countries in the nearby geography.

Keywords: Medical tourism, stem cell transplant, national economy

INTRODUCTION

Medical tourism can be defined as the process of traveling outside the country of residence for the purpose of receiving medical care. Originally, the term referred to the travel of patients from less-developed countries to

developed nations in pursuit of the treatments not available in their homeland (1). The main factors leading people in medical tourism are various such as high treatment costs, long waiting queue for treatment or lack of insurance in their own country (2). The Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT), formerly known as bone marrow

transplantation, is a general term for various procedures in which the patient is treated with infusion of hematopoietic progenitor cells following chemotherapy and / or radiation therapy. HSCT can be typed according to the hematopoietic cell donor, the source of hematopoietic progenitor cells and the preparation regimen. Autologous HSCT is a type of hematopoietic progenitor cells collected from the patient prior to administration of high-dose chemotherapy to treat an underlying malignancy. Allogeneic HSCT refers to the use of hematopoietic progenitor cells collected from a healthy donor. The source of hematopoietic progenitor cells is usually peripheral blood and also can be obtained by cord blood or bone marrow harvest. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital is one of Turkey's most important stem cell transplant centers. In the last decade, nearly a thousand stem cell transplants were performed. Medical tourism experiences in the stem cell transplant unit of Ankara Oncology Training and Research Hospital will be discussed in this article.

MATERIAL and METHODS

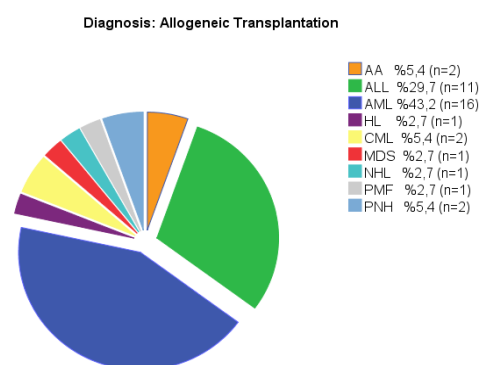
A total of 830 hematopoietic transplant patients at Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital between December 2009 and December 2018 were retrospectively analyzed. 498 (%60) were autologous transplants and 332 (%40) were allogeneic transplants. Indications of transplants within autologous transplants and allogeneic transplants in local and health tourism patients were investigated.

IBM SPSS Statistics (version 21) was used for statistical analysis and graphics. Descriptive statistics were used to summarize the data. Categorical data were expressed as a ratio, and numerical data were expressed as median and mean $\pm$ standard deviation. Overall survival was evaluated by Kaplan-Meier test, and the difference between groups was evaluated by log-rank test. $P < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

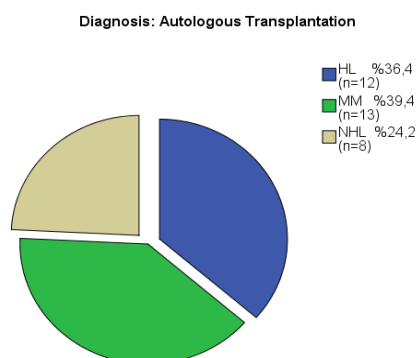
Since 2010, foreign patients are treated in our hospital and stem cell transplantations are

performed. These patients are mostly from the Balkan countries, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Azerbaijan and some African countries. A total of 37 allogeneic and 34 autologous stem cell transplants were performed in our hospital within the scope of medical tourism. The highest rate of allogeneic HSCT among medical tourism patients belongs to those diagnosed with acute myeloblastic leukemia (AML) (43.2%) and acute lymphoblastic leukemia ALL (29.7%) (figure 1). Four of the 38 allogeneic transplant patients were lost in the post-transplant period, two of whom were diagnosed with severe aplastic anemia, two with high-risk AML. Main indications for autologous transplantation were multiple myeloma (39.4%), hodgkin lymphoma (36.4%), and non-hodgkin lymphoma (24.2%)(figure2). In our center, 37 of 369 allogeneic transplants and 33 of 531 autologous transplant were carried out within the scope of medical tourism (figure 3). The overall survival was 80.6 ± 2.6 in Turkish citizens and 67.6 ± 10.7 in health tourism patients with autologous HSCT(table 1). The overall survival was 63.68 ± 3.29 in Turkish citizens and 43.11 ± 4.55 in health tourism patients with allogeneic HSCT(table 2). There was no significant difference between the survival rates of health tourism patients and Turkish citizens in both autologous HSCT($p:0.73$) and allgenic HSCT($p:0.07$).



AA: aplastic anemia, ALL: acute lymphoblastic lymphoma, AML: acute myeloid leukemia, HL: hodgkin lymphoma, CML: chronic myeloid leukemia, MDS: myelodysplastic sendrom, NHL: non-hodgkin lymphoma, PMF: primary myelofibrosis, PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Figure 1: Indications of Allogeneic Transplants for Medical Tourism Patients



HL: hodgkin lenfoma, NHL: non-hodgkin lenfoma, MM: multipl myeloma

Figure 2: Indications of Autologous Transplants for Medical Tourism Patients

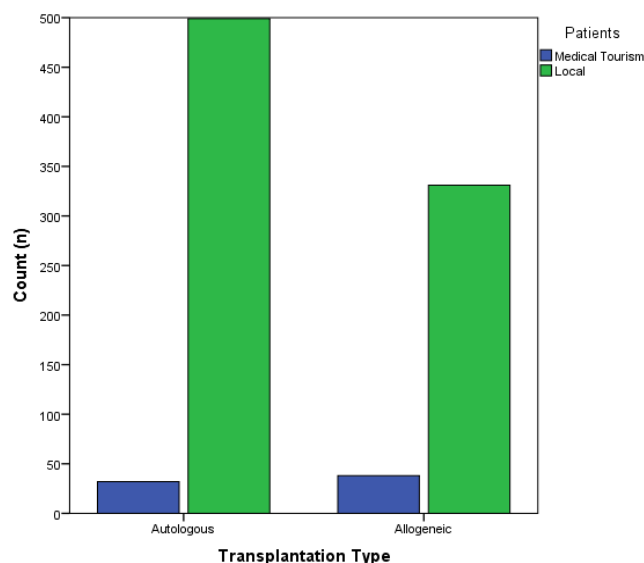


Figure 3: Autologus Transplants: Medical Tourism Patients (n):33, Local patients (n): =498 Allogeneic Transplants: Medical Tourism Patients (n):37, Local patients (n): =332

Table 1: Overall Survival for Turkish citizens vs Health tourism patients with Autologous BMT

Patients	Overall survival	P value
Turkish citizens	80,6±2,6	0,73
Health Tourism patients	67,6±10,7	

Table 2: Overall Survival for Turkish citizens vs Health tourism patients with Allogeneic BMT

Patients	Overall survival	P value
Turkish citizens	63,68±3.29	0,07
Health Tourism patients	43.11±4.55	

CONCLUSION

In Turkey, medical tourism has rapidly developed in the last decade (3-5). Forty-nine health care institutions have been accredited by the Joint Commission International (JCI) in Turkey (6). According to data reported by the Ministry of Health of Turkey, medical tourism ranks 14th in the Index (7,8). The most preferred cities were Antalya and Istanbul. Private hospitals were preferred by 91% of medical tourists, where as government hospitals and university hospitals only received 9% of the medical tourists. Most of the medical tourists were from Libya, Germany, and Iraq. The Turkish Ministry of Health has made mutual agreements on health with countries including Sudan, Afghanistan, Yemen, Albania, Azerbaijan, and Bahrain (9).

Private health insurance is not widespread in Turkey, a health insurance system covering all areas of cancer treatment is available to the citizens. The treatment of cancer is quite expensive. In recent years, training and research hospitals have been expropriated under the name of Health Sciences University and their staff has been strengthened academically. The old state hospital buildings are replaced by city hospitals equipped with the latest technology and high patient comfort. Generally, medical tourism patients prefer private patient care centers because they are more comfortable. With the advantage of widespread city hospitals, more medical tourism patients could be treated in public hospitals. In addition, treatment of medical tourism patients in public hospitals will contribute to the national economy.

REFERENCES

1. Ramirez de Arellano AB. Patients with out borders: the emergence of medical tourism. *Int J Health Serv.* 2007;37(1):193-198. doi:10.2190/4857-468g-2325-47uu.
2. 10. Morciano C, Laricchiuta P, Taruscio D, Schunemann H. European Reference Networks and Guideline Development and Use: Challenges and Opportunities. *Public Health Genomics.* 2015;18(5):318-320. doi:10.1159/000435852.
3. De Neve JW, Dave R, Gurel M, Subramanian SV. International patients in a Turkish hospital: a quantitative study on cross-border health care at the intersection of Eastern Europe, Asia and the Middle East. *World Hosp Health Serv.* 2012;48(1):5-7.
4. Ucak H. The relationship between the growth in the health sector and in bound health tourism: the case of Turkey. *Springer plus.* 2016;5(1):1685. doi:10.1186/s40064-016-3341-8.
5. Ozan-Rafferty ME, Johnson JA, Shah GH, Kursun A. In the words of the medical tourist: an analysis of Internet narratives by health travelers to Turkey. *J Med Internet Res.* 2014;16(2):e43. doi:10.2196/jmir.2694.
6. Wood head A. Scoping medical tourism and international hospital accreditation growth. *Int J Health Care Qual Assur.* 2013;26(8):688- 702. doi:10.1108/ijhcqa-10-2011-0060.
7. Fetscherin M, Stephano RM. The medical tourism index: Scale development and validation. *Tour Manag.* 2016;52:539-556. doi:10.1016/j.tourman.2015.08.010.
8. Republic of Turkey, Ministry of Health, Directorate general of Health Services, Department of health tourism. Evaluation Report on Medical Tourism in Turkey. Ankara: Ministry of Health; 2013.
9. Lunt N, Horsefall D, Hanefeld J. Handbook on Medical Tourism and Patient Mobility. Northampton, MA: Edward Elgar Publishing Ltd; 2015. doi:10.4337/9781783471195.

Neuroendocrine breast tumors: our experiences and a review of the literature

Nöroendokrin meme kanseri vakalarımız ve literatürün gözden geçirilmesi

Ezgi Altınsoy¹, Serdar Culcu², Ferit Aydın²

¹Manisa Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

²SBU Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 16.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi:16.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.02360

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri dünyada en sık görülen ikinci kanser türüdür. Meme kanserinin en sık görülen tipi invaziv duktal karsinomdur. Memenin nöroendokrin differansiasyon gösteren tümörleri ise daha nadir görülür ve 2003'ten itibaren Dünya Sağlık Örgütü nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserlerini sınıflamaya sokmuştur. Farklı serilerde farklı oranlar bildirilmiştir. Bu yazımızda kliniğimizde son 4 yıl içerisinde nöroendokrin meme kanseri tanısı alan 21 hastamızı sunduk.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2015-2019 yılları arasındaki 4 yıllık sürede nöroendokrin differansiasyon gösteren meme kanseri tanısı alıp, opere edilen 21 hasta değerlendirildi.

BULGULAR: Kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında 1015 hastaya meme kanseri tanısı kondu ve bunların 21'i nöroendokrin meme kanseri tanısı aldı (%2.07).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Nöroendokrin meme tümörleri, sıklığı konusunda bir konsensus oluşmamış olsa da 2003'ten itibaren Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına girmiş bir meme kanseri türüdür. Onkolojideki son gelişmeler ve hedefe yönelik tedavi planları, tümör hücrelerinin moleküler biyolojilerinin çok önemli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: nöroendokrin tümör, meme kanseri, karsinoid tümör

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is the second most common cancer type in the world. The most frequent type of breast cancer is invasive ductal carcinoma. However neuroendocrine tumors of the breast are uncommon and World Health Organization(WHO) defined and classified neuroendocrine differentiated breast tumors as a different type in 2003. There are different frequency rates in literature. In this study we reported 21 patients who had been diagnosed with neuroendocrin breast cancer in our clinic between 2016 and 2019.

METHODS: In this study we reported 21 patients who had been diagnosed and operated with neuroendocrine differentiated breast cancer between 2015 and 2019 in Dr Abdurrahman Yurtaslan Training and Research Hospital.

RESULTS: 1015 patients had been diagnosed with breast cancer between 2016 and 2019 in our clinic and 21 of them(2.07%) were neuroendocrine differentiated breast cancer.

DISCUSSION AND CONCLUSION: However there is not a consensus about its frequency neuroendocrine breast tumors are defined and classified by who in 2003 as a different type of breast tumor. The recent progress in technology and targeted therapies shows us the importance of defining the molecular biology of the tumor cells.

Keywords: neuroendocrin tumor, breast cancer, carcinoid tumor

GİRİŞ

Meme kanseri dünyada akciğer kanserinden sonra en sık görülen kanser türüdür. Çok sayıda patolojik varyantı bulunmaktadır. %80 oranında invaziv duktal karsinom görülür. Ancak daha nadir de olsa memede görülen

başka bir invaziv karsinom türü de memenin nöroendokrin tümörüdür.

Diğer solid tümörlerin aksine nöroendokrin tümörler birçok doku ve organdan kaynaklanabilir. Viseral organlardan, genelde de akciğer ya da gastrointestinal sistemden kaynaklanır ve uzak metastaz sık görülür. Genelde yüksek gradeli küçük hücreli

karsinomlardır. Bazıları fonksiyonel olup sekresyon yapar ve çeşitli klinik tablolara neden olabilir.

Memenin nöroendokrin tümörü ise ilk kez 1963'te Feyrter ve Hartmann tarafından tarif edilmiştir (1). 1977'de Cubilla ve Woodruff ilk vaka serisini sunmuş ve nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserleri memenin primer karsinomları olarak tanımlamıştır (2). Nöroendokrin meme tümörleri genelde müsinöz karsinom ve solid papiller karsinomun hiperselüler varyantlarıdır (3). Memenin nöroendokrin tümöründe tanı genel olarak kanser hücresinde mikroskopik olarak nöroendokrin mimarinin saptanması ve kromogranin A, sinaptofizin gibi nöroendokrin markerlerin pozitif olması ile konur. Nöron spesifik enolaz ve CD56 da bakılabilir ama ilk ikisi kadar sensitif ve spesifik değildir (4). 2003 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü meme kanseri sınıflamasında tanının nöroendokrin belirteçlerin %50'den fazla olması ile konulacağı belirtilmiştir, 2012 yılındaki versiyonda ise bu alt limit kaldırılmış ve nöroendokrin belirteçlerin varlığının yeterli olduğu belirtilmiştir. Yine 2012 sınıflamasına göre 3 tipi vardır: 1) İyi diferansiye (Karsinoid benzeri) nöroendokrin tümör 2) Kötü diferansiye/küçük hücreli nöroendokrin tümör 3) Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren invaziv meme karsinomu (5). Klinik ve radyolojik olarak invaziv duktal karsinomdan ayırt edilemezler. Diğer meme neoplazmları gibi memede ele gelen sertlik en sık bulgudur (4). Genelde postmenapozal dönemde 6. ve 7. dekalarda görülür. Sıklıkla kadınlarda görülmekle beraber erkeklerde de görüldüğüne dair az sayıda vaka bildirilmiştir (6,7,8). Çok az sayıdaki vakada ACTH, norepinefrin ya da kalsitonin gibi hormonların sekresyonu ve buna bağlı bulgular görülmüştür (5).

Bu yazıda amacımız kliniğimizde tanı koyduğumuz nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserli 21 hastamızı sunmak ve bulgularımızı literatürdeki verilerle karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve Yöntem

Bu çalışmada Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2019 yılları arasındaki 4 yıllık sürede nöroendokrin meme kanseri tanısı konup, opere edilen 21 hasta ele alındı ve hasta

yaşı, cinsiyeti; tümör boyu, evresi, mikroskopik ve immunhistokimyasal özellikleri, yapılan operasyon ve sağkalım açısından incelendi. Daha sonra elde edilen bulgular literatür ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde 2016-2019 yılları arasında 1015 hastaya meme kanseri tanısı kondu ve bunların 21'i nöroendokrin meme kanseri tanısı aldı (%2.07). Nöroendokrin meme tümörü tanısı alan hastaların tamamı kadındı ve ortalama yaş 64.3'tü (40-81). 21 hastadan biri neoadjuvan tedavi alırken diğer hastalar neoadjuvan tedavi gerekmesizin opere edildiler. 9 hastaya modifiye radikal mastektomi, 6 hastaya meme koruyucu cerrahi ve sentinel lenf nodu biyopsisi ve 6 hastaya basit mastektomi ve sentinel lenf nodu biyopsisi yapıldı. Meme koruyucu cerrahi yapılan hastaların hiçbirinde sentinel nodda metastaz saptanmadığı için bu hastalara aksiller diseksiyon yapılmadı. 21 hastanın 6'sında bir ya da daha çok lenf nodunda (1-33) metastaz saptandı (%28.6). Ortalama tümör boyutu 3.66 cm idi (1.2-7.5). Hastaların 5'inde müsinöz, birinde de solid papiller varyant saptandı. Östrojen reseptörü (ER) hastaların tamamında pozitif (%100) ve progesteron reseptörü (PR) 21 hastanın 19'unda pozitif (%90.5). Hastaların tamamında sinaptofizin pozitif (%100) ve 21 hastanın 8'inde kromogranin pozitif olarak saptandı (%38). Hastaların 11'i grade 2 (%52.4), 10'u grade 3'tü (%47.6). C-erbB2 skoru 16 hastada 0 (%76.2), bir hastada 1 (%4.8), iki hastada 2 (%9.5), iki hastada da 3'tü (%9.5). Hastaların ortalama takip süreleri 19.1 aydı (4-47 ay). Bu takip süresi içerisinde 19 hasta hastalısız takip edilirken 2 hastadan biri sonradan gelişen metastatik pankreas adenokarsinomu nedeniyle, diğeri ise malignite dışında bir hastalık nedeniyle kaybedildi. Pankreas adenokarsinomu nedeniyle kaybedilen hasta meme kanseri operasyonu sonrası en çok sayıda lenf metastazı sayısına (33) sahip olan hasta idi.

TARTIŞMA

Nöroendokrin meme tümörleri submukozal nöroendokrin hücrelerden köken alır. Diğer

invaziv meme tümörlerinden sadece patolojik olarak ayrılabilir. Memede nöroendokrin hücreler bulunmadığından pluripotent kök hücrelerden köken aldığına inanılmaktadır. Ancak bazı çalışmalarda normal meme dokusunda az sayıda da olsa nöroendokrin hücre saptanmıştır. (9,10) Ancak bu kanıyı desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (11,12). Memede nöroendokrin kanserlerin dışında nöroendokrin farklılaşması olan hiperplastik ya da benign lezyonlar görülmemesi ikinci görüşün daha olası olduğunu düşündürmektedir. Over ve prostat dokularında da nöroendokrin hücre olmamasına rağmen nöroendokrin tümör oluşabilmesi de aynı yolla açıklanabilir. Literatürde en sık 6. ve 7. dekadlarda görüldüğü bildirilmiştir, bizim çalışmamız da 64.3'lük yaş ortalamasıyla bu bulguyu desteklemektedir.

Nöroendokrin meme tümörlerinin varlığı yıllardır bilinmesine rağmen sıklığı konusunda bir fikir birliği elde edilememiştir. 2003 yılındaki Dünya Sağlık Örgütü meme kanseri sınıflamasında tanının nöroendokrin belirteçlerin %50'den fazla olması ile konulacağı belirtilmiş, 2012 yılındaki versiyonda ise bu alt limit kaldırılmış ve nöroendokrin belirteçlerin varlığının yeterli olduğu belirtilmiştir. Yine 2012 sınıflamasına göre 3 tipi vardır: 1) İyi diferansiye(Karsinoid benzeri) nöroendokrin tümör 2) Kötü diferansiye/küçük hücreli nöroendokrin tümör 3) Nöroendokrin diferansiyasyon gösteren invaziv meme karsinomu(5). Bu nedenle çeşitli serilerde görülme sıklığı farklı verilmektedir. Bogina ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nöroendokrin belirteçler için eşik değer %10 kabul edilmesine rağmen toplamda 1232 hastada %10.4 oranında nöroendokrin diferansiyasyon saptandığı ve bu vakaların sadece %34'üne ilk aşamada doğru tanı konulduğu gösterilmektedir. Çalışmanın tartışma kısmında yazar eşik değer %1'e çekildiğinde oranın %54'e çıktığını ifade etmektedir (13). Yine de tüm literatür gözden geçirildiğinde nöroendokrin meme tümörlerinin görülme sıklığını %0.3'le %20 arasında değişen oranlarda bildirildiği görülmüştür. Bizim serimizde ise bu oran %2.07'dir. Bu bulgular hangi tümörlerin bu sınıflamaya gireceği konusunda kafa karıştırıcı olsa da 2012 Dünya Sağlık Örgütü meme kanseri sınıflamasında 3. grup yani

nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserleri başlığı altında bu mimari yapının az ya da çok meme kanseri alt tipleri içerisinde birçok tümörde görülebileceği ve önerilenin bu tümörleri sınıflamanın öncelikle asıl aşikar olan histolojik alt tipe göre yapılması olduğu belirtilmektedir. Örneğin bir solid papiller karsinomda aynı zamanda nöroendokrin belirteçler varsa bu tümörün nöroendokrin diferansiyasyon gösteren solid papiller karsinom olarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edilmektedir (3). Bizim çalışmamızda da 21 hastadan 5'inde müsinöz birinde de solid papiller varyant gözlenmiştir. Bu tümörlerin gerçek sıklığının belirlenmesi ve hastalığın doğru tanımlanması geliştirilecek hedef tedavilerin doğru uygulanması açısından çok kıymetlidir.

47 hastayı içeren bir çalışmada ortalama yaş 69 bulunmuştur ve bu 47 hastanın 30'unun iyi diferansiye, 7'sinin kötü diferansiye/küçük hücreli ve 10'unun nöroendokrin diferansiyasyonlu meme kanseri olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların 12'sinde uzak metastaz saptanmıştır. Yine bu çalışmada hastaların tamamının Luminal A ya da Luminal B olduğu gösterilmiştir (14). Yine 18 vakanın incelendiği başka bir retrospektif çalışmada da bütün vakaların luminal tipte olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da hastaların tamamının luminal tipte olması bu bulguları desteklemektedir. Bir çalışmada 9 yıllık bir dönemde tanı konulan 36 vaka incelenmiş ve bu vakaların 5'inde multifokalite gözlenmiştir (16).

Nöroendokrin tümörlerde senkron ve metakron tümör oranı daha yüksek olduğundan nöroendokrin meme tümörleri saptandığında da senkron ve metakron tümör araştırması dikkatle yapılmalıdır.

Memede özellikle iyi diferansiye nöroendokrin tipte tümör saptandığında bunun başka bir nöroendokrin tümörün metastazı olup olmadığına dikkat edilmelidir. Meme tümörlerinin %1 den azını metastazlar oluşturur ve genelde hematolojik metastaz ya da diğer memeden metastaz vardır. Bu metastazların da sadece %1-2'si nöroendokrin tümörlerin metastazıdır. Ama yine de memenin nöroendokrin tümörü tanısı konulmadan önce nöroendokrin tümör metastazı olasılığı mutlaka dışlanmalıdır. (17,18) 2016'da yayınlanan bir çalışmada Mohanty ve arkadaşları geriye dönük 23 yıllık vakaları taramış, 22 adet

memeye metastaz yapmış nöroendokrin tümör vakasını incelemiş ve 22 hastanın 3'ünde başlangıçta hastalara yanlışlıkla primer meme kanseri tanısı konulduğunu göstermişlerdir (19). Başka bir çalışmada bu yanlış tanı oranının %44 gibi yüksek bir seviyede olduğu açıklanmıştır (18). Tümörün beraberinde in situ duktal karsinom olması, CK7, GCDFP-15 ve mammaglobin açısından pozitif olması bu tümörün memenin nöroendokrin tümörü olduğunu destekleyen önemli kanıtlardır (19). Memeye metastaz yapan nöroendokrin tümörlerin %10'unda özellikle müllerian kaynaklı tümörlerde ER pozitif olabilir fakat bu boyanma primer meme kanserine göre oldukça zayıf olacaktır. Gata3 ve GCDFP-15 kullanılarak tanı kesinleştirilebilir (19,20)

Bir çalışmada metastatik nöroendokrin meme kanseri olan 5 vaka sunulmuş ancak bu metastazlarda kromogranin ve sinaptofizin pozitif olduğundan meme kaynaklı olmayan nöroendokrin tümörle karıştığı gözlenmiştir. Bu nedenle böyle vakalarda dikkatli olmak ve ER ve Gata3 yardımı ile ayırıcı tanıyı yapmak doğru tedavinin verilmesi açısından önemlidir (21). Ancak ürettelyal karsinomlarda da her iki belirtecin pozitif olabilceği unutulmamalıdır (16). O yüzden primeri bilinmeyen nöroendokrin tümör metastazı görüldüğünde kaynağın meme kanseri olabileceği unutulmamalıdır. Bir vakada primeri bilinmeyen perianal, kemik ve pelvik lezyonları olan ve primeri bilinmeyen karsinoid tm olarak değerlendirilen bir hastanın 2 yıl sonra meme ca olduğu ortaya çıkmıştır (22). Yine başka bir vakada nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanseri olgusunda pankreasa metastazı gözlenmiş ancak hastanın meme kanseri olduğu bilindiğinden tanıda yanlışlık olmamıştır (23). Nöroendokrin tümörlerde genelde platin tabanlı standart tedavi uygulanmakta ve bu tedavinin toksik yan etkileri olabilmektedir. Bu nedenle tümörün meme kaynaklı olduğunu tespit etmek önemlidir.

Nöroendokrin ve nöroepitelyal hücre gelişiminde INSM 1(insülinoma ilgili protein 1) ve OTP (orthopedia homeobox protein) denilen transkripsiyon faktörleri önemli rol oynamaktadır. OTP genelde akciğerin nöroendokrin tümörlerinde çalışılmış ve kötü prognozla beraber olduğu gösterilmiştir ancak diğer nöroendokrin tümörlerde prognoza etkisi

çalışılmamıştır. Bir çalışmada INSM 1, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanserlerinin %71.4'ünde pozitif bulunmuştur. OTP ise vakaların hiçbirinde tespit edilememiştir. Aynı çalışmada Kromogranin A %71.4, sinaptofizin %85.7 ve CD56 %71.4 oranında pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada nöroendokrin diferansiyasyon gösteren meme kanseri olgularında INSM 1'in belirteç olarak kullanılabileceği ve diğer belirteçlerden daha hassas olabileceği ifade edilmektedir (24). Moleküler belirteçlerin geliştirilmesi için ileri çalışmalar gerekmektedir. Onkolojide hedefe yönelik tedavi ve kişiselleştirilmiş genom kaynaklı tedavi uygulamaları hızla arttığından tümörlerin moleküler biyolojisini doğru belirlemek ve tümörlerde immunhistokimyasal çalışmalar yapmak çok önemlidir.

Özellikle iyi diferansiye nöroendokrin meme tümörleri saptandığında literatürde çok az sayıdaki vakada dahi olsa ACTH, norepinefrin ya da kalsitonin gibi hormonların sekresyonu ve buna bağlı bulgular görüldüğü unutulmamalı bu nedenle bu vakalarda hormonal analiz yapılması gerektiği konusunda da dikkatli olunmalıdır (5).

Tedavide 1. ve 3. gruplar konvansiyonel meme kanseri gibi tedavi edilirken; kötü diferansiye/küçük hücreli tip akciğerin küçük hücreli kanserine benzer bir tedavi alır. Hormonoterapiye reseptör durumuna göre karar verilir. Daha önce yapılan 2 çalışmada memenin nöroendokrin tümörlerinde hormonal tedavi ve radyoterapi alan hastalarda genel sağkalım ve hastalıksız sağkalımın, bu tedavileri almayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu ve kemoterapi alan hastalarda da genel ve hastalıksız sağkalımın almayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar, akla memenin nöroendokrin tümörlerinin de diğer nöroendokrin tümörler gibi kemoterapiye dirençli olduğunu ya da uygulanan tedavilerin tekrar gözden geçirilmesi gerektiğini göstermektedir. (25,26) Cerrahi tedaviye lezyonun yeri ve evresine göre karar verilmektedir. Prognoz konusunda bir anlaşma sağlanamamıştır. Memenin nöroendokrin tümörlerinde invaziv duktal karsinoma göre anlamlı olarak daha yüksek lokal ve uzak rekürrens oranları saptanmıştır (25). Moleküler çalışmalar ve gen çalışmaları yapılmakta ve memenin nöroendokrin tümörlerindeki mutasyonlar araştırılmaktadır. Bu da hedefe

yönelik tedavinin geliştirilmesi için çok önemlidir. (27, 28, 29, 30) Bazı çalışmalarda kötü prognoz ve kemoterapiye direnç bildirilse de (25, 31) iyi prognozun bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (32, 33, 34). Yapılan bazı çalışmalarda ise memenin nöroendokrin tümörlerinde diğer meme kanserlerine kıyasla prognoz açısından fark olmadığı gösterilmiştir (13, 35, 36). Bizim çalışmamızda da ortalama 19 aylık takip süresinde nöroendokrin meme tümörüne bağlı ölüm görülmemekle beraber bu takip süresinin görece kısa olması çalışmayı kısıtlayan faktörlerden biridir. Ayrıca tüm hastalarda Gata3 ya da GCDP-15 gibi diğer nöroendokrin tümör belirteçlerinin incelenip tümör davranışlarıyla ilgisinin araştırılacağı ileri çalışmalara da ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Nöroendokrin meme tümörleri, sıklığı konusunda bir konsensus oluşmamış olsa da 2003'ten itibaren Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına girmiş bir meme kanseri türüdür. Onkolojideki son gelişmeler ve hedefe yönelik tedavi planları, tümör hücrelerinin moleküler biyolojilerinin çok önemli olduğunu göstermiştir. Nöroendokrin meme tümörlerinin diğer meme tümörlerine göre prognozu konusunda da anlaşma sağlanamamıştır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Feyrter F, Hartmann G. On the carcinoid growth form of the carcinoma mammae, especially the carcinoma solidum (Gelatinosum) mammae. *Frankf Z Pathol.* 1963;73:24-39
2. Cubilla AL, Woodruff JM. Primary carcinoid tumour of the breast: a report of eight patients. *Am J Surg Pathol.* 1977;4(1):283-292
3. Tan PH, Schnitt SJ, van de Vijver MJ, et al. Papillary and neuroendocrine breast lesions: the WHO stance. *Histopathology.* 2015;66(6):761-770
4. Inno A, Bogina G, Turazza M, et al. Neuroendocrine carcinoma of the breast: current evidence and future perspectives. *Oncologist.* 2016;21(1):28-32
5. Bussolati G, Badve S. Carcinomas with neuroendocrine features. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van der Vijver MJ, eds. *WHO Classification of Tumours of the Breast.* Lyon, France: IARC Press;2012:62-63. World Health Organization Classification of Tumours; vol 4.
6. Wang J, Wei B, Albarracín CT et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: A population-based study from the surveillance, epidemiology and end results (SEER) database. *BMC Cancer.* 2014;14:147-156
7. Jundt G, Schulz A, Heitz PU et al. Small cell neuroendocrine (oat cell) carcinoma of the male breast. Immunocytochemical and ultrastructural investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1984;404:213-221
8. Papotti M, Tanda F, Bussolati G et al. Argyrophilic neuroendocrine carcinoma of the male breast. *Ultrastruct Pathol.* 1993;17:115-121
9. Bussolati G, Gugliotta P, Sapino A, et al. Chromogranin-reactive endocrine cells in argyrophilic carcinomas ("carcinoids") and normal tissue of the breast. *Am J Pathol.* 1985;120(2):186-192
10. Kimura N, Yoshida R, Shiraishi S, et al. Chromogranin A and chromogranin B in noninvasive and invasive breast carcinoma. *Endocr Pathol.* 2002;13(2):117-122
11. Partanen S, Syrjänen K. Argyrophilic cells in carcinoma of the female breast *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1981;391(1):45-51
12. Nesland JM, Lunde S, Holm R, Johannessen JV. Electron microscopy and immunostaining of the normal breast and its benign lesions. A search for neuroendocrine cells. *Histol Histopathol.* 1987;2(1):73-77
13. Bogina G, Munari E, Brunelli M, Bortesi L. Neuroendocrine differentiation in breast carcinoma: clinicopathological features and outcome *Histopathology.* 2016;68(3):422-32
14. Lavinge M, Menet E, Tille JC, et al. Comprehensive clinical and molecular analyses of neuroendocrine carcinomas of the breast. *Mod Pathol.* 2018;31(1):68-82
15. Marchio F, Geyer FC, Ng CK. The Genetic Landscape of Breast Carcinomas with Neuroendocrine Differentiation. *J Pathol.* 2017; 241(3):405-419
16. Ellis CL, Chang AG, Cimino-Mathews A, et al. GATA-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of adenocarcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:1756-1760
17. Schnitt SJ, Collins L. Biopsy interpretation of the breast, 2nd ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2013;51-95.
18. Perry KD, Reynolds C, Rosen DG, et al. Metastatic neuroendocrine tumour in the breast: a potential mimic of in-situ and invasive mammary carcinoma. *Histopathology.* 2011;59:619-630
19. Mohanty SK, Kim SA, DeLair DF, et al. Comparison of metastatic neuroendocrine neoplasms to the breast and primary invasive mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. *Mod Pathol.* 2016;28:788-798
20. Sapino A, Righi L, Cassoni P, et al. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol.* 2001;14(8):768-776
21. Cloutier J, Thompson ED, Cimino-Mathews A, et al. Metastatic breast cancer simulating well-differentiated neuroendocrine neoplasms of visceral organs. *Hum Pathol.* 2018;82:76-86
22. Hennessy BT, Gilcrease MZ, Kim E, et al. Breast carcinoma with neuroendocrine differentiation and

- myocardial metastases. Clin Breast Cancer. 2007;7:892-894
23. Christensen L, Mortensen MB, Detlefsen S. Breast carcinoma with unrecognized neuroendocrine differentiation metastasizing to the pancreas: a potential diagnostic pitfall. Int J Surg Pathol. 2016;24:463-467
24. Roy M, Buehler DG, Zhang R, et al. Expression of Insulinoma-Associated Protein 1 (INSM1) and Orthopedia Homeobox (OTP) in Tumors with Neuroendocrine Differentiation at Rare Sites. Endocr Pathol. 2019;30(1):35-42
25. Wei B, Ding T, Xing Y, et al. Invasive neuroendocrine carcinoma of the breast: a distinct subtype of aggressive mammary carcinoma. Cancer. 2010;116(19):4463-4473
26. Brask JB, Talman MM, Wielenga VT. Neuroendocrine carcinoma of the breast-a pilot study of a Danish population of 240 breast cancer patients. APMIS. 2014;122(7):585-592
27. Ang D, Ballard M, Beadling C, et al. Novel mutations in neuroendocrine carcinoma of the breast: Possible therapeutic targets. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015;23:97-103
28. Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: Opportunities, challenges and limitations. Nat Rev Cancer. 2009;9:550-562
29. Herbert C, Lassalle G, Alcouffe C, et al. Approaches targeting the FGF-FGFR system: A review of the recent patent literature and associated advanced therapeutic agents. Pharm Pat Anal. 2014;3:585-612
30. Marton I, Knezevic F, Ramic S, et al. Immunohistochemical expression and prognostic significance of HIF-1a and VEGF-C in neuroendocrine breast cancer. Anticancer Res. 2012;32:5227-5232
31. Tian Z, Wei B, Tang F, et al. Prognostic significance of tumor grading and staging in mammary carcinomas with neuroendocrine differentiation. Hum Pathol. 2011;42(8):1169-1177
32. López-Bonet E, Alonso-Ruano M, Barraza G, et al. Solid neuroendocrine breast carcinomas: incidence, clinico-pathological features and immunohistochemical profiling. Oncol Rep. 2008;20(6):1369-1374
33. Zekioglu O, Erhan Y, Ciriş M, Bayramoglu H. Neuroendocrine differentiated carcinomas of the breast: a distinct entity. Breast. 2003;12(4):251-257
34. Rovera F, Masciocchi P, Coglitore A, et al. Neuroendocrine carcinomas of the breast. Int J Surg. 2008;6:113-5
35. Miremedi A, Pinder SE, Lee AH, et al. Neuroendocrine differentiation and prognosis in breast adenocarcinoma. Histopathology. 2002;40(3):215-222
36. Makretsov N, Gilks CB, Coldman AJ, et al. Tissue microarray analysis of neuroendocrine differentiation and its prognostic significance in breast cancer. Hum Pathol. 2003;34(10):1001-1008

Prognostic significance of mucinous colorectal carcinoma

Müsinöz kolorektal karsinomun prognostik önemi

Serhat Tokgöz¹, Fatma Buğdaycı Başal², Selim Tamam¹

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

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr.A.Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 12.11.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 30.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.57338

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Müsinöz adenokarsinom kolorektal adenokanserlerin alt tipidir. Diğer müsinöz olmayan adenokanserlerden (MOA) genetik, klinik ve patolojik farklılıkları olmasına rağmen müsinöz adenokanserlerin (MA) prognostik önemi halen tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı kolorektal müsinöz adenokarsinomun klinikopatolojik özelliklerini ve prognostik önemini değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında kliniğimizde kolon adenokanseri nedeniyle opere edilen 413 hastanın verileri incelendi. Analizlerde yaş, cinsiyet, lokasyon, tümör büyüklüğü, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı, operasyon yöntemi ve aciliyeti, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı, müsinöz histoloji varlığı prognostik faktör olarak incelendi.

BULGULAR: Müsinöz grupta hastalık daha çok kolonda lokalize, 5 cm'den daha büyük olma eğiliminde ve invazyon derinliği daha fazla idi. Tüm grubun 3 yıllık genel sağkalımı %74, 5 yıllık sağkalımı %63 olarak saptandı. Müsinöz grupta sağkalım oranlarının daha düşük olduğu (3 yıllık genel sağkalım; MA % 58, MOA % 75 p=0.01; 5 yıllık genel sağkalım; MA % 58, MOA % 64 p=0.01) gözlemlendi. Tek değişkenli analizlerde tümör büyüklüğü ve cinsiyet dışında diğer tüm değişkenler anlamlı olarak fark yaratmakta idi. Çok değişkenli analizlerde yaşın 65 ve üzerinde olması, uzak metastaz varlığı, perinöral invazyon varlığı, acil opere edilmiş olması ve müsinöz histoloji varlığının prognostik özellik olduğu saptandı. (MA 33.9±3.4, MOA 58.1±1.7 ay p: 0.006).

TARTIŞMA ve SONUÇ: MA'un biyolojik davranışı müsinöz olmayan adenokarsinomlara göre daha kötüdür. Kolorektal kanserlerde tedavi başarısını artırmak için kanserlerin alt tiplerine, histolojik özelliklerine ve genetik özelliklerine dayalı bireyselleştirilmiş tedavilerin ve takiplerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Müsinöz, kolorektal kanser, prognostik faktör

ABSTRACT

INTRODUCTION: Mucinous adenocarcinoma is a subtype of colorectal adenocarcinomas. Although it differs from non-mucinous adenocarcinomas (nMA) genetically, clinically and pathologically, the prognostic significance of mucinous adenocarcinomas (MA) is controversial. The aim of this study is to evaluate the clinicopathological features and prognostical significance of colorectal mucinous adenocarcinoma.

METHODS: The datas of 413 patients that has been operated in our clinic between January 2012 and December 2018 due to adenocarcinoma of colon were scanned. In the analyses, age, sex, location, tumour size, invasion depth, lymph node metastasis, existence of distant metastasis, operation method and degree of urgency, perineural and lymphovascular invasion, mucinous histology were investigated as prognostic factors.

RESULTS: In the mucinous group, the disease was more localized in the colon, tending to be greater than 5 cm, and the depth of invasion was greater. All patients had a 3-year overall survival rate of 74% and a 5-year overall survival rate of 63%. Survival rates were lower in the mucinous group (3-year overall survival; MA 58%, nMA 75% p = 0.01; 5-year overall survival; MA 58%, nMA 64% p = 0.01). In univariate analyzes, all variables except tumor size and gender were significantly different. In multivariable analyses, it is observed that being over 65 years, distant metastasis, perineural invasion, the urgency of the operation and mucinous histology presence were related to poor prognosis. (MA 33.9±3.4, nMA 58.1±1.7 months p: 0.006)

DISCUSSION AND CONCLUSION: Biological behaviour of MA is worse than nonmucinous adenocarcinomas. It is mandatory to develop individual therapies according to subtypes, histological and genetical features of cancers in order to increase the therapeutic success in colorectal cancers.

Keywords: Mucinous, colorectal cancer, prognostic factor

GİRİŞ

Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen 3. kanser türüdür(1). Kolorektal kanserlerin %90'dan fazlasını mukozanın epitelyal hücrelerinden köken alan adenokarsinomlar oluşturmaktadır(2). Müsinöz adenokarsinom (MA) ise neoplastik hücrelerin aşırı müsinin salgılandığı ve extraselüler alanın %50'sinden fazlasını müsinin oluşturduğu histolojik bir alt tiptir. Yapılan çalışmalarda MA'ların tüm kolorektal kanserlerin %3,9-20 sini oluşturduğu bildirilmektedir (3-5).

Tümörün evresi, derecesi, preoperatif karsinoembriyjenik antijen seviyesi, lenfovasküler invazyon gibi birçok prognostik faktör tanımlanmış olmasına rağmen MA'nın prognostik önemi halen tartışmalıdır. Birçok çalışmada müsinöz histoloji prognostik faktör olarak kabul edilmemektedir ancak müsinöz ve müsinöz olmayan adenokarsinomlar (MOA) arasında klinik, patolojik ve genetik özellikler açısından belirgin farklar mevcuttur (6-8).

Son yıllarda cerrahi ve medikal tedavilerdeki ilerlemeler nedeniyle kolorektal kanserlerde sağkalım oranları artmıştır (9-11). Kolorektal kanserler için cerrahi tek küratif tedavi yöntemidir fakat lokal bölgesel ve uzak metastaz ile nüks oranı yüksektir. Bu nedenle prognostik ve prediktif belirteçler hastalığın durumunun belirlenmesinde önemli hale gelmektedir.

Bu çalışmanın amacı kolorektal müsinöz adenokarsinomun klinikopatolojik özelliklerini ve prognostik önemini değerlendirmektir.

MATERYAL-METOD

Ocak 2012 ile Aralık 2018 tarihleri arasında kliniğimizde kolon adenokanseri nedeniyle opere edilen 413 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinikopatolojik özellikleri hasta dosyalarından ve bilgi işlem sistemindeki kayıtlı bilgilerinden elde edildi. Histopatolojik özelliklerine göre müsinöz adenokarsinom (MA) ve müsinöz olmayan adenokarsinom (MOA) olarak sınıflandırıldı. Appendiks ve diğer gastrointestinal müsinöz adenokarsinomları çalışmaya dahil edilmedi. Evre 4 dışındaki hastalara R0 rezeksiyon

uygulandı ve evrelerine göre kemoradyoterapi verildi. Opere edilen 413 hastada demografik ve klinikopatolojik özellikleri değerlendirmek amacıyla yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümör boyutu, invazyon derinliği (T), lenf nodu metastazı varlığı (N), uzak metastaz varlığı (M), operasyon öncesi serum CEA düzeyleri, operasyon yöntemi, lenfovasküler ve perinöral invazyon, operasyon aciliyet durumu incelendi.

İstatistik analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 18.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken sürekli değişkenlerin dağılım tipine göre ortalama veya ortanca değerleri; kategorik verilerin yüzde (%) ile sıklığı verildi. Müsinöz ve müsinöz olmayan grupların klinikodemografik özellikleri Pearson ki-kare testi ile incelendi. Sağkalım analizinde; genel sağkalım operasyon tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak kabul edildi. Analiz esnasında halen yaşayan hastalarda analiz tarihi değerlendirmeye alındı. Takip süresi, tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı.

Tüm örneklem median takip süresi ve sağkalım süresi için Kaplan Meier yöntemi kullanıldı. Median sağkalıma ulaşamadığı için 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım analizleri yapıldı. Her iki gruptaki fark incelendi. Tek değişkenli analizlerde iki grup arasında anlamlı fark sağlanabilecek, 3 ve 5 yıllık genel sağkalıma etki edebilecek özellikler incelendi. Analizlerde yaş, cinsiyet, lokasyon, tümör büyüklüğü, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak metastaz varlığı, operasyon yöntemi ve aciliyeti, perinöral ve lenfovasküler invazyon varlığı, müsinöz histoloji varlığı prognostik faktör olarak incelendi. Çok değişkenli analizde, tek değişkenli analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sağkalım üzerine benzer etki gösteren birbiri ile ilişkili parametrelerden modele klinik açıdan anlamlı olanlar seçildi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel (Schoenfeld ve Martingale) analizleri kullanılarak değerlendirildi. Tip 1 hata düzeyinin % 5'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 413 hastanın çoğunluğu erkek hasta (E/K; % 60.3/% 39.7) olup ortalama yaş tüm grupta 63 (26-92; St D: 12.3) idi. Tümör lokalizasyonu rektum (% 38.8), sol kolon (% 35.8) ve sağ kolon (% 25.4) idi. Ortalama tümör çapı 43.6 mm (1-150 mm; St D: 19.8) olarak saptandı. Analizlere tüm evrelerdeki hastalar (Evre I % 14 n=58, evre II % 36.1 n=149, evre III % 34.9 n=144, evre IV % 15 n=62) dahil edildi. Laparotomi 330 (% 79.9) hastaya, laparoskopik 56 (%13.6) hastaya uygulanmıştı ve laparoskopiden laparotomiye geçilen (konversiyon) 27 (% 6.5) hasta mevcuttu. Histopatolojik incelemede müsinöz (% 9.4, n=39) ve müsinöz olmayan adenokarsinom (% 90.6, n=374) oranlarında bulunuyordu. Hastaların 124'ünde (% 30) lenfovasküler invazyon, 108'inde (% 26.2) perinöral invazyon saptanmıştı. Hastaların yaklaşık beşte biri (% 22.5, n=93) acil opere olmuştu.

Histopatolojisi müsinöz olan ve müsinöz olmayan hastaların prognostik özelliklerinin karşılaştırılması planlanan çalışmamızda müsinöz özellik taşıyan hastalar ve müsinöz özellikte olmayan hastalar gruplandırılarak pearson ki-kare testi ile demografik ve klinikopatolojik özelliklerine göre karşılaştırıldı (Tablo-1). Tümör lokalizasyonu, tümör büyüklüğü ve invazyon derinliği açısından iki grup arasında anlamlı fark saptandı. Müsinöz grupta hastalık daha çok kolonda lokalize, 5 cm'den daha büyük olma eğiliminde ve invazyon derinliği daha fazla idi.

Sağkalım analizinde tüm grupta median genel sağkalıma ulaşılamadı (Şekil 1). Bu nedenle hastaların 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımları incelendi. Tüm grubun 3 yıllık genel sağkalımı %74,5 yıllık sağkalımı %63 olarak saptandı (Şekil 2-3). Hastaların histopatolojilerine göre müsinöz ve müsinöz olmayan grup olarak 3 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalımları incelendiğinde müsinöz grupta sağkalım oranlarının daha düşük olduğu (3 yıllık genel sağkalım; MA % 58, MOA % 75 $p=0.01$; 5 yıllık genel sağkalım; MA % 58, MOA % 64 $p=0.01$) gözlemlendi (Şekil 4-5).

Müsinöz ve müsinöz olmayan adenokarsinom histopatolojisine sahip tüm grupta yapılan tek değişkenli analizlerde literatür ile uyumlu olarak cinsiyet, yaşı 65 yaş üzerinde olup olmaması, tümör lokalizasyonu, tümör boyutunun 5 cm üzerinde olup olmaması, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı varlığı, uzak metastaz varlığı, operasyon yöntemi, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, acil operasyon varlığı ve müsinöz histoloji varlığı incelendi (Tablo-2). Ayrıca müsinöz histopatoloji özelliğinin prognostik önemi incelendi.

Tek değişkenli analizlerde tümör büyüklüğü ve cinsiyet dışında diğer tüm değişkenler anlamlı olarak fark yaratmakta idi. Tek değişkenli analizlerde anlamlı fark yaratan değişkenler çok değişkenli analizlerde incelendi. Çok değişkenli analizlerde yaşı 65 ve üzerinde olması, uzak metastaz varlığı, perinöral invazyon varlığı, acil opere edilmiş olması ve müsinöz histoloji varlığının prognostik özellik olduğu saptandı (Tablo-2). (MA 33.9±3.4, MOA 58.1±1.7 ay $p:0.006$)

Yaşı 65 altı olması ölüm oranını % 49 azaltmaktaydı. Tümör yerleşim yeri kolon olan hastalar rektum olan hastalara göre 1.58 kat daha fazla ölüm oranına sahip olarak saptandı. Uzak metastaz varlığı ölüm oranını 6.16 kat, acil operasyon varlığı 2.05 kat ve müsinöz histopatoloji varlığı 2.42 kat arttırmaktaydı. Hastalarda perinöral invazyon olmaması ölüm oranını % 47 azaltmaktaydı.

Sonuç olarak müsinöz histoloji varlığının incelendiği çalışmamızda müsinöz histolojiye sahip hastalarda daha fazla tümör boyutu, invazyon derinliği ve kolon yerleşimi saptandı. Ayrıca yapılan tek ve çok değişkenli analizlerde müsinöz histopatolojinin kötü prognostik faktör olduğu gösterildi (Şekil 6,7).

Tablo 1. Müsinöz ve müsinöz olmayan adenokarsinomlu hastalarda klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırılması

Özellikler		MOA (n=374)	MA (n=39)	P*
Yaş	<65	215	22	0,89
	≥65	159	17	7
Cinsiyet	Kadın	145	19	0,22
	Erkek	229	20	7
Lokasyon	Kolon	222	32	0,00
	Rektum	152	7	6
Tümör büyüklüğü(c	<5	245	17	0,00
	≥5	129	22	7

m)				
İnvazyon derinliği (T)	T1, T2	72	2	0,029
	T3, T4	302	37	
Lenf nodu metastazı (N)	N0	202	19	0,528
	N1, N2	172	20	
Uzak metastaz (M)	M0	319	30	0,169
	M1	55	9	
Operasyon yöntemi	Laparoskopi	54	2	0,299
	Laparotomi, Konversiyon	320	37	
Lenfovasküler invazyon	Var	107	17	0,052
	Yok	267	22	
Perinöral invazyon	Var	100	8	0,400
	Yok	274	31	
Aciliyet	Acil	83	10	0,623
	Elektif	291	29	
Exitus	Var	81	12	0,195
	Yok	293	27	
Toplam		374	39	

*Pearson Chi-Square

Tablo 2. Müsinöz ve müsinöz olmayan adenokarsinomlu hastalarda genel sağ kalıma etki eden faktörler

		Tek değişkenli analizi	Çok değişkenli analizi				
		Ortalama sağ kalım süresi ± SH*(Ay)	%95 GA*	P***	HR	%95 GA	P***
Yaş (yıl)	≥65	51.3 ±2.6	46.1-56.5	0.001	0.49	0.32-0.75	0.001
	<65	61.4 ±2	57.3-65.3				
Cinsiyet	Erkek	55.7 ±2.2	51.3-60.2	0.463			
	Kadın	58.4 ±2.4	53.7-63.2				
Lokasyon	Kolon	53.6 ±2.1	49.4-57.8	0.006	1.58	0.98-2.54	0.058
	Rektum	62.3 ±2.4	57.5-67.1				
Tümör büyüklüğü (cm)	≥5	55.4 ±2.7	50.1-60.8	0.593			
	<5	57.8 ±2	53.5-61.7				
İnvazyon derinliği (T)	T1, T2	66.2 ±2.9	60.4-72.1	0.010	1.00	0.47-2.13	0.992
	T3, T4	53.4 ±1.8	49.3-57				
Lenf	N0	62.2	58.1-	0.00	0.83	0.52-	0.58

nodu metastazı (N)	N pozitif	±2.1 50.4 ±2.3	66.3 45.7- 55.1	1		1.34	7
Uzak metastaz (M)	Var	24.8 ±2.9	18.9- 30.6	<0.001	6.16	3.97- 9.55	<0.001
	Yok	63.5 ±1.5	60.4- 66.6				
Operasyon yöntemi	Laparotomi	54.8 ±1.8	51.2- 58.5	0.003	0.91	0.12- 6.60	0.320
	Laparoskopi	69.6 ±2.5	64.7- 74.5				
Lenfovasküler invazyon	Var	50.2 ±3.1	44- 56.4	0.006	0.91	0.56- 1.46	0.697
	Yok	58.9 ±1.8	55.3- 62.5				
Perinöral invazyon	Var	37±2 .6	31.8- 42.2	<0.001	0.47	0.30- 0.73	0.001
	Yok	62.2 ±1.7	58.8- 65.6				
Aciliyet	Acil	39.9 ±3.3	33.2- 46.5	<0.001	2.05	1.31- 3.20	0.001
	Elektif	62.1 ±1.7	58.7- 65.4				
Müsinöz histoloji	MA	33.9 ±3.4	27.1- 40.7	0.023	2.42	1.29- 4.54	0.006
	MOA	58.1 ±1.7	54.7- 61.4				
Toplam		57.2 ±1.6	54- 60.5				

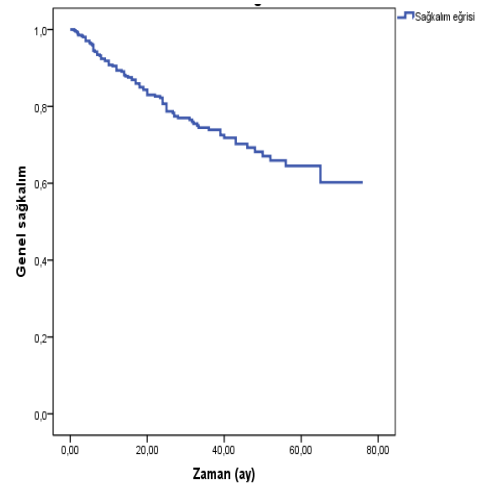
*Standart Hata

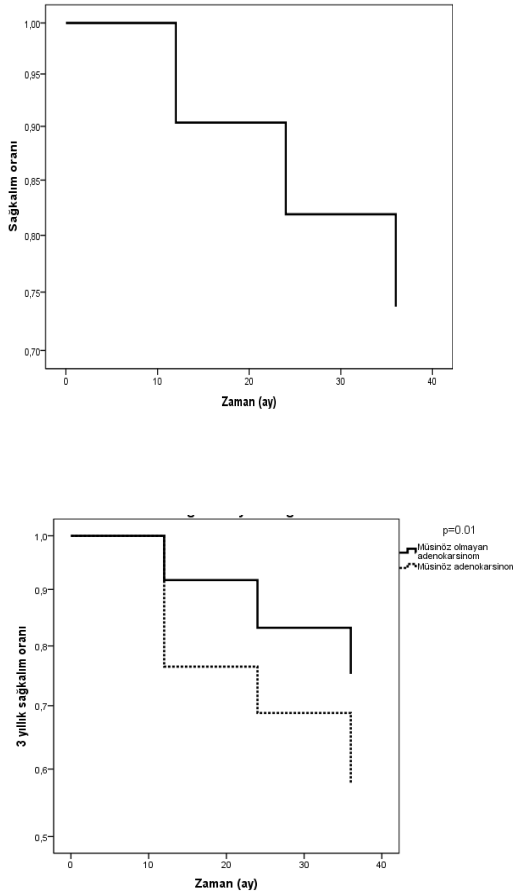
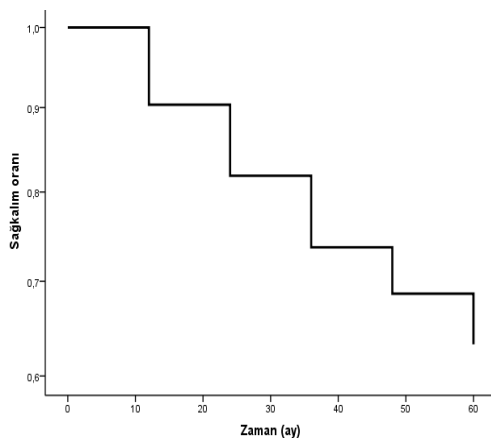
**Güven Aralığı

***Kaplan-Meier (Log-rank testi)

****Cox-

Regresyon Analizi


Şekil 1: Genel sağ kalım eğrisi

**Şekil 2:** 3 yıllık sağ kalım eğrisi**Şekil 3:** 5 yıllık sağ kalım eğrisi

TARTIŞMA

Kolorektal kanserlerin nadir görülen bir alt tipi olan müsinöz adenokarsinomların klinikopatolojik ve prognostik önemi halen tartışmalıdır. Müsinöz ve müsinöz olmayan kolorektal karsinomlar arasındaki farklılıkları araştıran birçok çalışmada MA daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilse de bunu desteklemeyen de birçok çalışma mevcuttur (12-14). Bazı çalışmalarda da ise sadece evre 3-4 veya rektuma sınırlı MA'ların prognozlarının daha kötü olduğunu bildirilmektedir (15,16). Hem Amerikan Kanser Ortak Komitesi hem de Amerikan Patologlar Koleji, MA alt tipinin istatistiksel olarak anlamlı bir prognostik faktör olmadığını düşünmektedir (16,17). Çalışmalarda ki çelişkiler ise kolorektal kanserin epidemiyolojisindeki coğrafi ve ırksal farklılıklar, MA'nın tanımlanma kriterlerinde ki eşitsizlikler, opere edilmeyen hastaların çalışmalara dahil edilmemesi ve örneklem büyüklüğünün yetersizliği ile açıklanmaktadır (16).

Bu çalışmada kolorektal adenokarsinom nedeni ile opere edilen 413 vaka incelendi; bunların %9,4'ünü müsinöz histolojiye sahip adenokarsinomlar oluşturmaktaydı ve bu literatürde bildirilen %3,9-19 oranları ile uyumluydu (18). Daha önce yapılan çalışmalarla benzer şekilde hastaların klinikopatolojik özelliklerinin analizinde MA grubunda hastalığın daha çok kolona lokalize olduğu, tümörlerin 5cm 'den daha büyük ve invazyon derinliğinin daha fazla olduğu görüldü (16). Bununla birlikte birçok çalışmada MA'lar daha genç yaşlarda görülmekte, lenf nodu ve uzak metastaz oranı MOA'lara göre daha fazla olduğu bildirilmektedir (19). Ancak bizim çalışmamızda iki grup arasında yaş, lenf nodu ve uzak metastaz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda müsinöz adenokarsinom için kadınlarda daha fazla görüldüğü bildirilmiş olsa da çalışmamızda kadın-erkek oranı (19/20) yaklaşık olarak eşit bulunmuştur (18).

Amerikan patologlar koleji tarafından hastalıksız sağ kalım ve toplam sağ kalım üzerine en önemli prognostik faktör olarak kabul edilen tümörün derinliği (T), lenf nodu durumu (N), uzak metastaz varlığı (M) ve

lenfovaskular invazyon varlığı bizim çalışmamızda da tek değişkenli analizlerde prognostik faktör olarak gösterilmiştir (16). Çok değişkenli analizlerde ise yaşın 65 ve üzerinde olması, uzak metastaz varlığı, perinöral invazyon varlığı, acil opere edilmiş olması ve müsinöz histoloji varlığı prognostik faktör olarak saptanmıştır.

MA'ların MOA'lara göre daha kötü karakteristik özelliklere sahip olmalarının nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Sugarbaker ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada tümör hücreleri tarafından üretilen aşırı müsinin doku planları arasından peritoneal kaviteye ulaşması ve üretilen müsinin lenfatik drenajı sonrası lenf nodu tutulumunun fazla olması hipotezi ile bu durumu açıklamaya çalışmışlardır (20). Ayrıca MA ve MOA adenokarsinomların moleküler değerlendirmelerde önemli farklılıklar ortaya çıkmıştır. MA'da MUC2 proteininin aşırı ekspresyonu, MOA 'dan ayıran en belirgin moleküler anormalliklerden biridir (21). Bunun dışında mikrosatellit instabilitesi, BRAF mutasyonları, serin/treonin kinaz mutasyonlarının MA'larda daha sık görülmesi yüksek metastaz riski ve kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (22).

Kolorektal kanserlerde tedavi başarısını artırmak için kanserlerin alt tiplerine, histolojik ve genetik özelliklerine dayalı bireyselleştirilmiş tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Ancak günümüzde MA için spesifik tedavi rejimleri bulunmadığından diğer kolorektal kanserler gibi tedavi edilmektedir. Bununla birlikte mevcut neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi tedavilerinin MA'da daha az etkili olduğu gösteren birçok çalışma mevcuttur (21).

Kolorektal karsinomların tedavisinde immünoterapi, hedeflenmiş moleküler terapi, nano partikül ilaçlar gibi gelişmekte olan birçok tedavi yöntemi mevcuttur (21). Bu tedavilerin etkisinin artırılması için kolorektal kanserlerin alt tiplerinin genetik ve patolojik özelliklerinin tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın çeşitli limitasyonları mevcuttur. Bunlar; tek merkezli olması, örneklem büyüklüğünün az olması, hastalısız sağkalımın hesaplanamaması, kemoradyoterapi protokollerine ulaşılamaması ve genetik testlerin eksiliği olarak sayılabilir. Buna rağmen çalışmamız bu konuda yapılan nadir çalışmalardan olması ve müsinöz

adenokarsinomun prognostik özelliğinin gösterilmesi açısından önemlidir.

Bu çalışmada, MA ve MOA hastalarının sağkalım oranlarını karşılaştırdık ve MA hastaları, MOA hastalarından anlamlı olarak daha kötü sağkalıma sahip olduğu gördük. Ayrıca, yapılan çok değişkenli analizde de MA histolojisinin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiş olduk. Sonuç olarak MA'un biyolojik davranışı müsinöz olmayan adenokarsinoma göre daha kötüdür bundan dolayı tedavi ve takiplerinde daha dikkatli olunması gerekir.

REFERANSLAR

1. Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW: Colorectal cancer. Lancet 2005, 365:153–65.
2. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th edn. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer; 2010.
3. Du W, Mah JT, Lee J, et al. Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. Dis Colon Rectum. 2004;47:78–85.
4. Chew MH, Yeo SA, Ng ZP, et al. Critical analysis of mucin and signet ring cell as prognostic factors in an Asian population of 2,764 sporadic colorectal cancers. Int J Colorectal Dis. 2010;25: 1221– 9.
5. Lee WS, Chun HK, Lee WY, et al. Treatment outcomes in patients with signet ring cell carcinoma of the colorectum. Am J Surg. 2007;194:294–298. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, et al. A 10-year outcome evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 2005;48:1161–8.
6. Zhang H, Evertsson S, Sun X: Clinicopathological and genetic characteristics of mucinous carcinomas in the colorectum. Int J Oncol 1999, 14:1057–61.
7. Kim DH, Kim JW, Cho JH, et al. Expression of mucin core proteins, trefoil factors, APC and p21 in subsets of colorectal polyps and cancers suggests a distinct pathway of pathogenesis of mucinous carcinoma of the colorectum. Int J Oncol 2005, 27:957–64.
8. Song GA, Deng G, Bell I, Kakar S, Sleisenger MH, Kim YS: Mucinous carcinomas of the colorectum have distinct molecular genetic characteristics. Int J Oncol 2005, 26:745–50.
9. Brenner H, Kloor M, Pox CP: Colorectal cancer. Lancet 2014; 383: 1490–1502.
10. Van de Velde CJ, Boelens PG, Borras JM, et al: EURECCA colorectal: multidisciplinary management: European consensus conference colon & rectum. Eur J Cancer 2014; 50(1): 1-34

11. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group: Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(3): 1–9.
12. Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Netta S, et al. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 2004;8(1):123–5.
13. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M: Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000; 73: 70– 4.
14. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 2814–21.
15. Hugen N, Verhoeven RH, Radema SA, et al. Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24(11):2819–24.
16. Numata M, Shiozawa M, Watanabe T, et al. The clinicopathological features of colorectal mucinous adenocarcinoma and a therapeutic strategy for the disease. *World J Surg Oncol*. 2012;10(1):109
17. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP: American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 2000, 88:1739–57.
18. Hosseini S, Bananzadeh A.M., Salek R, Zare-Bandamiri M, Kermani A T, Mohammadianpanah M. Prognostic Significance of Mucinous Histologic Subtype on Oncologic Outcomes in Patients With Colorectal Cancer *Ann Coloproctol* 2017;33(2):57-63
19. Hosseini S, Zohourinia S, Zare-Bandamiri M, et al. Clinical and pathological characteristics of mucinous colorectal adenocarcinoma: a comparative study. *Ann Colorectal Res* 2016;4:e34404.
20. Sugarbaker PH: Mucinous colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2001, 77: 282– 3.
21. Cong Luo, Shuyi Cen, Guojun Ding, Wei Wu. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer Communications*, 2019, 39: 13.
22. Zong, Z., Luo, Y., Ying, H., Wang, A., Li, H., Yi, C. Trends of incidence and survival in patients with gastrointestinal mucinous adenocarcinoma. *Oncology letters*, (2018); 16(5): 5791-5798.

Evaluation of the Relationship Between COX-2 and Ki-67 Expression and Tumor Grade and Cox-2, Ki-67 Expression in Astrocytomas

Astrositomalarda COX-2 ve Ki-67 Ekspresyonu ve Tümör Grade'i ile COX-2, Ki-67 Ekspresyonu Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Aysun Gökce¹, Selda Seçkin²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Ankara

²Emekli, Tıbbi Patoloji

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.01.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 11.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.67299

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada farklı grade'deki astrositomalarda COX-2 ve Ki-67 ekspresyonu incelendi. Bu iki belirtecin grade'ler arasındaki ekspresyon farklılığı ve birbiri ile olan ilişkisi değerlendirildi.
YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya retrospektif olarak 20 grade II, 20 grade III, 20 grade IV astrositoma tanısı almış toplam 60 operasyon materyali dahil edildi. İmmünohistokimyasal yöntemle Ki-67 ve COX-2 çalışıldı. Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Shapiro Wilk testi, Mann Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

BULGULAR: Grade II'ye göre grade III ve IV astrositomalı olgularda COX-2 boyanma yaygınlığı daha yüksek olarak bulundu ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grade III ile grade IV astrositomalı olgular arasında COX-2 boyanma yaygınlığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.087$). Grade II'ye ve grade III'e göre grade IV'te COX-2 ile kuvvetli boyanan olgu sayısı fazla idi ($p < 0.001$ ve $p = 0.030$). Grade II ile grade III astrositomalı olgular arasında COX-2 boyanma yoğunluğu açısından anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.198$). Grade II'ye göre grade III ve grade IV tümörlerde ayrıca grade III'e göre grade IV tümörlerdeki Ki-67 indeksi daha yüksek olarak bulundu ($p = 0.007$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). COX-2 boyanması olmayan gruba ve zayıf boyanan gruba göre kuvvetli boyanan grubun Ki-67 indeksi daha yüksek olarak bulundu ($p = 0.004$ ve $p = 0.004$). Boyanmayan ve zayıf boyanan grup arasında Ki-67 indeksi benzerdi ($p = 0.096$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: COX-2 ekspresyonunun astrositomaların progresyonunda rol oynayabileceği, daha agresif tümörleri yansıtabileceği, astrositomaların tedavisinde COX-2 inhibitörlerinin mevcut tedavi protokollerine ek terapötik role sahip olabileceği, farklı grade'e sahip tümörleri birbirinden ayırt etmede Ki-67'nin kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Astrositoma, COX-2, Ki-67

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the present study, COX-2 and Ki-67 expression were investigated in astrocytomas of different grade. Difference between the expression levels of these two markers and their relationship with each other were evaluated.

METHODS: A total of 60 surgical materials diagnosed as 20 grade II, 20 grade III, 20 grade IV astrocytoma retrospectively were included in the study. Ki-67 and COX-2 were studied by immunohistochemical method. Data analysis was performed using SPSS for Windows, version 11.5. Shapiro Wilk test, Mann Whitney U test, Kruskal Wallis test, and multiple comparison test were used.

RESULTS: The prevalence of COX-2 staining was higher in patients with grade III and IV astrocytoma than grade II ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). There was no significant difference between grade III and IV astrocytomas in terms of COX-2 staining prevalence ($p = 0.087$). The number of cases stained with COX-2 in grade IV was higher than those of grade II and grade III ($p < 0.001$ and $p = 0.030$). There was no significant difference between Grade II and Grade III astrocytomas in terms of COX-2 staining intensity ($p = 0.198$). Ki-67 index was higher in grade III and grade IV tumors compared to grade II and in grade IV tumors compared to grade III ($p = 0.007$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). The Ki-67 index of the strongly stained group was higher than the group without COX-2 staining and weak staining group ($p = 0.004$ and $p = 0.004$). Ki-67 index was similar between unstained and poorly stained groups ($p = 0.096$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We conclude that COX-2 expression may play a role in the progression of astrocytomas, may be associated with more aggressive gliomas, and COX-2 inhibitors may have a therapeutic role in addition to the existing treatment protocols of astrocytomas, and Ki-67 immunostaining might be effective in differentiating tumors of different grades.

GİRİŞ

Beyin tümörlerinin insidansı hafif olarak artmıştır ve prognoz özellikle yüksek grade'li neoplazilerde hala kötüdür (1). Gliomalar santral sinir sisteminin en sık görülen primer tümörleridir ve glial hücrelerden köken alan heterojen bir hastalık grubunu temsil ederler (2). Klinik ve patolojik kriterlerin baz alındığı gliomalı hastalarda sağkalım süresini öngörmek güçtür (3). Histopatolojik grade'leme sistemindeki sınırlamalar sürekli yardımcı diagnostik ve prognostik belirteçler arama ile sonuçlanmıştır (4).

Siklooksijenaz (COX) araşidonik asitten prostaglandin sentezinde rolü olan bir enzimdir (5,6). COX'un COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformu tanımlanmıştır. COX-1 ekspresyonu fizyolojik eikasonoid üretimi ile bağlantılıdır. COX-2 ekspresyonu ise karsinojenler, hormonlar, büyüme faktörleri, mitojenler, sitokinler, bakteriyel endotoksinler gibi çeşitli uyarıları takiben indüklenebilir (5-8). Güncel çalışmalar COX-2 ekspresyonundaki artışın kanserlerin gelişiminde rol oynayabileceğini ileri sürmüştür (6,9).

Son zamanlarda astrositik tümörlerde siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunu, farklı grade'deki tümörler arasındaki ekspresyon farklılığını ve prognoz üzerine etkilerini değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır (9-16). COX-2 ekspresyonundaki artış astrositomalar dışında baş-boyun, mide, pankreas, prostat, akciğer, over gibi çeşitli kanserlerde gösterilmiştir (17- 22). Mitotik indeks proliferate olan tümörlerin tespitini kolaylaştırır. Proliferatif belirteçler proliferatif fazdaki hücrelerin daha kesin değerlendirilmesini sağlarlar (3). Ki-67 büyüme fraksiyonunun hızlı, tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirilmesine izin verir (23). Bugüne kadar astrositomalarda Ki-67 boyanma indeksi ile sağ kalım süresi ve farklı grade'e sahip tümörler arasındaki ekspresyon farklılıklarını değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır (3,4,24-33).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümünde değerlendirilen WHO grade II astrositoma,

WHO grade III astrositoma, (anaplastik astositoma), WHO grade IV astrositoma, (glioblastoma) tanısı almış 20'ser olguya ait toplam 60 operasyon materyali dahil edildi. Klinik bulgular bölüm arşivi kayıtlarından ve rapor örneklerinden elde edildi. Her operasyon materyaline ait formalin fikse, parafine gömülü bloklardan hazırlanan hematoksil-eozin boyalı lamalar yeniden incelendi. Tümörü en iyi temsil eden bloklar belirlendi. Seçilen her bloktan 3-4 mikron kalınlığında kesitler adezivli lamlara alındı. İmmünohistokimyasal yöntemle Ki-67 (clone MIB-1, DAKO) ve COX-2 (Neomarkers) çalışıldı. Pozitif kontrol olarak COX-2 için kolon adenokarsinomu olgularına ait kesitler, Ki-67 için ise tonsilden hazırlanan kesitler kullanıldı. COX-2 için sitoplazmik, Ki-67 için nükleer boyanma dikkate alındı. COX-2 için yapılan değerlendirmede semikantitatif olarak boyanan hücrelerin yaygınlığı ve boyanma yoğunluğu esas alındı. Buna göre boyanma yoğunluğu için 0: Boyanma yok, 1+: zayıf boyanma, 2+: Kuvvetli boyanma; boyanma yaygınlığı için 1+: %0-25 hücrede boyanma, 2+: %26-50 hücrede boyanma, 3+: %51-75 hücrede boyanma ve 4+: %76-100 hücrede boyanma şeklinde skorlama yapıldı. Ki-67 için immünohistokimyasal çalışmada her olguda 1000 tümör hücresi üzerinden sayım yapıldı. Boyanan tümör hücre yüzdesi hesaplandı. Bu Ki-67 indeksi olarak değerlendirildi. Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli yaş için ortalama $\pm$ standart sapma, COX-2 yoğunluk, yaygınlık ve Ki-67 için ortanca (minimum- maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Grade grupları arasında yaş ortalaması yönünden farkın önemi Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve beraberinde post hoc Tukey testi ile cinsiyet dağılımının benzer olup olmadığı ise Pearson'un Kikare testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplar arasında Ki-67 boyanma yüzdesi ortancaları yönünden farkın önemi Mann Whitney U testi ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olduğu durumlarda ise Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Grade grupları

arasında COX-2 yoğunluk, yaygınlık düzeyleri yönünden farkın önemliliği de Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunduğu durumlarda anlamlı farka neden olan grupları tespit etmek amacıyla çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Ki-67 boyanma yüzdesi ile yaş, COX-2 yoğunluk, yaygınlık düzeyleri arasındaki doğrusal ilişkinin büyüklüğü Spearman'ın rho katsayısı ve önemlilik düzeyi hesaplanarak incelendi. Grade II'yi grade III ve IV'ten ayırt etmede Ki-67 boyanma yüzdesinin etkili olup olmadığı ROC eğrisi altında kalan alan hesaplanarak değerlendirildi. Eğri altında kalan alanın önemli bulunması halinde Ki-67 boyanma yüzdesine ilişkin en iyi kesim noktası Youden İndeksi kullanılarak saptandı. Ayrıca, bu noktaya ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif tahmini değerler hesaplandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamızda retrospektif olarak 20'si grade II, 20'si grade III, 20'si grade IV olmak üzere toplam 60 astrositoma olgusu değerlendirildi. Olguların 34'ü (%56,7) erkek, 26'sı (%43,3) kadındı. Yaş aralığı 2-75 arasında değişmekte idi.

Grade'ler arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Grade II ile grade III astrositoma olgularında yaş ortalamaları benzer iken ($p = 0.558$), Grade IV astrositomaların yaş ortalaması grade II ve grade III astrositomalara göre daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$).

Grade II, grade III, grade IV astrositomalı olgular arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p = 0.414$) (Tablo 1).

Bu özelliklere sahip olgularda immünohistokimyasal olarak COX-2 ve Ki-67 çalışıldı. Olguların 57'sinde (%95) COX-2 ile boyanma izlendi. Tüm olgularda değişen oranlarda (0,3-43,5) Ki-67 ile boyanma gözlemlendi.

COX-2 ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada COX-2 boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu ayrı ayrı değerlendirildi. Tümör nekrozu çevresindeki alanlarda daha belirgin COX-2 ekspresyonu gözlemlendi. Ek olarak glomerüloid yapıdakileri

de içeren bazı vasküler endotelial hücrelerde, COX-2 pozitivitesi izlendi.

COX-2 yaygınlık skorları grade'e bağlı olarak anlamlı değişim göstermekte idi ($p < 0.001$). Grade II'ye göre grade III ve IV tümörlerde COX-2 yaygınlık skoru daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$ ve $p < 0.001$). Grade III ile grade IV tümörler arasında COX-2 boyanma yaygınlığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.087$) (Figür 1).

COX-2 boyanma yoğunluğu grade'e bağlı olarak anlamlı değişim göstermekte idi ($p = 0.003$). Grade II'ye ve grade III'e göre grade IV tümörlerde COX-2 boyanma yoğunluğu çoğu olguda kuvvetli olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$ ve $p = 0.03$). Grade II ile grade III tümörler arasında COX-2 boyanma yoğunluğu açısından anlamlı farklılık yok idi ($p = 0.198$) (Tablo 2) (Figür 2).

Ki-67 boyanma indeksi grade II tümörlerde 0,3-16,3, grade III tümörlerde 1-40,7, grade IV tümörlerde 16,8-43,5 arasında değişmekte idi. Ki-67 boyanma düzeyi grade'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi ($p < 0.001$). Grade II'ye (ortanca 2,75) göre grade III (ortanca 10,1) ve grade IV tümörlerde (ortanca 28,1) Ki-67 boyanma düzeyi daha yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.007$ ve $p < 0.001$). Ayrıca, grade III'e göre grade IV tümörlerdeki Ki-67 boyanma düzeyi de daha yüksek bulundu. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$) (Tablo 3) (Figür 3).

Farklı grade'e sahip tümörleri birbirinden ayırt etmede Ki-67'nin etkili olduğu ROC analizi ile görüldü. Grade II tümörlerin grade III ve grade IV tümörlerden ayırt edilmesinde Ki-67'nin en iyi kesme noktası 16.5 olarak, grade IV tümörleri grade III ve II tümörlerden ayırt etmede ise en iyi kesme noktası 20.5 olarak saptandı (Figür 4).

COX-2 yaygınlığı 4+ olan grubun Ki-67 indeksi, 3+ olan grup, 2+ olan grup ve 1+ olan gruptan daha yüksek idi. 4+ yaygınlığa sahip olan grubun sırasıyla; 1+ ve 3+ olan gruba göre Ki-67 boyanma düzeyi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.001$ ve $p = 0.016$). COX-2 yoğunluğu kuvvetli olan grubun Ki-67 indeksi, COX-2 yoğunluğu zayıf olan ve COX-2 ekspresyonu izlenmeyen gruptan daha yüksek idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.004$ ve $p = 0.004$). COX-

2 ile boyanmayan ve zayıf boyanan grup arasında Ki-67 boyanma düzeyleri benzerdi ($p=0.096$). Yaş arttıkça Ki-67 boyanma yüzdesinde de istatistiksel olarak anlamlı artış görülmekte idi ($p<0.01$). Erkeklerde görülen Ki-67 indeksi kadınlarda görülen Ki-67 indeksinden daha yüksekti (Tablo 4).

Tablo1. Demografik Veriler

Değişkenler	Grade 2 (n=20)	Grade 3 (n=20)	Grade 4 (n=20)	p
Yaş (yıl)	35.8±12.3 ^c	40.0±13.1 ^d	56.1±11.7 ^{c,d}	<0.001 ^a
Cinsiyet E/K	9/11	12/8	13/7	0.414 ^b

^a Tek Yönlü Varyans Analizi

^b Pearson Ki-Kare testi.

^c Grade 2 ile Grade 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$).

^d Grade 3 ile Grade 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$).

Tablo 2. COX-2'nin Grade'e Göre Yaygınlık ve Yoğunluk Dağılımı

Değişkenler	Grade 2 (n=20)	Grade 3 (n=20)	Grade 4 (n=20)
COX 2 Yaygınlık			
1+	17 (%85.0)	3 (%15.0)	1 (%5.0)
2+	3 (%15.0)	1 (%5.0)	-
3+	-	4 (%20.0)	-
4+	-	12 (%60.0)	19 (%95.0)
COX 2 Yoğunluk			
Yok	3 (%15.0)	-	-
Zayıf	14 (%70.0)	15 (%75.0)	8 (%40.0)
Güçlü	3 (%15.0)	5 (%25.0)	12 (%60.0)

Tablo3. Grade'e Göre Cox 2'nin Yaygınlık, Yoğunluk ve Ki-67 Düzeyleri

Değişkenler	Grade 2 (n=20)	Grade 3 (n=20)	Grade 4 (n=20)	p ^a
Cox 2 Yoğunluk	1 (1-2) ^{b,c}	4 (1-4) ^b	4 (1-4) ^c	<0.001
Cox 2	1 (0-	1 (1-	2 (0-	0.003

Address for correspondence: Uzm. Dr. Aysun Gökce Ziraat Mh., Şht. Ömer Halisdemir Blv, Dışkapı - Altındağ 06610 Ankara - Türkiye

e-mail: aysungokce80@yahoo.com.tr

Available at www.actaoncologica.turcica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

Yaygınlık	2) ^c	2) ^d	2) ^{c,d}	
Ki-67	2.75 (0.3-16.3) ^{b,c}	10.1 (1.0-40.7) ^{b,d}	28.1 (16.8-43.5) ^{c,d}	<0.001

^a Kruskal Wallis testi.

^b Grade 2 ile Grade 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$)

^c Grade 2 ile Grade 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$)

^d Grade 3 ile Grade 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$)

Tablo 5. Cinsiyet, COX-2 Yaygınlık ve Yoğunluğuna Göre Ki-67 Boyanma Yüzdesi

Değişkenler	Ki-67 Ortanca (Min.-Maks.)	p
Cinsiyet		
Erkek	16.1 (0.3-43.5)	0.765 ^a
Kadın	10.0 (1.1-40.7)	
COX-2 Yaygınlık		
1+	3.8 (0.3-40.7) ^c	0.002 ^b
2+	5.4 (1.7-30.5)	
3+	6.3 (1.0-19.3) ^d	
4+	22.8 (1.2-43.5) ^{c,d}	
COX-2 Yoğunluk		
Yok	2.6 (0.4-6.6) ^e	0.010 ^b
Zayıf	8.2 (0.3-43.5) ^f	
Güçlü	22.5 (3.2-43.2) ^{e,f}	

^a Mann Whitney U testi.

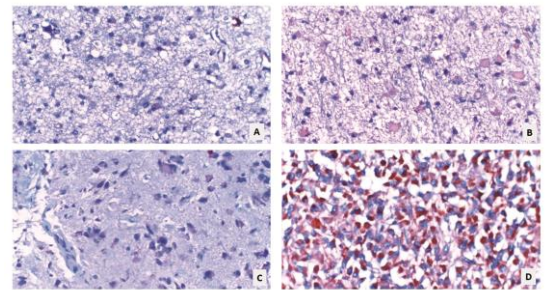
^b Kruskal Wallis testi.

^c Cox-2 yaygınlığı 1+ olan grup ile 4+ arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$)

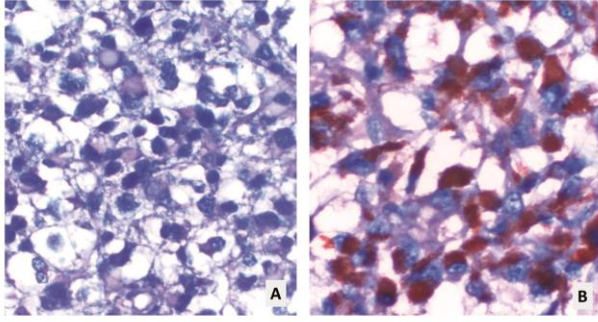
^d Cox-2 yaygınlığı 3+ olan grup ile 4+ arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.016$)

^e Cox-2 yoğunluğu olmayan grup ile güçlü olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.004$)

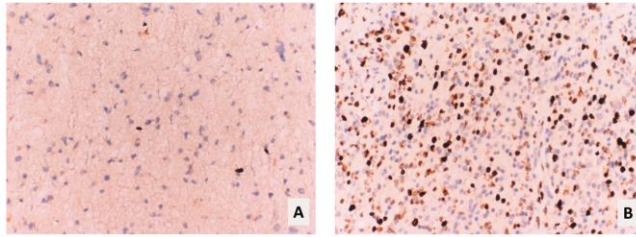
^f Cox-2 yoğunluğu zayıf olan grup ile güçlü olan grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.004$)



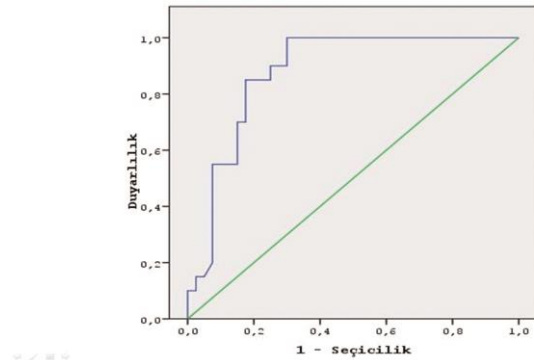
Figür 1.A: Grade II astrositomada COX-2 ile 1+ boyanma yaygınlığı (x200), **B:** Grade II astrositomada COX-2 ile 2+ boyanma yaygınlığı (x200), **C:** Grade III astrositomada COX-2 ile 3+ boyanma yaygınlığı (x200), **D:** Grade IV astrositomada COX-2 ile 4+ boyanma yaygınlığı (x200)



Figür 2.A: Grade III astrositomada COX-2 ile zayıf boyanma (x400), **B:** Grade IV astrositomadaki COX-2 ile kuvvetli boyanma (x400)



Figür 3.A: Grade II astrositomada düşük Ki-67 immünreaktivitesi (x200), **B:** Grade IV astrositomada Ki-67 ile yaygın nükleer ekspresyon (x200)



Figür 4: ROC eğrisi

TARTIŞMA

Astrositomalarda tek başına grade baz alındığında hastaların klinik gidişini saptamak mümkün değildir. Çünkü aynı grade'deki astrositomalar farklı davranabilirler (32).

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 60 olgudan 34'ü (%56,7) erkek, 26'sı (%43,3) kadındı. Beyin tümörlerinin erkeklerde biraz

daha fazla görülme eğiliminde olduğu bilinmektedir. Olgulardaki yaş aralığı 2-75 arasında değişmekteydi. Grade II ile grade III astrositomalı olgularda yaş ortalamaları benzer iken ($p=0.558$), grade IV astrositomalı olguların yaş ortalaması grade II ve grade III astrositomalı olgulara göre daha yüksek olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Glioblastomalı olguların grade II ve grade III olgulara göre daha ileri yaşta görülme eğilimleri olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda grade II'li olguların 17'sinde, grade III ve IV'lü olguların tamamında COX-2 ile boyanma gözlemlendi (%95). Astrositik tümörlerde raporlanan COX-2 immünreaktivitesinin sıklığı %55 ile %100 arasında değişmektedir (12,34). Çalışmamızda elde ettiğimiz oran (%95) Perdiki ve arkadaşları (ark.)nın sonuçları ile aynı (%95) idi ve Joki ve ark.nın çalışma sonuçları ile çok benzerdi (%94) (13,16).

Biriken kanıtlar ile kanserlerin gelişiminde COX-2 yolu ile PG seviyelerindeki artışın önemli olduğu düşünülmektedir (35). Gliomaların progresyon ve formasyonunda COX-2 ve PG'lerin önemi ve tümör grade'i ile artmış PG sentezi arasında korelasyonlar ve gliomalar içinde PG seviyelerinde artış tanımlanmıştır (36).

Bu çalışmada grade II'ye göre grade III ve IV astrositomalı olgularda COX-2 yaygınlık skoru daha yüksek olarak bulundu. ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Grade III ile grade IV astrositomalı olgular arasında COX-2 boyanma yaygınlığı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.087$). Lee ve ark., Shono ve ark. yaptıkları çalışmada COX-2 ekspresyon oranı ile hasta sağkalım süresi ve tümörün patolojik grade'i korele bulunmuştur (11,12). Perdiki ve ark. ve El-Sayed grade IV astrositomalarda grade II ve grade III astrositomalarından daha yüksek COX-2 ekspresyonu gözlemiştir (9,13). Joki ve ark.nın çalışmasında da COX-2 yaygınlığı grade ile korele olarak bulunmuştur (16). Zhang F ve ark. grade I-II ile kıyaslandığında grade III-IV olgularda daha yüksek COX-2 ekspresyonu saptamıştır (10).

Bu çalışmada COX-2 boyanma yoğunluğu grade'e bağlı olarak anlamlı değişim göstermekte idi ($p=0.003$). Joki ve ark.nın çalışmasında 15 grade II astrositomanın tamamında zayıf boyanma gözlenirken 10 grade III astrositomanın 9'unda, 25 grade IV

astrositomanın 16'sında COX-2 ile kuvvetli boyanma elde edilmiştir (16). Yüksek grade'li tümörlerde daha yaygın ve daha yoğun COX-2 ekspresyonu izlenmesi nedeniyle astrositomalarda tümör progresyonunda COX-2'nin önemli rol oynayabileceği ve COX-2 ekspresyonunun daha agresif tümörleri yansıtabileceği düşüncesi oluşmuştur.

Diğer organlarda COX-2 ile yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Sung ve ark.nın yaptığı çalışmada kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve mide adenokarsinomu olguları arasında COX-2 ekspresyonu açısından korelasyon bulunamamıştır (37). Okami ve ark. pankreatik benign kistadenomalarda zayıf, pankreatik karsinomalarda ise kuvvetli COX-2 pozitivitesi izlemiştir (38). Yoshimura ve ark. benign prostat hipertrofisinde zayıf COX-2 ekspresyonu izlerken, prostat karsinomunda belirgin boyanma gözlemişlerdir (39).

Çalışmamızdaki COX-2 pozitif tümör hücreleri tümör dokusunda dağınık olarak izlenmekte idi. Bununla birlikte, tümör nekrozu çevresindeki alanlarda daha belirgin COX-2 ekspresyonu gözlemlendi. Çeşitli çalışmalarda bizim çalışmamızdakine benzer şekilde tümör nekrozu çevresindeki alanlarda belirgin COX-2 ekspresyonu olduğu raporlanmıştır (12,13,15,34). Joki ve ark. ise tümör nekrozu çevresindeki alanlarda COX-2 ekspresyonunda belirginleşme gözlememiştir (16). Çalışmamızda gözlediğimiz tümör nekrozu çevresindeki alanlar da daha belirgin COX-2 ekspresyonu, iskemi ve travmada olduğu gibi hipoksi ya da hipoglisemi tarafından COX-2'nin induklendiğini gösteriyor olabilir. Bununla beraber, nekroz bulunmayan alanlarda da COX-2 boyanmasının gözlenmesi, COX-2'nin esas olarak tümör hücreleri tarafından eksprese ediliyor olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda glomerüloid yapıdakileri de içeren bazı vasküler endotelial hücrelerde COX-2 pozitivitesi izlendi. Astrositomalarda COX-2 ile yapılan bazı çalışmalarda endotelial hücrelerde COX-2 pozitivitesi izlenmiştir (12,13,14,15,16). Anjiogenezis çoğu neoplazmin gelişim, progresyon ve metastazında esas komponenttir. Tümör anjiogenik peptitler sekrete eder ve bunlar tümör neovaskülarizasyonuna katkıda bulunur. Neovaskülarizasyon ise tümör büyümesi için gerekli kanı sağlar (3).

Anjiogenezis, astrositik gliomaların gelişiminde neovaskülarizasyonu indükleyen ve inhibe eden çeşitli moleküller arasındaki dengeye bağımlı olarak anahtar rol oynar. Astrositik gliomaların büyümesi için öncesinde neoangiogenezis gereklidir. Vasküler proliferasyon ve tümörün agresifliği arasında korelasyon tanımlanmıştır. Anjiogenezis çok kompleks ve çok basamaklı bir durumdur (14). Bir çalışmada COX-2 ekspresyonu güçlü bir şekilde INOS, VEGF ve yüksek MVD ile bağlantılı bulunmuştur. Tek değişkenli analizlerde COX-2 ekspresyonu ve kötü gidiş arasında önemli bağlantı gösterilmiştir. COX-2 ve VEGF bağlantılı anjiogenezis için elde edilen bu bulgular COX-2 yolunun yeni damar yapısını destekleyerek astrositik tümörigenezise katkıda bulunabileceği düşüncesine sebep olmuştur (14). Diğer bir çalışmada da COX-2, VEGF ve MVD arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (9). Bizim çalışmamızda hiperplastik endotelial hücrelerde COX-2 ile boyanma olması, angiogeneziste COX-2'nin rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

14 primer ve 14 rekürren glioblastoma olgusunun dahil edildiği bir çalışmada immünohistokimyasal olarak COX-2 ve EGFR çalışılmış ve aynı hastanın primer tümörü ve rekürrensi arasında COX-2 ekspresyonu açısından korelasyon bulunamamıştır. Fakat daha yüksek COX-2 ekspresyonu olanlarda daha erken rekürrens görülebildiği saptanmıştır. COX-2 ekspresyonu ve sağkalım süresi arasında korelasyon gösterilememiştir (15). Başka çalışmalarda da COX-2 ekspresyon oranı yüksek olan olgularda sağkalım süresi daha kısa olarak bulunmuştur. Tümör hücrelerindeki yüksek COX-2 ekspresyonu klinik olarak daha agresif gliomalar ile ilişkilidir ve kötü prognozu gösterir sonucuna ulaşmışlardır (10,11). Shono ve ark. glioblastomalı olgularda radyoterapiyi takiben COX-2 pozitif tümör hücreleri %50-100 arasında olanların pozitif tümör hücreleri %0-50 arasında olanlardan daha kısa sağkalım süresine sahip olduklarını göstermiştir. COX-2 ekspresyonunun olguların gidişatının tespitinde güçlü bir gösterge olduğu sonucuna ulaşılmıştır (12). Buccoliera ve ark.nın oligodendrogliomalarda yaptığı bir çalışmada, yüksek grade'li olanlarda düşük grade'lilerden daha yüksek COX-2 ekspresyonu izlenmiştir. COX-2 negatif

olguların, COX-2 pozitif olanlardan daha uzun sağkalım süresine sahip oldukları gözlenmiştir. COX-2 overekspresyonunun prognostik önemi muhtemel olarak bu enzimin tümör büyüme ve progresyonunu stimüle etme kapasitesine dayanır (40). Bizim çalışmamızda yüksek grade'li olgularda düşük grade'li olgulardan daha yüksek COX-2 ekspresyonu izlendi. Grade arttıkça prognozun kötüleştiği göz önüne alınırsa yüksek COX-2 ekspresyonunun kötü prognozu gösterdiği düşünülebilir.

COX-2'nin nasıl bir mekanizma ile kanser gelişimine katkıda bulunduğu hala açık değildir. Biyolojik ve klinik kanıtlar ile COX-2'nin tümör ile ilişkili birkaç süreçte moleküler seviyelerde işin içine karıştığı düşünülmektedir. Tümör süpresör gen olan p53 çoğu kanserde inaktivedir ya da mutasyona uğramıştır. p53 aynı zamanda COX-2 ekspresyonunu inhibe edebilir. Mutant p53 COX-2 seviyelerini azaltamaz (41). p53 mutasyonu yüksek grade'li gliomalarda düşük grade'li gliomalarından daha sık gözlenir (13). p53 ve COX-2 arasındaki bağlantıyı açığa çıkarmak, tümör grade'indeki artış ile COX-2 seviyelerinde niçin artma olduğunu anlamada önemli olabilir.

Selektif COX-2 inhibisyonu glioma hücrelerinde apoptozisi indükler ve proliferasyonu azaltır (13,42). Joki ve ark. bir COX-2 inhibitörü olan NS-398 ile insan glioma hücrelerinde apoptoziste artış, proliferasyon ve invazyonda azalma olduğunu gözlemişlerdir (16). Artmış COX-2 ekspresyonu, antiapoptotik protein olan bcl-2'nin miktarındaki artış ile ilişkilidir (43). Rat intestinal epitel hücrelerinde artmış COX-2 ekspresyonu ile bu hücrelerde apoptoz eğiliminde azalma olduğu yönünde bilgi mevcuttur (12). Sato A ve ark.nın bir çalışmasında COX-2 blokajının apoptozisi indüklediği bulunmuştur (42). COX-2 normal dokularda ya hiç ekprese olmaz ya da çok az ekprese olur iken malign dokularda ekspresyonunun arttığından bulunmasından beri, COX-2 bağlantılı yollar terapötik yaklaşımlar için potansiyel hedef olarak tanımlanmıştır (15).

Çalışmamızda grade arttıkça astrositomadaki Ki-67 boyanma indeksinde artma olduğu gözlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamızdakine benzer şekilde astrositomadaki Ki-67 boyanma indeksinin grade arttıkça artma

eğiliminde olduğu gözlenmiştir (3,4,26,27,28,30,33,44,45,46). Bu sonuçlara göre grade ile Ki-67 indeksiindeki artış, daha kötü seyirli hastalık ile bağlantılı gözükmemektedir.

Çalışmaların bazılarında grade II astrositoma ile grade III astrositoma ve grade II astrositoma ile grade IV astrositoma arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken grade III astrositoma ile grade IV astrositoma arasındaki ayırmada farklılık gözlenmemiştir (3,26,27,28,45,46). Bazı araştırmalarda ise bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük ve yüksek grade'liler yanısıra grade III astrositoma ve grade IV astrositoma arasında da Ki-67 indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmiştir (33,44,47). Bu sonuçlar özellikle küçük biyopsilerde Ki-67 indeksinin histopatolojik, radyolojik ve klinik bulgulara ek tanısal yardımcı metod olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Prognostik faktör olarak Ki-67 indeksini değerlendiren çalışmalarda belirlenen 'cut-off' değerleri oldukça değişkendir. Hsu ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada Ki-67 indeksi >1,5 bulunanlar daha kötü prognoz ile bağlantılı iken, Schiffer ve ark.nın çalışmasında Ki-67 indeksi >8 olanlar daha kısa survival ile bağlantılı olarak bulunmuştur (26,31). Bir başka çalışmada ise prognostik değer için 'cut-off' noktası 2,8 olarak bulunmuştur (45). Sallinen ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada Ki-67 indeksi açısından grade II ile grade III tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. En iyi sensitivite ve spesifiteye Ki-67 indeksi için 'cut-off' değerinin 8 olduğu durumda ulaşılmıştır. Prognostik değer için 'cut-off' noktası ise 15,3 olarak değerlendirilmiştir (48). Bizim çalışmamızda grade II tümörlerin grade III ve grade IV tümörlerden ayırt edilmesinde Ki-67'nin en iyi kesme noktası 16,5 olarak bulundu. Grade IV tümörleri indeksi açısından 16,5'un altındaki değere sahip olgular %100 seçicilik %40 duyarlılık oranında grade II tanısı almaktadır. Ki-67 indeksi açısından 20,5'un üzerindeki değere sahip olgular ise %95 duyarlılık, %75 seçicilik oranında grade IV tanısı almaktadır.

Astrositomalarda Ki-67 indeksini değerlendiren çalışmalarda grade'ler için bulunan ortalama ve ortanca değerler oldukça değişkendir. Hsu ve ark.nın 16 grade II astrositoma, 31 grade III astrositoma, 33 grade

IV astrositoma olgusunu içeren çalışmada ortalama Ki-67 değerleri sırasıyla; 0.88, 8,75, 9,12 olarak gözlenmiştir (26). Eneström ve ark.nın 6 grade II astrositoma, 9 grade III astrositoma, 7 grade IV astrositoma olgusunda yapmış olduğu bir çalışmada ise ortalama Ki-67 değerleri sırasıyla; 7.6, 13.3, 24.3 olarak izlenmiştir (44). Yani bir çalışmada grade IV astrositoma için gösterilen değer başka bir çalışmadaki grade II astrositomada saptanan değer ile aynı olabilir. Bu da Ki-67 indeksinin tek başına tanı koymada yeri olmadığını, ancak diğer histopatolojik, klinik, radyolojik bulgular ile beraber değerlendirildiğinde anlamlı sonuçlara ulaşılacağını göstermektedir. Gerek diagnostik gerek prognostik amaçlı belirlenen ortalama Ki-67 düzeyleri oldukça değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalar arasında ve hatta aynı tümördeki farklı örneklerde bile ortalama Ki-67 indeksini saptamak hala problemdir. Bu durum, Ki-67 indeksi için standardizasyon kurulmak istenmesine rağmen laboratuvarlar arasındaki farklılığı yansıtıyor olabilir. Bu değişkenlik immünohistokimyasal prosedür ve immün boyamanın yorumundaki farklılıklar, doku seçimi ve tümörün heterojenliğine de bağlı olabilir. Çalışmamızda COX-2 boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu arttıkça Ki-67 boyanma yüzdesinde de istatistiksel olarak anlamlı artış görülmekte idi. Shono ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada yüksek COX-2 ekspresyonu artmış histolojik grade ile korele olarak bulunur iken, p53 immün boyanması, bcl-2 ekspresyonu, retinoblastoma (Rb) protein ekspresyonu, p16 kaybı ve yüksek MIB-1 ekspresyonu ile korele bulunmamıştır (12). Perdiki ve ark. ise COX-2 ekspresyonundaki artış ile histolojik grade, proliferatif potansiyel ve bu tümörlerde anjiogenezisi yönlendirdiği bilinen VEGF, anjiogenik faktör HIF-1α ekspresyonu ve vasküler yüzey alanı ile yakın ilişki saptamışlardır (13). Prayson ve ark. 47 glioblastoma olgusunda immünohistokimyasal olarak MIB1 ve COX-2 boyanması arasındaki korelasyonu değerlendirmiş ve daha yüksek hücre proliferasyon oranına sahip tümörlerin, COX-2 ekspresyonunda artma eğilimi olduğunu göstermiştir (49). Bu çalışmada da Perdiki ve ark. ve Prayson ve ark.nın çalışmasındakine benzer şekilde COX-2 ekspresyonu ve Ki-67 indeksi ilişkili bulunmuştur. Proliferatif aktivitede artış ile COX-2 ekspresyonundaki artış korele olarak

değerlendirilmiştir. Bu durum COX-2 ekspresyonundaki artışın astrositomaların proliferasyonunda rol oynayabileceğini ya da proliferatif aktivitenin COX-2 ekspresyonunda artışa neden olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada yaş arttıkça Ki-67 boyanma yüzdesinde de istatistiksel olarak anlamlı artış görülmekte idi. Astrositomalı olgularda, herhangi bir histolojik grade'e sahip olguda yaş ile sağ kalım ters orantılıdır. Bu sebeple yaş arttıkça tümörlerdeki proliferatif potansiyelin bir göstergesi olan Ki-67 indeksinde de artış olabilir

SONUÇ

Sonuçlar yüksek COX-2 ekspresyonunun astrositomaların progresyonunda, proliferasyonunda rol oynayabileceğini, daha agresif tümörleri yansıtabileceğini, astrositomaların tedavisinde COX-2 inhibitörlerinin mevcut tedavi protokollerine ek olarak potansiyel bir terapötik role sahip olabileceğini düşündürdü.

Ayrıca farklı grade'e sahip tümörler arasında, Ki-67 indeksi açısından anlamlı farklılıklar olması nedeni ile özellikle küçük biyopsilerde tümörler değerlendirilirken Ki-67 indeksinin ek tanısal yöntem olabileceği düşünülmüştür. Ki-67 indeksindeki artış, daha kötü seyirli hastalık ile de bağlantılı gözükmektedir.

REFERANSLAR

1. Gholamrezanezhad A, Shooli H, Jokar N, Nemati R, Assadi M. Radioimmunotherapy (RIT) in Brain Tumors. Nucl Med Mol Imaging 2019; 53(6): 374-81.
2. Pessoa IA, Amorim CK, Ferreira WAS, et al. Detection and Correlation of Single and Concomitant TP53, PTEN, and CDKN2A Alterations in Gliomas. Int J Mol Sci 2019; 20(11).
3. McKeever PE, Ross DA, Strawderman MS, Brunberg JA, Greenberg HS, Junck L. A comparison of the predictive power for survival in gliomas provided by MIB-1, bromodeoxyuridine and proliferating cell nuclear antigen with histopathologic and clinical parameters. J Neuropathol Exp Neurol 1997; 56(7): 798-805.
4. Johannessen AL, Torp SH. The clinical value of Ki-67/MIB-1 labeling index in human astrocytomas. Pathol Oncol Res 2006; 12(3): 143-7.

5. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb j* 1998; 12(12): 1063-73.
6. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part I). *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(20): 1529-36.
7. DuBois RN, Awad J, Morrow J, Roberts LJ, 2nd, Bishop PR. Regulation of eicosanoid production and mitogenesis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor- α and phorbol ester. *J Clin Invest* 1994; 93(2): 493-8.
8. Smith WL, Garavito RM, DeWitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 1996; 271(52): 33157-60.
9. El-Sayed M, Taha MM. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase-2 in astrocytoma: correlation with angiogenesis, tumor progression and survival. *Turk Neurosurg* 2011; 21(1): 27-35.
10. Zhang F, Chu J, Wang F. Expression and clinical significance of cyclooxygenase 2 and survivin in human gliomas. *Oncol Lett* 2017; 14(2): 1303-8.
11. Lee JM JS, Rhu HH, Kim IY, Lee MC. Cyclooxygenase-2 Expression Predicts Prognosis in Astrocytic Tumors. *J Korean Neurosurg Soc* 2004; 36: 437-42..
12. Shono T, Tofilon PJ, Bruner JM, Owolabi O, Lang FF. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res* 2001; 61(11): 4375-81.
13. Perdiki M, Korkolopoulou P, Thymara I, et al. Cyclooxygenase-2 expression in astrocytomas. Relationship with microvascular parameters, angiogenic factors expression and survival. *Mol Cell Biochem* 2007; 295(1-2): 75-83.
14. Hara A, Okayasu I. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in human astrocytic gliomas: correlation with angiogenesis and prognostic significance. *Acta Neuropathol* 2004; 108(1): 43-8.
15. Sminia P, Stoter TR, van der Valk P, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor in primary and recurrent glioblastoma multiforme. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131(10): 653-61.
16. Joki T, Heese O, Nikas DC, et al. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398. *Cancer Res* 2000; 60(17): 4926-31.
17. Zweifel BS, Davis TW, Ornberg RL, Masferrer JL. Direct evidence for a role of cyclooxygenase 2-derived prostaglandin E2 in human head and neck xenograft tumors. *Cancer Res* 2002; 62(22): 6706-11.
18. Buskens CJ, Sivula A, van Rees BP, et al. Comparison of cyclooxygenase 2 expression in adenocarcinomas of the gastric cardia and distal oesophagus. *Gut* 2003; 52(12): 1678-83.
19. Molina MA, Sitja-Armau M, Lemoine MG, Frazier ML, Sinicropo FA. Increased cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic carcinomas and cell lines: growth inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Res* 1999; 59(17): 4356-62.
20. Liu XH, Yao S, Kirschenbaum A, Levine AC. NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces apoptosis and down-regulates bcl-2 expression in LNCaP cells. *Cancer Res* 1998; 58(19): 4245-9.
21. Brown JR, DuBois RN. Cyclooxygenase as a target in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(12 Pt 2): 4266s-9s.
22. Erkinheimo TL, Lassus H, Sivula A, et al. Cytoplasmic HuR expression correlates with poor outcome and with cyclooxygenase 2 expression in serous ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(22): 7591-4.
23. Key G, Becker MH, Baron B, et al. New Ki-67-equivalent murine monoclonal antibodies (MIB 1-3) generated against bacterially expressed parts of the Ki-67 cDNA containing three 62 base pair repetitive elements encoding for the Ki-67 epitope. *Lab Invest* 1993; 68(6): 629-36.
24. Alimohammadi E, Bagheri SR, Sadeghsalehi A, Rizevandi P, Rezaie Z, Abdi A. Prognostic factors in patients with glioblastoma multiforme: focus on the pathologic variants. *Acta Neurol Belg* 2019.
25. Ahmadipour Y, Jabbarli R, Gembruch O, et al. Impact of Multifocality and Molecular Markers on Survival of Glioblastoma. *World Neurosurg* 2019; 122: e461-e6.
26. Hsu DW, Louis DN, Efird JT, Hedley-Whyte ET. Use of MIB-1 (Ki-67) immunoreactivity in differentiating grade II and grade III gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56(8): 857-65.
27. Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T. Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 monoclonal antibody on archival material. *Acta Neuropathol* 1994; 87(1): 47-54.
28. Khalid H, Shibata S, Kishikawa M, Yasunaga A, Iseki M, Hiura T. Immunohistochemical analysis of progesterone receptor and Ki-67 labeling index in astrocytic tumors. *Cancer* 1997; 80(11): 2133-40.
29. Reavey-Cantwell JF, Haroun RI, Zahurak M, et al. The prognostic value of tumor markers in patients with glioblastoma multiforme: analysis of 32 patients and review of the literature. *J Neurooncol* 2001; 55(3): 195-204.
30. Giangaspero F, Doglioni C, Rivano MT, Pileri S, Gerdes J, Stein H. Growth fraction in human brain tumors defined by the monoclonal antibody Ki-67. *Acta Neuropathol* 1987; 74(2): 179-82.
31. Schiffer D, Cavalla P, Chio A, Richiardi P, Giordana MT. Proliferative activity and prognosis of low-grade astrocytomas. *J Neurooncol* 1997; 34(1): 31-5.
32. Torp SH, Alsaker M. Ki-67 immunoreactivity, basic fibroblastic growth factor (bFGF) expression, and microvessel density as supplementary prognostic tools in low-grade astrocytomas. An immunohistochemical study with special reference to the reliability of

- different Ki-67 antibodies. *Pathol Res Pract* 2002; 198(4): 261-5.
33. Wakimoto H, Aoyagi M, Nakayama T, et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling indices obtained using MIB-1 monoclonal antibody in patients with supratentorial astrocytomas. *Cancer* 1996; 77(2): 373-80.
34. Deininger MH, Weller M, Streffer J, Mittelbronn M, Meyermann R. Patterns of cyclooxygenase-1 and -2 expression in human gliomas in vivo. *Acta Neuropathol* 1999; 98(3): 240-4.
35. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (Part II). *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(21): 1609-20.
36. Castelli MG, Chiabrando C, Fanelli R, et al. Prostaglandin and thromboxane synthesis by human intracranial tumors. *Cancer Res* 1989; 49(6): 1505-8.
37. Sung JJ, Leung WK, Go MY, et al. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000; 157(3): 729-35.
38. Okami J, Yamamoto H, Fujiwara Y, et al. Overexpression of cyclooxygenase-2 in carcinoma of the pancreas. *Clin Cancer Res* 1999; 5(8): 2018-24.
39. Yoshimura R, Sano H, Masuda C, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89(3): 589-96.
40. Buccoliero AM, Caldarella A, Arganini L, et al. Cyclooxygenase-2 in oligodendroglioma: possible prognostic significance. *Neuropathology* 2004; 24(3): 201-7.
41. Subbaramaiah K, Altorki N, Chung WJ, Mestre JR, Sampat A, Dannenberg AJ. Inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression by p53. *J Biol Chem* 1999; 274(16): 10911-5.
42. Sato A, Mizobuchi Y, Nakajima K, et al. Blocking COX-2 induces apoptosis and inhibits cell proliferation via the Akt/survivin- and Akt/ID3 pathway in low-grade-glioma. *J Neurooncol* 2017; 132(2): 231-8.
43. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995; 83(3): 493-501.
44. Enestrom S, Vavruch L, Franlund B, Nordenskjold B. Ki-67 antigen expression as a prognostic factor in primary and recurrent astrocytomas. *Neurochirurgie* 1998; 44(1): 25-30.
45. Ralte AM, Sharma MC, Karak AK, Mehta VS, Sarkar C. Clinicopathological features, MIB-1 labeling index and apoptotic index in recurrent astrocytic tumors. *Pathol Oncol Res* 2001; 7(4): 267-78.
46. Torp SH. Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. *Clin Neuropathol* 2002; 21(6): 252-7.
47. Di X, Nishizaki T, Harada K, Kajiwar K, Nakayama H, Ito H. Proliferative potentials of glioma cells and vascular components determined with monoclonal antibody MIB-1. *J Exp Clin Cancer Res* 1997; 16(2): 153-7.
48. Sallinen PK, Haapasalo HK, Visakorpi T, et al. Prognostication of astrocytoma patient survival by Ki-67 (MIB-1), PCNA, and S-phase fraction using archival paraffin-embedded samples. *J Pathol* 1994; 174(4): 275-82.
49. Prayson RA, Castilla EA, Vogelbaum MA, Barnett GH. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by immunohistochemistry in glioblastoma multiforme. *Ann Diagn Pathol* 2002; 6(3): 148-53.

Spectrum of Variants Detected in Cancer Susceptibility Genes Analyzed in Turkish Pancreatic Cancer Patients

Türk Pankreas Kanseri Hastalarında Kansere Yatkınlık Genlerinde Tespit Edilen Varyantların Spektrumu

Taha BAHSİ¹, Hanife SAAT²

¹SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Ankara

²SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 31.03.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.82574

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Pankreas kanseri, tüm diğer kanser türleri arasında en yüksek mortalite oranına sahip olan türdür. Pankreas kanserinin 2030 yılına kadar akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebebiyet veren kanser türü olacağı ön görülmektedir. BRCA1, BRCA2, CDKN2A, ATM, PALB2 ve Lynch sendromu genleri pankreas kanserine yatkınlık oluşturmaktadır. Bu genlerdeki patojenik veya şüpheli varyantların bilinmesi önemlidir. Bizde çalışmamızda ailesel yatkınlık olduğu düşünülen Türk pankreas kanseri hastalarında ki varyantları araştırmayı hedefledik.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Pankreas kanseri nedeni ile başvuran ve soygeçmişinde çok sayıda kanser öyküsü bulunan 16 hastanın sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait DNA örnekleri yeni nesil DNA dizi analizi yöntemi ile dizilendi.

BULGULAR: Çalışma sonucunda 7 hastada hastalık sebebi olduğunu düşündüren herhangi bir değişim saptanmadı. Beş hastada klinik önemi bilinmeyen (VUS) değişim, 3 hastada patojenik ve bir hastada ise muhtemel patojenik değişim tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışma sonrasında daha önce pankreas kanseri ile ilişkili olduğu bilinen genlerde patojenik değişimler saptadık. Özellikle BRCA2, ATM ve MEN1 geninde bulunan değişimlerin hastalıkla güçlü bir ilişkisi olduğunu düşünmekteyiz. Türk pankreas kanseri hastalarında daha önce böyle bir çalışma yapılmamış olmasının yanında yeni tespit ettiğimiz varyantların literatüre katkısı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Kanseri, Hereditör Kanser Paneli, Yeni Nesil DNA Dizi Analizi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Pancreatic cancer has the highest mortality among the all cancers. It is predicted that pancreatic cancer will be the most common cancer that causes death after lung cancer until 2030. BRCA1, BRCA2, CDKN2A, ATM, PALB2 and Lynch syndrome genes predispose to pancreatic cancer. It is important to know the pathogenic or VUS variants in these genes. In our study, we aimed to investigate variants in Turkish pancreatic cancer patients who are thought to have familial predisposition.

METHODS: The results of 16 patients who referred to for pancreatic cancer and had a family history of cancer history were analyzed retrospectively. DNA samples of the patients were sequenced by the next generation DNA sequence analysis method.

RESULTS: As a result of the study, no change was detected in 7 patients suggesting the cause of the disease. Five patients had unknown clinical significance (VUS) variant, three patients had pathogenic variant and one patient had likely pathogenic variant.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study, we detected pathogenic variants in genes previously known to be associated with pancreatic cancer. We think that especially the variants in BRCA2, ATM and MEN1 gene have a strong relation with the pancreatic cancer. We think that in Turkish pancreatic cancer patients, such a study has not been done before and the new variants we have identified will contribute to the literature.

Keywords: Pancreatic cancer, Hereditary cancer panel, Next Generation DNA Sequencing

GİRİŞ

Pankreas kanseri, tüm diğer kanser türleri arasında en yüksek mortalite oranına sahip olan türdür. 2019 yılında ABD’de 56.700 yeni vaka ve pankreas kanseri kaynaklı 45,750 ölüm bildirilmiştir (1). Son üç yılda dahi yeni vaka ve mortalite oranlarının yaklaşık %8 civarında arttığı da göz önüne alındığında, pankreas kanserinin 2030 yılına kadar akciğer kanserinden sonra en sık ölüme sebebiyet veren kanser türü olacağı ön görülmektedir (2, 3). Pankreatik neoplazilerin tamamına yakını oluşturulan duktal adenokarsinom, aynı zamanda tedaviye de en dirençli türdür. Hastalığın hızlı bir şekilde mortaliteye ilerlemesi, hastalık üzerine yapılan araştırmaları da kısıtlamaktadır.

BRCA1, BRCA2, CDKN2A, Lynch sendromu ile ilişkili yanlış-eşleşme tamir genleri ve hereditör pankreas kanseri ilişkili genlerin (PRSS1 ve SPINK2), pankreas kanserlerinde risk artışına sebep olduğu kanıtlanmıştır. PALB2 ve ATM genlerinin germinal hücrelerdeki patojenik ve olası patojenik varyasyonları da pankreas kanserine yatkınlık oluşturmaktadır. Bu durum, özellikle soy geçmişinde öykü olmayan de novo/sporadik vakalarda şüphenin PALB2 ve ATM genlerine yönelmesine sebep olmaktadır. Yakın dönemde literatüre kazandırılma ihtimali olan, kanser ailelerine yapılan geniş tabanlı genomik analizlerle tespit edilmiş ve fonksiyonel analizleri devam eden aday genler olmasına rağmen, mevcut durumda pankreas kanseri açısından en yüksek risk BRCA2 ve CDKN2A genlerinin patojenik varyantları ile oluşmaktadır. Yatkınlık genlerinin kalıtım paternleri otozomal resesif ve otozomal dominant olarak değişmekle birlikte, kliniğe etkileri tek gen hastalıklarında görülen patojenik varyantların aksine, çevresel etkenler ve diğer birçok faktörlerle birlikte değişkenlik göstermektedir (4).

Yeni nesil dizileme teknolojilerinden önce ailesel pankreas kanserlerinin tanısının rutin tanı hizmetleri vasıtasıyla konmasının, birçok açıdan limitasyonlar içerdiği bilinmektedir. Kanser yatkınlık genlerinden oluşan genetik tanı panelleri ile birlikte bu limitasyonlar kalkmış, yüksek çıktılı dizileme platformları rutin tanı hizmetleri kapsamında bu testlerin uygulanabilirliğine katkıda bulunmuştur. Sağlıklı ve hasta bireylere ait veritabanları bu dönemde geliştirilmiş ve

özellikle hastalık veritabanları gönüllü kullanıcıların veri paylaşımı ile gün geçtikçe daha da genişlemektedir (5, 6). Dizileme sonucunda elde edilen genomik varyantların yorumlanmasında özellikle sağlıklı birey verileri, önemi belirsiz değişiklikler hakkında yapılan değerlendirmeler açısından önem taşımaktadır. Bu kapsamda ülkemizde hala yapılanma aşamasında olan Türk Genom Projesi’nin ciddi bir ihtiyaca cevap vereceği düşünülmektedir.

Kanser yatkınlıklarının spektrumu farklı milliyetler ve farklı coğrafyalar arasında çeşitlilik göstermektedir (7). Pankreas kanserinin aileselliği ile ilgili dünyada yapılmış birçok çalışma olmakla birlikte, ülkemizde özellikle yeni nesil dizileme tabanlı çalışmalar açısından yeterli veri bulunmamaktadır (8, 9). Genetik testlerin uygulanması hususunda ulusal bir sağlık politikasının geliştirilebilmesi için yatkınlık genlerindeki varyasyonların dağılımının belirlenmesi ve kurucu mutasyonların tanımlanması gerekmektedir. Bu kapsamda, çalışmamız bu sürece katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hasta ve Örnek Seçimi

2018-2019 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Kliniklerine pankreas kanseri nedeniyle başvurmuş olan 16 hastaya ait genetik test sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastalar seçilirken özgeçmiş ve soygeçmişinde ailesel kanserlere yatkınlık şüphesi dikkate alındı. Hastaların tamamının soygeçmişinde (birinci ve ikinci derece yakınlarında) en az dört kanser hastası vardı. Hastalardan test öncesi bilgilendirilmiş DNA onam formu alınmıştır.

DNA Eldesi ve Genetik Test

Hastalara ait periferik kan örnekleri EDTA’lı tüplere alındıktan sonra QIAcube® otomatik DNA izolasyon sistemi (Qiagen Inc. Mississauga, ON, Kanada) ile DNA ekstraksiyonu gerçekleştirildi. Elde edilen DNA örnekleri QIAGEN Geniş Hereditör Kanser Paneli (Qiagen, Hilden, Germany) ve Hereditör Kanser Solüsyon v1.1 Paneli kullanılarak Illumina Miseq Illumina Inc., San Diego, CA, USA) yeni nesil DNA dizi analiz sistemi ile

dizilendi. Bu panellere ait gen içerikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Dizileme işlemi sonucu elde edilen veriler QIAGEN Clinical Insight (QCI™) ve Sophia DDM software (Sophia Genetics, Saint-Sulp) varyant analiz programları ile analiz edildi. Analiz için ayrıca in-silico veritabanları ve literatür verileri de kullanıldı. Homopolimer bölge, insersiyon ve delesyon değişimleri ve splice bölge mutasyonları sanger yöntemi ile doğrulandı.

Tablo 1. Panellerin gen içerikleri

QIAGEN QIASEQ HEREDITARY CUSTOM CANCER PANEL	SOPHIA HEREDITARY CANCER SOLUTION PANEL
AIP, APC, ATM, ATR, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, CTNNA1, EPCAM, FAM175A, FANCC, FLCN GALNT12, GEN1, GPC3, GRE M1, HOXB13, MET, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NTHL1, PALB2, PALLD, PIK3CA, PMS1, PMS2, POLD1, PRSS1, PTCH1, PTEN, RAD50, RAD51B, RAD51C, RAD51D, RET, RINT1, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, STK11, TP53, VHL, XRCC2	ATM, APC, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FAM175A, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PIK3CA, PMS2, PMS2CL, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, XRCC2

Tablo 2. Patojenik ve VUS varyantlar

n	Gen	Transkript ID	Lokasyon	cDNA Değişikliği	Mutasyon Tipi	Varyant Tipi
1	ATM	NM_000051	Ekzon 13	c.1952T>C	Missense	VUS ¹
1	ATM	NM_000051	İntron 43	c.6199-1G>T	Splicing	Patojenik
1	BRCA2	NM_000059.3	Ekzon 10	c.1773_1776delTTAT	Frameshift	Patojenik
1	BRCA2	NM_000059.3	Ekzon 11	c.5092T>C	Missense	VUS ¹
1	BRCA2	NM_000059.3	Ekzon 11	c.4599A>C	Missense	VUS ¹
1	MEN1	NM_000244.3	Ekzon 08	c.1199delAinsCTT	Frameshift	Patojenik
1	MSH6	NM_000179.2	Ekzon 05	c.3359A>G	Missense	VUS ¹
1	MUTYH	NM_001128425.1	Ekzon 09	c.734G>A	Missense	M. Patojenik ²
1	NTHL1	NM_002528.7	Ekzon 02	c.298C>T	Missense	VUS ¹

¹VUS: variant of uncertain significance - önemi belirsiz değişiklik, ²M. Patojenik: muhtemel patojenik

TARTIŞMA

Pankreas kanseri tanıları hastaların %25’inde patojenik/olası patojenik varyant tespit

Varyant Analizi

Varyant analizleri ACMG/AMP standartlarına göre varyant analiz programları yardımı ile veritabanları ve literatüre göre yorumlanmıştır. Patojenik varyant sınıflandırmaları; klinik bulgular ve aile öyküsü, bağımsız destekleyici gözlemler ile fonksiyon çalışmalarına göre kılavuzlar tarafından belirlenmiştir. Muhtemel patojenik varyantların protein fonksiyonu üzerinde potansiyel zararlı olduğu tahmin edilerek hastalığın muhtemel sebebi kabul edilmektedir (>%90 hasatlık sebebi). Klinik önemi bilinmeyen (VUS) varyantlar ise protein üzerinde etkisi bilinmeyen veya şüpheli olan varyantlardır.

BULGULAR

Pankreas kanseri nedeni ile kliniğimize başvuran 16 hastaya herediter kanserlere yatkınlık oluşturduğu bilinen genleri kapsayan genetik panellerin sonuçları analiz edilerek değerlendirildi. Onaltı hastanın yedisinde hastalığa sebep olabileceği düşünülen herhangi bir değişiklik saptanmadı. Beş hastada klinik önemi bilinmeyen (VUS) değişiklik saptandı. Üç hastada patojenik ve bir hastada ise muhtemel patojenik mutasyon belirlendi. *MSH6* ve *VHL* geninde aynı hastada VUS değişimi bulunurken diğer VUS değişimleri *MSH2*, *ATM*, *NTHL1* ve *BRCA2* geninde saptandı. Patojenik mutasyonlar ise *MEN1*, *BRCA2*, *ATM* ve *MUTYH* genlerinde belirlendi (Tablo 2).

edilmesi, pankreas kanseri tanısı alan her hastanın herediter kanser paneli uygulaması için tıbbi genetik polikliniğine konsülte edilmesi

gerektiğini göstermektedir. *BRCA2* c.1773_1776delT (NM_000059.3) ve *ATM* c.6199-1G>T (NM_000051) patojenik varyasyonları, yazıda da belirtilen ve hasar verici mutasyonları pankreas kanserine neden olan genlerde meydana gelmişlerdir. *BRCA1* ve *BRCA2* genlerinin genin anlamlı bir kısmını etkileyen fonksiyon kaybettirici varyasyonları hem hastalık veritabanlarında hem de in silico tahmin algoritmalarında patojenik olarak belirtilmektedir. *ATM* geninin splice bölgesindeki değişiklikler ise ClinVar veritabanında, hastadaki varyasyon da bu gruba dahil olmak üzere, patojenik olarak bildirilmiştir.

MUTYH geninin homozigot değişiklikleri kolorektal kanserlerle ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, homozigot bireyler kadar risk taşımamakla birlikte heterozigot bireylerde de yatkınlık tespit edilmiştir (10, 11). Hastada tespit edilen heterozigot varyantla birleşik heterozigosite üzerinden klinik oluşturabilecek başka bir şüpheli varyant tespit edilmemiştir. Ayrıca tek gen hastalıkları, büyük ölçüde dizi analizi yöntemi ile tanı alabilse de hastalığa sebep olan moleküler değişikliklerin az bir kısmı dizi teknolojilerinin tespit edemediği kopya sayısı değişiklikleri kapsamında oluşmaktadır (12). Her ne kadar kullanılan analiz programları aynı kontrol örneklerine ait genomik datanın okuma derinliklerinin karşılaştırılması üzerinden kopya sayısı değişikliklerini düşük hassasiyette analiz etmeye olanak sağlasa da, elde edilen sonuçlar mikrodizin veya MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) yöntemi ile doğrulanmak zorundadır (13). Bu minvalde *MUTYH* genine ait veride birleşik heterozigosite oluşturacak kopya sayısı değişikliği de tespit edilmemiştir.

MEN1 geninin mutasyonlarında genellikle pankreatik nöroendokrin tümörler görülmekle birlikte pankreatik duktal adenokarsinomlarda da bildirilmiştir (14-16). Tarafımıza danışılan *MEN1* c.1199delAinsCTT (NM_000244.3) patojenik varyasyonu tespit edilen hasta duktal adenokarsinom tanısı almış olup, henüz *MEN1* ile ilişkili neoplaziler açısından tanı almamıştır. Söz konusu genomik değişikliğin tanıya etkisi fonksiyon çalışmalarından elde edilen verilerle anlaşılabilecektir. *MEN1* genindeki patojenik veya olası patojenik varyantların pankreatik duktal adenokarsinoma katkısı hakkındaki

veriler henüz yeterli seviyede değildir. Bu sebeple bu türden vakaların *MEN1*'in pankreatik duktal adenokarsinom gelişimine katkısına ışık tutacaktır.

Analizler sırasında elde edilen kimi varyantlar bazen çelişkili sonuçlar bazen de kanıt yetersizliği sebebiyle önemi belirsiz değişiklik (VUS) olarak sınıflanmaktadır. Bu türden değişikliklerin rapor edildiği durumlarda, varyantların belirli aralıklarla yeniden sınıflama kriterlerine tabi tutulması gerektiği bildirilmektedir (17).

Tüm bu veriler ışığında, genetik tanı olanaklarının yaygınlaşması ile pankreatik kanserlerin moleküler mekanizmalarının anlaşılması sonucunda genetik danışmanlığın koruyucu ve önleyici fonksiyonunun daha ileri düzeye taşınacağı; kanser tanısı almış bireylerde ise kişiye özel tedavi ile daha efektif tedavi olanaklarının gelişeceği düşünülmektedir.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(1):7-34.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. Cancer research. 2014;74(11):2913-21.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians. 2016;66(1):7-30.
4. Roberts NJ, Norris AL, Petersen GM, Bondy ML, Brand R, Gallinger S, et al. Whole genome sequencing defines the genetic heterogeneity of familial pancreatic cancer. Cancer discovery. 2016;6(2):166-75.
5. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown G, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. Nucleic acids research. 2016;44(D1):D862-D8.
6. Karczewski KJ, Weisburd B, Thomas B, Solomonson M, Ruderfer DM, Kavanagh D, et al. The ExAC browser: displaying reference data information from over 60 000 exomes. Nucleic acids research. 2017;45(D1):D840-D5.
7. John EM, Miron A, Gong G, Phipps AI, Felberg A, Li FP, et al. Prevalence of pathogenic *BRCA1* mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. Jama. 2007;298(24):2869-76.
8. Bahsi T, Erdem HB. Spectrum of *BRCA1/BRCA2* variants in 1419 Turkish breast and ovarian cancer patients: a single center study. Turkish Journal of Biochemistry.
9. Erdem HB, Bahsi T. Multigene panel testing for hereditary breast cancer: An analysis of 70

- BRCA-negative Turkish patients. Cumhuriyet Tıp Dergisi. 2019;41(3):569-75.
10. Farrington SM, Tenesa A, Bametson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al. Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects. The American Journal of Human Genetics. 2005;77(1):112-9.
 11. Jones Sn, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT, et al. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G: C→ T: A mutations. Human Molecular Genetics. 2002;11(23):2961-7.
 12. Torrezan GT, da Silva FC, Krepischi AC, Santos ÉM, de O Ferreira F, Rossi BM, et al. Breakpoint characterization of a novel large intragenic deletion of MUTYH detected in a MAP patient: Case report. BMC medical genetics. 2011;12(1):128.
 13. Slater H, Bruno D, Ren H, Pertile M, Schouten J, Choo K. Rapid, high throughput prenatal detection of aneuploidy using a novel quantitative method (MLPA). Journal of medical genetics. 2003;40(12):907-12.
 14. Lopez CL, Waldmann J, Fendrich V, Langer P, Kann PH, Bartsch DK. Long-term results of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms in patients with MEN1. Langenbeck's archives of surgery. 2011;396(8):1187.
 15. Karges W, Maier S, Schmidt F, Gress TM, Boehm BO. Role of the MEN1 tumour suppressor gene in human ductal pancreatic cancer. Cancer letters. 2000;157(1):51-5.
 16. Karpathakis A, Pericleous M, Luong TV, Khoo B, Thirlwell C, Toumpanakis C, et al. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia 1 syndrome. Pancreas. 2013;42(4):725.
 17. Murray ML, Cerrato F, Bennett RL, Jarvik GP. Follow-up of carriers of BRCA1 and BRCA2 variants of unknown significance: variant reclassification and surgical decisions. Genetics in Medicine. 2011;13(12):998-1005.

Diagnostic Utility of Microarray Testing in Chromosome Five Associated Disorders

Beşinci Kromozom İlişkili Hastalıklarda Mikrodizin Analizinin Tanısal Önemi

Haktan Bagis Erdem¹, Ahmet Cevdet Ceylan²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi:31.03.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.68926

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kromozomal boyutta 50 bazdan daha büyük alanı kaplayan değişikliklere kopya sayısı değişikliği (copy number variation – CNV) adı verilmektedir. Beşinci kromozom, üzerinde yerleşik genlerin fonksiyonu itibarıyla farklı fenotiplerin gelişimine açık ve diğer kromozomal lokasyonlara nazaran patojenik değişikliklerin daha sık görüldüğü bir alandır. Makalemizde, bu antiteyi desteklemek amacıyla mikrodizin analizlerinde tespit edilen, beşinci kromozomda yerleşik patojenik CNV’lerin sebep olduğu bir Sotos sendromu, bir CCT5 geni ilişkili nöropati ve üç 5q14 mikrolelesyonu bildirilmiştir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Mikrodizin çalışmaları, Affimetrix® Cytoscan Optima çipleri ile yapıp, hasta verileri Chromosome Analysis Suite (ChAS) 3.1 Thermo Fisher Scientific® programı yardımıyla analiz edildi.

BULGULAR: Vaka 1, vaka 2 ve vaka 3’de, delesyonlu alanların kapsamı değişken olmakla birlikte, 5q14.3 mikrolelesyonu tespit edilmiştir. Vaka 4, NSD1 gen delesyonu ile Sotos sendromu tanısı almıştır (arr[GHCR38]5q35.2q35.3(176144147_177716919)x1). Vaka 5’in temel bulgusu kas güçsüzlüğü ve bununla ilişkili olarak EMG’de nöropati ile uyumlu denervasyon bulguları olup, mikrodizin analizinde CCT5 geninin delesyonu klinikle ilişkilendirilmiştir (arr[GRCh38]5p15.2(10236581_10253807)x1) (Tablo 1).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Mikrodizin analizinin bu algoritmadaki yeri ve limitasyonları; sunulan vakalardaki literatürdeki yeni bulgularla beraber tartışılmıştır. Özellikle beşinci kromozomda yerleşik genlerde görülen CNV’lerin OMIM fenotipleri ile yoğun ilişkisi bu bölgeye ait hastalıkların tanısında mikrodizin analizinin önceliğini ön plana çıkarmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikrodizin, kopya sayısı değişikliği, beşinci kromozom.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Chromosomal rearrangements that cover more than 50 bases are called copy number variation (CNV). The fifth chromosome is a position, open to the development of different phenotypes in terms of the function of the genes located on it, and pathogenic changes are more common than other chromosomal locations. To support this entity, we reported a Sotos syndrome, a CCT5 gene-related neuropathy, and three 5q14 microdeletions, detected by microarray analysis, caused by pathogenic CNVs located on the fifth chromosome.

METHODS: Microarray analysis were performed with Affimetrix® Cytoscan Optima chips and patient data were analyzed with the help of Chromosome Analysis Suite (ChAS) 3.1 Thermo Fisher Scientific® program.

RESULTS: Although the scope of deletion areas in case 1, case 2 and case 3 is variable, 5q14.3 microdeletion was detected. Case 4 was diagnosed with Sotos syndrome by deletion involving the NSD1 gene (arr [GHCR38] 5q35.2q35.3 (176144147_177716919) x1). The main finding of Case 5 is muscle weakness and denervation findings in EMG compatible with neuropathy, and in the microarray analysis, deletion of the CCT5 gene has been clinically associated (arr [GRCh38] 5p15.2 (10236581_10253807) x1) (Table 1).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The importance and limitations of microarray analysis in this algorithm have been discussed along with new findings in the literature in the presented cases. CNVs, especially in the genes located in the fifth chromosome, have a strong relationship with OMIM phenotypes, highlighting the priority of microarray analysis in the diagnosis of diseases belonging to this region.

Keywords: Microarray, copy number variation, fifth chromosome

GİRİŞ

İnsan genomu yaklaşık üç milyar bazdan oluşmaktadır. Kromozomal boyutta 50 bazdan daha büyük alanı kaplayan değişikliklere kopya sayısı değişikliği (copy number variation – CNV) adı verilmektedir (1). Hücre döngüsü sırasında görev yapan homolog rekombinasyon ve non-homolog rekombinasyon mekanizmalarının işleyişi sırasında söz konusu kopya sayısı değişiklikleri oluşmaktadır (2). CNV tanımı kapsamında ilgili kromozomal lokasyonda referans genoma göre kazanım (duplikasyon-insersiyon) ya da kayıp (delesyon) görülebilmektedir. Sağlıklı popülasyonda bile bir milyon bazı kapsayan CNV'ler görülebilmekle birlikte, bazı kromozomal lokasyonlarda 50 bazlık değişimlerin dahi patojenik etki gösterebileceği bildirilmiştir (3).

Tek nokta polimorfizmleri (single nucleotide polymorphsim – SNP) ve CNV'ler bireyler arasındaki fenotipik farklılıkların ortaya çıkmasında rol oynamaktadırlar. Bunun yanında bazı CNV'ler belirli kompleks hastalıklarla ilişkilendirilmiş olup mendeliyen hastalıkların ve mikrodelesyon-mikroduplikasyon sendromlarının moleküler etyopatogenezini oluşturmaktadırlar. Tanı koydurucu özelliklerine ek olarak CNV'ler aynı zamanda multifaktöryel hastalıklar için risk faktörü de olabilmektedir. Örneğin, 15q13.3 mikrodelesyon sendromu otistik spektrum bozukluğu, epilepsi ve global gelişme geriliği ile ilişkilendirilmişken; aynı bölgenin duplikasyonu şizofreni için de risk faktörü olarak tanımlanmıştır (4). Kanser yatkınlıklarının tespitinde de özellikle yanlış-eşleşme tamir mekanizmasında görevli gen bölgelerine yapılan mikrodizin analizleri tanıda kullanılmaktadır (5).

Mikrodizin analizinde genom boyu analiz yapılmakla birlikte beşinci kromozom, üzerinde yerleşik genlerin fonksiyonu itibarıyla farklı fenotiplerin gelişimine açık ve diğer kromozomal lokasyonlara nazaran patojenik değişikliklerin daha sık görüldüğü bir alandır. Makalemizde, bu antiteyi desteklemek amacıyla Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi bünyesinde yapılan mikrodizin analizlerinde tespit edilen, beşinci kromozomda yerleşik patojenik CNV'lerin sebep olduğu bir Sotos

sendromu, bir CCT5 geni ilişkili nöropati ve üç 5q14 mikrodelesyonu bildirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalardan veya hasta velilerinden aydınlatılmış onam alındı. Etik kurul izni 2019-08/387 karar numarası ile Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. Mikrodizin çalışmaları, Ankara İl Sağlık Müdürlüğü Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi bünyesinde Affimetrix® Cytoscan Optima çipleri ile yapıldı, hasta verileri Chromosome Analysis Suite (ChAS) 3.1 Thermo Fisher Scientific® programı yardımıyla analiz edildi. Hastalardan aşağıdaki sınıflamaya göre patojenik ve olası patojenik olarak değerlendirilen değişiklikler çıkarıldı; kalan CNV'ler büyüklük, lokalizasyon, LogRD2, değeri gibi verilerin incelenmesine göre değerlendirildi.

CNV'lerin tespitinde rutinde kullanılan mikrodizin (array comparative genomic hybridisation - aCGH) yöntemi floresan boya ile işaretlenmiş hasta DNA'sına ve referans DNA'ya ait DNA fragmentlerinin hibridize edilmesi ve hibridizasyon oranının ölçülmesiyle yapılmaktadır. Dengeli translokasyonların tespit edilememesi, prob yerleşim sıklığının azaldığı bölgelerdeki CNV'ler hakkında bilgi alamama ve çalışma sırasında oluşan artefaktlar mikrodizin yönteminin sınırlamalarını oluşturmaktadır.

Analiz işlemlerinde ilk basamakta üretici firmanın önerdiği standart metot (minimum prop sayısı 25 ve minimum büyüklük 100 kilobaz (kb)) uygulandı. İkinci basamak analizde minimum prop sayısı 5 ve minimum büyüklük 1 kb olarak filtreleme değiştirilerek tekrar ChAS 3.1 programında analiz edildi.

Mikrodizin Verilerin Sınıflandırılması

Mikrodizin verileri genel olarak üç ayrı sınıfta değerlendirilmektedir (patojenik - klinik anlamı bilinmeyen - benign) (6). Sınıflar arası değişiklik literatürün ve veritabanlarının güncellenmesine göre aile segregasyonun öğrenilmesine göre değişiklik gösterebilir. Bu yüzden özellikle klinik önemi bilinmeyen değişikliklerin bir-iki yıl sonra tekrar değerlendirilmesi önerilmektedir.

Patojenik değişiklikler, hastanın fenotipi ile ilişkili düşünülen, literatürde daha önce gösterilmiş olan değişikliklerdir. Bu gruptaki CNV'ler genellikle de novo olarak görülmekle birlikte parenteral kalıtım da gözlenebilir. Patojenik değişiklikler üç alt kısımda sınıflandırılabilir.

Birinci kısımda sınıflanan patojenik değişiklikler, 5 Mb'dan büyük değişikliklerdir. Bu grup değişiklikler kromozom analizi ile de görülebilen, çok sayıda gen içeren, içerdiği bölgedeki daha küçük delesyonları veya duplikasyonları kesin fenotiple ilişkilendirilmiş olan değişikliklerdir. Benzer fenotiple hastalar bildirilmiş olsa da gen içeriği fazla ve farklı olduğu için bu değişikliklerde farklı fenotipik özellikler görülemeyebilir. Doğrulama ve aile segregasyonu gerekmez. Williams Sendromu, 4p delesyon sendromu, 1p36 delesyon sendromu gibi sendromlar bu gruba örnekler.

İkinci kısımda sınıflanan 5 Mb'dan küçük patojenik değişiklikler ise literatürde tanımlanmış delesyon ve duplikasyonları içerir. Veritabanlarında ilk gruptaki kadar çok olmasa da çok sayıda hasta bildirilmiştir. Sağlıklı toplum veritabanlarında bu bölge değişikliği yoktur ya da çok az sayıdadır (değişken ekspresivite nedeniyle hafif fenotip gösterebilirler). Bu grup değişikliklerin başka bir yöntemle doğrulanması ve aile segregasyonunun araştırılması gereklidir. Bu değişiklikler patolojik olarak raporlanırken literatür desteği özellikle belirtilmelidir. 15q13.3 delesyonu, 16p11.2 delesyonu, 22q11.2 duplikasyonu bu gruba örnekler.

Üçüncü kısım, olası patojenik değişiklikler olup CNV'nin içerdiği genler bakımından önemli olabilecek ancak az sayıda literatür desteğinin olduğu değişikliklerdir. Sağlıklı toplum veritabanında az sayıda bu bölgeyi kapsayan değişiklik bildirilmiştir. Tek nokta değişikliklerinin hastalıkla ilişkisi fonksiyon kaybı ile açıklanmış genlerdeki delesyonlar bu grupta sınıflandırılabilir. Ayrıca bilinen bazı delesyon sendromlarının duplikasyonları nörogelişimsel hastalıklar için risk faktörü olarak bildirildiği için bu grupta değerlendirilebilir. 15q13.3 duplikasyonu ya da nörogelişimsel fonksiyonu olan gen delesyonları bu gruba örnekler.

Klinik anlamı bilinmeyen değişiklikler ise literatür desteği yeterli olmayan, ancak veritabanlarında az sayıda sağlıklı ve hasta

verisi bildirilmiş durumlardır. Bu grup da kendi içinde 3 kısımda değerlendirilebilir.

Klinik anlamı bilinmeyen/olası patojenik grup, patojenitesi için yeterli kanıt olmayan ancak gen içeriği ve klinikle uyumu bakımından patojenite ihtimali olanları kapsar.

Klinik anlamı bilinmeyen grup, patojenite ya da benignlik yönünden sınıflanamayan genelde literatür bilgisinin ve veritabanı bilgisinin olmadığı gruptur.

Klinik anlamı bilinmeyen/olası benign grup ise ailede benzer değişikliği gösteren ve klinik bulgusu olmayan grubu kapsar, değişiklikler ailesel olabileceği düşünülmekle birlikte benign demek için yeterli sağlıklı bilgisi veritabanlarında henüz yoktur.

Benign değişiklikler, içerdiği genlerin fonksiyonu ve sağlıklı toplum veritabanlarında sık görüldüğü için fenotiple ilişkilendirilmeyen değişikliklerdir. Genellikle anne veya babadan kalıtılırlar. Bazı benign CNV'ler coğrafik bölgelere özgü olması nedeniyle yerel veritabanlarında uluslararası veritabanlarından daha sık görülebilir. Benign CNV'ler veritabanlarında görülme sıklığına göre sınıflandırılabilmesi gibi bu sınıflandırmanın pratikte yararı çok fazla değildir. Ancak bir veritabanındaki değişikliğin anlamlı kabul edilmesi için ikiden fazla bağımsız çalışmada farklı bireylerde saptanmış olması gereklidir (7).

Benign CNV'ler hasta veritabanlarında da bildirilmiş olabilir. Çünkü hasta verisi saklayan veritabanlarındaki bütün değişiklikler fenotiple ilişkili değildir. Fenotipik bulguları olan bireylerin genotiple ilişkilendirilmeksizin saklanması, aynı hastada patojenik bir değişiklikle birlikte bulunan benign CNV'ler de bildirildiği için karışıklığa neden olabilir. Sağlıklı toplum veritabanlarında çok sayıda görülen bir CNV'nin hasta veritabanlarında az sayıda hastada da bildirilmiş olması olağan olarak değerlendirilmelidir.

BULGULAR

Üç hastada 5q14.3 mikrodelsyonu tespit edilmiştir (Tablo 1). Vaka 1'de 556 kb delesyon (arr[GRCh38]5q14.3(88647050_89203364)x1), vaka 2'de 4855 kb delesyon (arr[GHCR38]5q14.3q15(88869316_93725075)x1), vaka 3'de 5134 kb delesyon (arr[GHCR38]5q13.3q14.1(76293196_814276

39)x1) tespit edilmiştir. Düzeyleri değişkenlik göstermekle birlikte her üç vakada da bilişsel gelişme geriliği bulgusu ortakdır. Santral sinir sistemi bulgularından farklı olarak sadece vaka 3’de primer immün yetmezlik tanısı mevcuttur.

Vaka 4’e global gelişme geriliği, makrosefali, dismorfik yüz bulguları, epilepsi ve EKO’da pulmoner stenoz bulguları sebebiyle mikrodizin analizi uygulanmış, analiz sonucunda *NSD1* genini içine alan delesyon tespit edilen hasta Sotos sendromu tanısı almıştır

(arr[GHC8]5q35.2q35.3(176144147_177716919)x1) (Tablo 1).

Vaka 5’in temel bulgusu kas güçsüzlüğü ve bununla ilişkili olarak EMG’de nöropati ile uyumlu denervasyon bulguları olup, fizik muayenesinde derin tendon refleksleri alınamamıştır. Yapılan psikiyatrik değerlendirmede metal gelişimi, sınırdaki zeka düzeyinde saptanmıştır. Mikrodizin analizinde *CCT5* geninin delesyonu klinikle ilişkilendirilmiştir

(arr[GRCh38]5p15.2(10236581_10253807)x1) (Tablo 1).

Tablo 1. Vakaların genotip ve fenotip özellikleri

Vaka	Tanı	Mikrodiz in bulgusu	Klinik bulgular
1	5q14 mikrodilesyonu	arr[GRCh38]5q14.3(8864705_89203364)x1	Hafif-orta BGG ¹ , Epilepsi
2	5q14 mikrodilesyonu	arr[GHC8]5q14.3q15(88869316_93725075)x1	Ağır BGG ¹ , Korpus kallozum hipoplazisi, Epilepsi, Dismorfik bulgular
3	5q14 mikrodilesyonu	arr[GHC8]5q13.3q14.1(76293196_81427639)x1	Hafif BGG ¹ , İmmün yetmezlik, Epilepsi, Konuşmada gecikme
4	Sotos sendromu	arr[GHC8]5q35.2q35.3(176144147_177716919)x1	Orta düzey GGG ² , Epilepsi, Pulmoner stenoz, Dismorfik bulgular, Makrosefali

5	<i>CCT5</i> geni ilişkili nöropati	arr[GRCh38]5p15.2(10236581_10253807)x1	Sınırdaki zeka, Kas güçsüzlüğü, EMG de nöropati, DTR ³ kaybı
---	------------------------------------	--	---

TARTIŞMA

Nadir hastalıklar gittikçe önem kazanmakla birlikte, son dönemde ülkemizde de bu tür hastalıklara profesyonel yaklaşım konusunda sosyal, bilimsel ve idari-bürokratik anlamda altyapı oluşturma çabası mevcuttur. Dünya’da yaklaşık 350 milyon kişiyi etkileyen nadir hastalıkların %80’inin genetik hastalıklar oluşturmaktadır. Nadir hastalıklar açısından tanı koyma süresi ortalama 4.8 yıl olmakla birlikte bu grup hastalıkların sadece %50’sine tanı konabilmektedir (8, 9).

Mikrodizin analizi tespit edebildiği nadir hastalıklar açısından, tanı koyma başarısı ve maliyet-etkinliği ile rutin tanı basamaklarında önemli bir yer tutmaktadır. Bu makalenin amacı mikrodizin analizinin, nadir rastlanan beşinci kromozom değişikliklerinin yol açtığı klinikleri tartışmak ve mikrodizin yönteminin 5q14.3 mikrodilesyonu ve Sotos sendromu gibi sendromların tanısına ek olarak hereditör nöropati kliniğinin açıklanmasında kullanılabileceğinin gösterilmesidir. Tek gen hastalıkları, büyük ölçüde dizi analizi yöntemi ile tanı alabilse de hastalığa sebep olan genomik değişikliklerin %10’dan az bir kısmı dizi analizinin çoğunlukla tespit edemediği CNV’ler zemininde gerçekleşmektedir. Her ne kadar biyoinformatik araçlar aynı çalışma içerisindeki örneklerin genomik verilerinin okuma derinliği değerlerinin karşılaştırılması üzerinden CNV analizi yapmaya imkan sağlasa da, bu yöntemin hassasiyeti düşük olmakla birlikte elde edilen sonuçların mikrodizin veya MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) yöntemi ile doğrulanması şarttır.

5q14.3 mikrodilesyon sendromunda fenotipin ortaya çıkmasına etkisi olan gen *MEF2C* genidir. Vakalar genellikle global gelişme geriliği, stereotipik hareketler ve epilepsi ile başvurmaktadır (10). Çalışmamızda tespit edilen vakaların fenotipik farklılıklarında delesyonun kapsamına giren genlerin fonksiyonu temel rolü oynamaktadır. Vakaların ortak bulgusu olan global gelişme geriliği şiddetindeki değişkenliğin de yine delesyonlu bölge içeriklerinin farklılık

göstermesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

Vaka 3'de rapor edilen primer immün yetmezlik tablosuna sebep olma ihtimali olan tek gen *AP3B1* genidir. DECIPHER veritabanında şimdiye kadar vaka 3'de görülen delesyonlu bölgedeki genlerin heterozigot delesyonlarında immün yetmezlik kliniği bildirilmemiştir (11). *AP3B1* geninin homozigot mutasyonları Hermansky-Pudlak sendromuna yol açmaktadır. Vaka 3'e mikrodizin analizinden önce yapılan klinik ekzom dizileme analizinde *AP3B1* geninde, tüm gendeki heterozigot delesyonla birleşik heterozigosite zemininde Hermansky-Pudlak sendromu fenotipi oluşturacak ikinci bir aday patojenik veya olası patojenik varyasyon tespit edilmiştir. Ayrıca dizileme analizine ait verinin, aynı çalışmaya ait kontrol örneklerine ait verilerle, IGV (Integrative Genomics Viewer) programı üzerinden okuma derinliğinin kıyaslanmasına dayalı CNV analizinin de söz konusu delesyonu valide ettiği görülmüştür. Sonuç olarak, Hermansky-Pudlak sendromunun tamamen dışlandığı hastada, 5q14.3 mikrodelsiyonunda primer immün yetmezlik bulgusu daha önce bildirilmemiş, yeni bir bulgudur. Bu durum ayrıca genetik kökenli nadir hastalıklara yaklaşımda, tanı basamakları arasında mikrodizin analizinin önemini bir kez daha ortaya çıkarmıştır.

Sotos sendromu karakteristik yüz bulguları ve öğrenme güçlüğü ile beraber görülen bir aşırı-büyüme (overgrowth) sendromudur (12). Diğer tek gen hastalıklarından farklı olarak Sotos sendromunda mikrodizin analizi %50'ye varan oranda tanı koydurucu olabilmektedir (13). Vaka 4'de bildirilen makrosefali, gelişme geriliği ve orta düzey bilişsel gerilik Sotos sendromu kliniği ile uyumluluk göstermektedir (Tablo 1). Buradan hareketle Sotos sendromu ön tanılı hastalarda tek gen analizine ek olarak mikrodizin analizi ya da MLPA yöntemleriyle CNV analizinin önemli olduğu görülmektedir.

Vaka 5'de *CCT5* geninde heterozigot tüm gen delesyonu tespit edilmiştir. *CCT5* geninin homozigot mutasyonları, OMIM (online Mendelian inheritance in man) veritabanında *CCT5* spastik parapleji ve herediter duyuşal nöropati ile ilişkilendirilmiştir. Vaka 5'de kliniği açıklayan başka CNV bulunmaması sebebiyle, söz

konusu CNV'nin fenotiple ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Vaka 5'e yapılan ebeveyn taramasında *CCT5* geninin normal olması da, de novo gelişen nöropati bulgusunu desteklemektedir. Bu durumda mikrodizin analizinden elde edilen CNV'lere segregasyon analizi yapılmasının önemi anlaşılmaktadır. Özellikle kliniğin mevcut verilerle anlaşılamadığı durumlarda, elde edilen şüpheli CNV'lerin sağlıklı bir şekilde yorumlanması ebeveynlere yapılacak mikrodizin analizleri ile mümkündür.

Genetik testlerin kullanımı her geçen gün yaygınlaşmakta ve tanı sistemleri de kendi içerisinde gün geçtikçe gelişmektedir. Tanı yöntemlerinin maliyet-etkinlik politikasına uygun bir şekilde etkin kullanımı, nadir hastalıklara doğru ve hızlı tanı konmasını sağlayacaktır. Mikrodizin analizinin bu algorithmadaki yeri ve limitasyonları; sunulan vakalardaki literatürdeki yeni bulgularla beraber tartışılmıştır. Özellikle beşinci kromozomda yerleşik genlerde görülen CNV'lerin OMIM fenotipleri ile yoğun ilişkisi bu bölgeye ait hastalıkların tanısında mikrodizin analizinin önceliğini ön plana çıkarmıştır.

REFERANSLAR

1. Zarrei M, MacDonald JR, Merico D, Scherer SW. A copy number variation map of the human genome. *Nat Rev Genet.* 2015;16(3):172.
2. Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, Ira G. Mechanisms of change in gene copy number. *Nat Rev Genet.* 2009;10(8):551.
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine e-book: Elsevier Health Sciences; 2015.
4. Jähn JA, von Spiczak S, Muhle H, Obermeier T, Franke A, Mefford HC, et al. Iterative phenotyping of 15q11. 2, 15q13. 3 and 16p13. 11 microdeletion carriers in pediatric epilepsies. *Epilepsy Res.* 2014;108(1):109-16.
5. Bahsi T, Guntekin-Ergun S, Ergun MA, Percin EF. Comparison of the Diagnostic Accuracy of Next Generation Sequencing and Microarray Resequencing Methods for Detection of BRCA 1 and BRCA 2 Gene Mutations. *GMJ.* 2018;29(2):116-8.
6. Srebniak MI, Diderich KE, Govaerts LC, Joosten M, Riedijk S, Galjaard RJH, et al. Types of array findings detectable in cytogenetic diagnosis: a proposal for a generic classification. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(7):856-8.
7. Riggs E, Church D, Hanson K, Horner V, Kaminsky E, Kuhn R, et al. Towards an

- evidence-based process for the clinical interpretation of copy number variation. *Clin Genet.* 2012;81(5):403-12.
8. Köken AH, Hayırlıdağ M, Büken NÖ. Sağlık Hakkı Bağlamında Nadir Hastalıklar ve Yetim İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics Law Hist-Special Topics.* 2018;4(1):91-8.
 9. Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, Gibbs RA, Innes AM, Riess O, et al. A diagnosis for all rare genetic diseases: the horizon and the next frontiers. *Cell.* 2019;177(1):32-7.
 10. Engels H, Wohlleber E, Zink A, Hoyer J, Ludwig KU, Brockschmidt FF, et al. A novel microdeletion syndrome involving 5q14. 3-q15: clinical and molecular cytogenetic characterization of three patients. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(12):1592-9.
 11. Firth HV, Richards SM, Bevan AP, Clayton S, Corpas M, Rajan D, et al. DECIPHER: database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ensembl resources. *Am J Hum Genet.* 2009;84(4):524-33.
 12. Cole T, Hughes H. Sotos syndrome: a study of the diagnostic criteria and natural history. *J Med Genet.* 1994;31(1):20-32.
 13. Baujat G, Cormier-Daire V. Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2(1):36.

A Rare Case of Rectal Cancer With Endometrial Metastasis: A Case Report

Nadir Görülen Endometriyum Metastazlı Rektum Kanseri: Olgu Sunumu

Sinem Ipor¹, Onur Esbah², Sinem Kantarcıoğlu Coşkun³

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Düzce

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Düzce

³Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Düzce

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.10.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 27.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.55822

ÖZET

Giriş: Kolorektal kanser (KRK) insidans ve kansere bağlı mortalitede tüm dünyada 3. sırada yer almaktadır. Biz bu olgu ile literatürde nadir olan, endometriyum metastazlı rektum kanseri vakasını sunmayı amaçladık.

Olgu sunumu: 62 yaşında kadın hasta 2014 yılı Ekim ayında rektal kanama şikâyeti ile dış merkeze başvurduğunda yapılan kolonoskopisinde lümeni tama yakın dolduran ülserovejetan kitle tespit edilmiş ve biyopsi alınmıştı. Biyopsi patolojisi adenokarsinom ile uyumlu olarak raporlanmış ve hastaya rektum kanseri tanısı ile low anterior rezeksiyon ameliyatı yapılmıştı. Hastanın adjuvan tedavisi tamamlanmasının ardından takibinin devamı için devir alınmıştı. 3 ay aralıklarla takibi yapılan hastanın kontrol tomografilerinde akciğer nodüllerinde RECIST kriterlerine göre %20'nin üzerinde boyut artışı görülmesinden dolayı pozitron emisyon tomografisi (PET/CT) çekildi. PET/CT de akciğerdeki nodüler lezyonlarda ve uterus korpusu içerisinde hipermetabolik odaklar tespit edildi. Hastaya akciğer nodüllerinden ve endometriyumdan biyopsi yapıldı. Hastanın yapılan akciğer tru-cut biyopsisi ve endometriyum küretaj biyopsisi metastatik adenokarsinom (gastrointestinal sistem-kolon ile uyumlu) olarak raporlandı.

Tartışma: KRK'lı hastaların yaklaşık % 20'sinde tanı anında uzak metastaz mevcuttur. Genel olarak, KRK'lar bölgesel lenf nodlarına, karaciğere, akciğere ve daha az sıklıkla kemik, beyin ve periton boşluğuna metastaz yapar. Çoğunlukla düz kas dokusundan oluşan uterus, nadiren ekstrasjenital kanserlerin metastatik bölgesi olarak tanımlanmaktadır. KRK'ların ise endometriyum metastazı gelişen vakaları literatürde sınırlı sayıda mevcuttur. Biz bu vakayı hem nadir görülmesi hem de metastatik tümörler ile uterusun primer tümörlerinin ayırıcı tanısının önemli olması nedeni ile vurguladık.

Anahtar Kelimeler: kolorektal, kanser, metastaz, endometriyum, adenokarsinom, olgu sunumu

ABSTRACT

Background: Colorectal cancer (CRC) is ranked third in the world in incidence and cancer-related mortality. In this case report, we aimed to present a case of rectum cancer with endometrial metastasis which is rare in the literature.

Case report: On October, 2014; a 62-year-old woman was admitted to outer clinic with a complaint of rectal bleeding. In the colonoscopy, an ulcerovegetan mass was detected and biopsied. Biopsy pathology was reported as adenocarcinoma and the patient underwent a low anterior resection due to diagnosis of rectal cancer. The adjuvant therapy of the patient was completed and the patient was transferred to our clinic for follow-up. After adjuvant therapy, PET/CT examination was performed due to the fact that the sizes of nodules showed 20% increase according to RECIST criteria by thoracic tomography performed three months intervals. In PET / CT, hipermetabolic foci were detected in nodular lesions in the lung and within the uterine corpus. The patient's lung tru-cut biopsy and biopsy of the endometrial cavity was reported adenocarcinoma.

Conclusion: Approximately 20% of patients with CRC have distant metastasis at the time of diagnosis. In general, CRCs metastasize to regional lymph nodes, liver, lung, and less frequently to the bone, brain, and peritoneal cavity. The uterus, which is mostly composed of smooth muscle tissue, is rarely described as the metastatic region of extragenital cancers. Endometrium metastases of CRCs are cases in a limited number in the literature. We emphasize this case because of its rarity and because of importance of differential diagnosis of primary and metastatic tumors of the uterus.

Keywords: colorectal, cancer, metastasis, case report, endometrium, adenocarcinoma

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is ranked third in the world in incidence and cancer-related mortality[1]. CRC is more common in men than in women[2]. Approximately 50-60% of patients with colorectal cancer develop metastasis[3]. Most common sites of metastases in CRC is liver, lung, bone and brain[1]. In this case report, we aimed to present a case of rectum cancer with endometrial metastasis which is rare in the literature.

CASE REPORT

A 62-year-old female patient admitted to another hospital in October 2014 with the complaints of rectal bleeding; colonoscopy revealed a tumoral mass at the 10th cm of the rectum and biopsy was performed and patient was diagnosed with rectum adenocarcinoma. Although thoracic and abdominal tomography for staging showed nodular lesions with the largest size of 8mm in both lungs, and metastasis of peritumoral lymph node, the patient underwent low anterior resection without planning for neoadjuvant treatment and pathology revealed a pT3N1b adenocarcinoma in the rectum, staged 3b because of the fact that two of the dissected 11 lymph nodes were metastatic and the tumor was advanced into subserosa. Following chemoradiotherapy in combination with adjuvant 5-FU, chemotherapy with adjuvant folinic acid (400mg /m²), oxaliplatin (85mg /m²), 5-FU (15 min 400 mg/m² slow infusion followed by 2400 mg/m² 48 h infusion) (mFOLFOX6) was completed and the patient was transferred to our clinic for follow-up. Before the follow-up, thoracic tomography was performed for staging and multiple nodules with the largest size of 5 mm were detected in the lung. PET/CT examination was performed due to the fact that the sizes of nodules showed 20% increase according to RECIST criteria by thoracic tomography performed three months intervals. PET/CT revealed hipermetabolic foci in multipl nodular lesions in the lung and within the uterine corpus. Biopsy was performed from the lung nodules and endometrium. The patient's lung tru-cut biopsy and the curettage biopsy of the endometrial cavity were reported as metastatic

adenocarcinoma (suggesting gastrointestinal system-colon origin). Histopathologically, the serial sections taken from all endometrial samples displayed cells with nuclei in the basal region which is generating gland formations showing cribriform structures, and normal endometrium tissue was dissappeared on the necrotic ground. In the lumens of the gland structures, dirty necrosis (wreath-like appearance) was noticed in some areas. Due to estrogen and progesterone receptor negativity (Figure 1-2) and CDX2 and CEA (Figure 3) positivity, it was primarily considered as metastasis of the colon, not as primary malignancy in the endometrium. Chemotherapy was planned because of the multiple metastases of the patient, K-ras and N-ras mutations were evaluated in order to plan the treatment for metastatic rectal cancer. The patient was K-ras and N-ras wild type and mFOLFOX6 + Cetuximab treatment was initiated. Assessment of response in chemotherapy showed a partial response to mFOLFOX6 + Cetuximab chemotherapy. Patient's treatment is still ongoing.

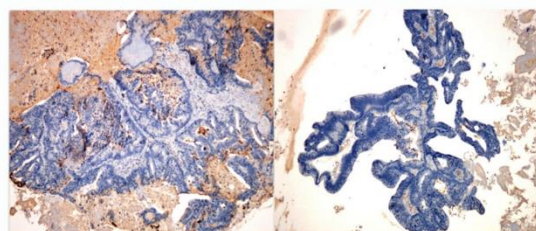


Figure 1-2: Estrogen and progesterone receptor negativity

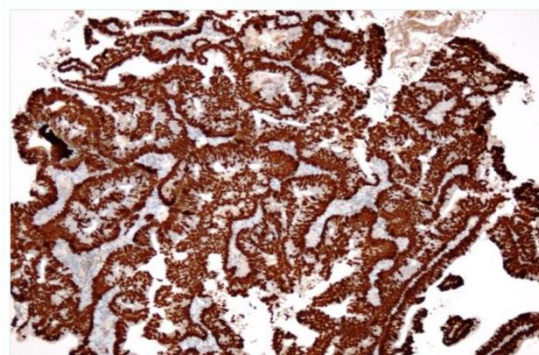


Figure 3: Diffuse and strong immunoreactivity with CDX2

DISCUSSION

Approximately 30% of CRCs originates from rectum[4]. Approximately 20% of patients with CRC have distant metastasis at the time of diagnosis[3]. In general, CRCs metastasize to regional lymph nodes, liver, lung, and less frequently to the bone, brain, and peritoneal cavity[5]. Hematogenously, proximal collector system of colon reaches the liver via the portal venous system[1]. After the liver, it reaches the lungs via cardiac route. The distal collecting system of the rectum bypasses the portal system, but instead enters the systemic circulation through the inferior and middle rectal veins and firstly reaches the lungs[6]. Therefore, rectal cancer makes thoracic organ metastasis more frequently than colon cancer[1]. CRCs can metastasize to the abdominal cavity and ovaries by neighborhood method via peritoneal fluid[1].

The uterus, which is mostly composed of smooth muscle tissue, is rarely described as the metastatic region of extragenital cancers[7]. Breast and gastrointestinal system tumors are the most common metastasis region of the uterus[7]. The most common site of metastasis in the uterine corpus is myometrium, but endometrial metastasis alone is rare[8]. Symptoms may vary depending on the anatomic metastasis site. Endometrial involvement usually presents with abnormal uterine bleeding, while myometrial involvement may be completely asymptomatic[8].

Secondary tumors of the uterine corpus are divided into two major groups as genital and extragenital organ metastases. Although neighboring organ neoplasms such as cervix, Fallopian tubes, ovaries, bladder and rectum are mostly spread by direct invasion, they can also metastasize to uterine corpus via lymphatics and blood vessels. The primary tumor of any extragenital organ may have a uterine metastasis from the hematogenous or lymphatic route, but this is extremely rare. Breast lobular carcinoma, signet-ring cell carcinoma of stomach and colonic carcinoma are the most commonly reported extragenital primary tumors which metastasizes to the uterus[9]. Kumar et al. reported that 17,5% of the 63 extragenital neoplasia metastasized to uterine corpus, were colon origin[10]. In another study consisting of 11 cases compiling uterine metastases of extrapelvic primary tumors, 2

patients were reported to have colon origin and the majority of cases had previously known malignancy[10]. Primary endometrial carcinoma and metastatic adenocarcinoma are similar in terms of tumor morphology. If there is an unusual pattern for primary endometrial carcinoma, if there is no pre-malignant change in endometrial glands, if there is a disproportionate invasion of serosa and myometrium; it should warn us. Because it can be metastatic carcinoma, and this should be considered in the differential diagnosis[9]. Due to histomorphological similarity, immunohistochemical panels are now considered the gold standard for the diagnosis of endometrial cancer[11]. Also in our case, it supported metastasis of a colon tumor because there was no positivity in estrogen and progesterone receptor with immunohistochemical staining and there was CDX2 and CEA positivity.

As a result, the uterus is rarely the metastasis site of the extragenital organs, and also endometrial metastasis alone is rare. Therefore, the distinction of primary tumors from metastatic tumors is quite important. Endometrium metastases of CRCs are cases in a limited number in the literature. We emphasize this case because of its rarity and because of importance of differential diagnosis of primary and metastatic tumors of the uterus.

REFERENCES

1. Riihimäki, M., et al., *Patterns of metastasis in colon and rectal cancer*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 29765.
2. Brenner, H., et al., *Gender differences in colorectal cancer: implications for age at initiation of screening*. Br J Cancer, 2007. **96**(5): p. 828-31.
3. Christensen, T.D., et al., *Systematic review: Incidence, risk factors, survival and treatment of bone metastases from colorectal cancer*. J Bone Oncol, 2018. **13**: p. 97-105.
4. Gaertner, W.B., et al., *Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers*. World J Gastroenterol, 2015. **21**(25): p. 7659-71.
5. Zannoni, G.F., et al., *Colonic carcinoma metastatic to the endometrium: the importance of clinical history in averting misdiagnosis as a primary endometrial carcinoma*. Int J Surg Pathol, 2011. **19**(6): p. 787-90.
6. Robinson, J.R., et al., *Stage IV colorectal cancer primary site and patterns of distant metastasis*. Cancer Epidemiol, 2017. **48**: p. 92-95.



7. Wang, J.H., et al., *Papillary thyroid carcinoma with massive metastasis in the uterine corpus: a case report*. BMC Cancer, 2013. **13**: p. 551.
8. Mahendran, R. and K. Padmanaban, *An interesting case of uterine tumour: a case report*. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology, 2016: p. 4503-4505.
9. Kurman, R.J., International Agency for Research on Cancer., and World Health Organization., *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. 4th ed. World Health Organization classification of tumours. 2014, Lyon: International Agency for Research on Cancer. 307 p.
10. Kumar, N.B. and W.R. Hart, *Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases*. Cancer, 1982. **50**(10): p. 2163-9.
11. Colling, R., et al., *Endometrial metastasis of colorectal cancer with coincident endometrial adenocarcinoma*. BMJ Case Rep, 2010. **2010**.

Rare side effect of Hookah Smoking; Carbon Monoxide Poisoning

Bir Nargile İçimi İle Gelşen Nadir Görülen Karbon Monoksit Zehirlenmesi

Ömer Canpolat

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Acil Servis

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.01.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 06.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.70188

ÖZET

Özellikle kış aylarında ülkemizde karbonmonoksit (CO) ile zehirlenme en ölümcül olan çok önemli bir morbidite nedenidir. Taburcu olanlarında yaklaşık %50-75'inde nörolojik veya psikiyatrik sekeller bırakmaktadır. Ülkemiz şartlarında CO ile zehirlenmesi olan her hastanın hiperbarik oksijen tedavisi yapılan bir merkeze sevki mümkün olmamaktadır. CO zehirlenmesi olan hastalar %100 oksijen veya hiperbarik oksijen ile tedavi edilebilir. Bu vakamızda da olduğu gibi destek tedavinin iyi yapılması hayat kurtarıcıdır.

Nargile son dönemlerde gençler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Nargile içicilerinde CO intoksikasyonu nadir izlenir. Bu sunumda, 19 yaşında olan ve nargile içimi sonrasında CO intoksikasyonu sonucu bayılma ve hipotansiyon ile 112 acil servis tarafından acil servise getirilen erkek hasta sunulmuştur. Acil servise baygın halde 112 acil servis tarafından getirilen hastanın Karboksihemoglobin seviyesi %43 olarak ölçülmüştür. Acil servise başvuran bayılma, bilinç bulanıklığı, yorgunluk, halsizlik gibi nonspesifik şikayetler ile gelen özellikle genç hastalarda nargile kullanımı ve duman maruziyeti derinlemesine sorgulanmalı ve CO intoksikasyonu konusunda uyanık olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nargile, karbon monoksit, zehirlenme

ABSTRACT

Carbon monoxide poisoning is a very important cause of morbidity, especially in winter at our country. Approximately 50-75% of those discharged leave neurological or psychiatric sequelae. In our country, it is not possible to refer every patient with carbon monoxide poisoning to a center where hyperbaric oxygen treatment is performed. Patients with carbon monoxide poisoning can be treated with 100% oxygen or hyperbaric oxygen. As in this case, good supportive treatment is life-saving.

Hookah is widely smoked among young people in recent years. Carbon monoxide (CO) intoxication is rare in hookah smokers. In this report, we present a 19-year-old male patient who was brought to the emergency department by 112 emergency with fainting and hypotension following CO intoxication after smoking a hookah. patient's carboxyhemoglobin level was detected 43% at admission. The use of hookah and smoke exposure should be questioned in depth in terms of carbon monoxide (CO) intoxication, especially in young patients presenting with nonspecific complaints such as fainting, blurred consciousness, fatigue, weakness, and vigilance.

Keywords: Hookah, Carbon Monoxide, Poisoning

GİRİŞ

Nargile gençler tarafından özellikle 1980'lerden sonra, Türkiye gibi Doğu Akdeniz Ülkelerinde, yaygın olarak kullanılmaktadır. CO intoksikasyonu nargile içicilerinde nadir izlenir ve belirtileri genellikle bulantı, halsizlik, iştahsızlık gibi spesifik olmayan şikayetlerle başlar. CO'ye maruziyet uzun süre devam ederse şuur değişikliği olur ve kardiyopulmoner arrest gelişebilir (1).

CO; karbon içeren bileşiklerin tam olarak yanmamasıyla ortaya çıkar. CO zehirlenmeleri, akut olarak genelde banyo gibi kapalı alanlarda

soba vs. yakılması veya kapalı alanlarda araçların egzoz dumanına maruz kalınma sonrası meydana gelmektedir. Ayrıca nargile gibi tam yanmamış karbon içeren hava (çok uzun süre küçük miktarda CO) maruziyetine bağlı meydana gelen kronik CO zehirlenmesi tarif edilmiştir. CO'nin myoglobin ve sitokrom oksidaz gibi proteinlere dokularda %10-15'i bağlanırken, plazmada %1'inden daha azı çözünür. Böylece doku hipoksisi oluşur ve solunum sistemi, sinir sistemi, kardiyovasküler sistem bu durumdan etkilenir. Sonuç olarak ölümcül olan zehirlenmelerden biri meydana

gelir. Ciddi karbonmonoksit intoksikasyonu yaklaşık olarak hastaların %50-75'inde nörolojik ya da psikiyatrik sekeller bırakmaktadır. Tedavinin temelini ise %100 oksijen veya hiperbarik oksijenle yapılan tedavi ve destek tedavisi oluşturur (2).

OLGU

19 yaşında Suriye uyruklu erkek hasta acil servise 112 acil sağlık ekibi tarafından bayılma ve bilinç bulanıklığı şikâyeti ile getirildi. Hasta, gençlerin oturduğu bir kafe yakınlarında baygın olarak bulunmuştu. Hastanın yakınlarından alınan bilgilere göre hastanın özgeçmişinde kronik hastalığı ve sigara kullanımı yoktu. Hastanın acil servise gelişinde şuur açık - konflu, Glaskow Koma Skalası skoru (GKS) 14-15 idi. Vital değerleri; Kan basıncı 90/60 mm/Hg, ateş: 36,5 °C, nabız: 70/dk, solunum sayısı: 25/dk idi. Hastanın parmak ucundan bakılan kan şekeri değeri 90 mg/dL idi. Elektrokardiyografisinde (EKG) anormal bir bulgu yoktu. Hastanın ilk kan gazı analizinde karboksihemoglobin (COHb): %43,4 idi. Hastaya hemen maske ile %100 oksijen verildi. Monitörizasyon sonrası hasta yoğun bakım ünitesine devredildi. Bakılan laboratuvar tetkiklerinde kreatin kinaz (CK), CK-MB, Troponin I değerleri normaldi. Hemoglobin: 17,2 g/dl (12,1-17,2), beyazküre: 11,9/mm³ (4000-10000), trombosit: 247.000/mm³ (150000-400000), aspartat aminotransferaz (AST): 34 u/l (15-41), alanin aminotransferaz (ALT): 19 u/l (17-63), Troponin: 2,7 ng/ml (0-0.04) idi. Yoğun bakım tedavisi sonrasında klinik olarak düzelme sağlanıp, biyokimyasal tetkiklerinde de anormal değerleri olmayan hasta, toplam 3 gün takip ve tedavi edildikten sonra herhangi bir sekel gelişmeden önerilerle yoğun bakımdan taburcu edildi.

TARTIŞMA

Nargile kullanımının son yıllarda özellikle gençler arasında arttığı gözlenmektedir. Nargilenin koku ve tadının sigaradan daha çekici olması gençlerde daha az zararlı olduğu inancını sağlamıştır. Kış aylarında acil servislere bulantı, baş ağrısı ve halsizlik şikâyeti ile başvuran hastalar, nargile içimi sonucu gelişen CO intoksikasyonu olguları ile karıştırılabilir. CO intoksikasyonlu hastalarının anamnezinde kafe, kahvehane gibi sigara ve nargile benzeri şeyler içilen kapalı alanlarda

bulunma mevcuttur. Bu şekilde nonspesifik şikâyetler ile acile başvuran hastalarda anamnez iyice derinleştirilmeli ve CO intoksikasyonu düşünülmelidir (3). Hastamızda bayılma şikâyetine istinaden yapılan fizik muayene ve vital bulgular, kan şekeri ve diğer laboratuvar tetkikleri, EKG ile diğer etiyolojik nedenler ekarte edildi. Anamnezinde sigara içme öyküsü olmayan hastanın nargile içtiği ve kafe yakınlarında bulunduğu da dikkate alınarak arteriyel kan gazı CO değerlerindeki belirgin yükseklik ile CO intoksikasyonu tanısı kondu.

CO'nin dokularda %10-15'i myoglobin ve sitokrom oksidaz gibi proteinlere bağlanırken plazmada %1'inden daha azı çözünür. CO'nin hemoglobine karşı afinitesi oksijenden 200-250 kez fazladır ve COHb olarak dolaşımında bulunur. Dokulara oksijen sunumunu azaltır ve doku düzeyinde hipoksi gelişir. Beyin ve kalp gibi oksijene ihtiyacı çok olan dokular ilk olarak etkilenir ve zarar görür. CO zehirlenme semptomları çoğunlukla spesifik olarak görülmez. CO'ye olan maruziyet miktarına ve süresine bağlı olarak baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, kusma, bulanık görme, nefes darlığı, göğüs ağrısı, senkop, kardiyovasküler bozukluklar, koma, respiratuar arrest ve ölüm görülebilir (4). Acil servise başvuran hastamızda hipotansiyon ve bayılmanın ön plana çıkmasıyla diğer belirtiler silikleşmiş ve geri planda kalmıştı. Ancak daha ileri düzeyde bir klinik bozulma saptanmadı.

Kan gazı değerlerine göre CO zehirlenmelerinde COHb düzeyleri genellikle %25'in üzeri tehlikeli olarak kabul edilse de hastadaki klinik bulgular ve kandaki COHb düzeyleri arasında direk bir ilişki bulunmamaktadır (5). Bizim vakamızda da kan gazı COHb düzeyi %43,4 olmasına rağmen hastanın GKS'ü çok düşük değildi.

CO zehirlenmeleri kardiyak etkilenim sonucu EKG de QT uzamasından, EKO'da atriyel trombüs oluşumundan ventriküler aritmiler ve miyokard iskemisine kadar değişen aralıkta bulgular ortaya çıkabilir (6). Sunulan bu vakanın EKG'sinde iskemik değişiklikler ve troponin yüksekliğine rastlanmadı ve destek tedavisi ve takip sonrasında da EKG değişiklikleri ve kardiyak enzimler normal sınırlarda kaldı.

Nörolojik semptomlar CO zehirlenmesinde farklı şekillerde görülebilir. Ciddi zehirlenme vakalarında yani COHb düzeyinin %25'in üzerinde olduğu durumlarda

konvülziyon, koma, status epileptikus, polinöropati vs. erken gelişen bulgular ve kognitif değişiklikler, psikoz, parkinsonizm, demans gibi geç bulgular saptanabilmektedir (7). Bizim hastamızda COHb düzeyinin %25'in üzerinde idi. Hasta senkop ile getirilmişti ama tedavi süresi boyunca konvülziyon, koma, status epileptikus gibi nörolojik bulgular gelişmemişti.

Tedavinin esasını öncelikle CO'in kandan hızlıca eliminasyonu ve hemodinamik stabilizasyonun sağlanması oluşturur. Bildirilen bir olgu sunumunda normobarik oksijen tedavisi yanında sıvı replasmanı, inotropik ajanlar ve katekolaminlerle birlikte yapılan destek tedavisinin CO ile oluşan ciddi zehirlenmelerde sağ kalım için mutlak yapılması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bu tedavilere ek olarak yapılacak hiperbarik oksijen tedavisinin majör nörolojik sekelleri engellediği de yine bu çalışmada vurgulanmıştır (8). Diğer çalışmalarda hastaya hiperbarik oksijen tedavisi verme kararının hastanın bulunduğu klinik durumuna göre verilmesi gerektiği söylenmekle beraber, hastada bulunan solunum yetmezliği, nörolojik defisit ve COHb düzeyinin %15'in üzerinde olması durumunda şiddetle tavsiye edilmektedir. Çalışmalardaki ortak düşünce destek tedavisinin ciddi zehirlenmesi olan hastalarda çok önemli olduğu şeklindedir (9). Bizim vakamızda da verilen normobarik oksijen tedavisi yanında sıvı replasmanı ve destek tedaviyle hastamız sekelsiz olarak iyileşmiştir.

COHb düzeylerinin çok yüksek olmasının her ne kadar zehirlenmeyi destekler önemli bir bulgu olsa da klinik bulguların ve prognoz COHb düzeyleri ile ilgili bir korelasyon göstermediği bildirilmektedir. Prognoz tayininde COHb ile karşılaşman süresi çok daha önemlidir. CO zehirlenmelerindeki hafif vakalarda respiratuvar alkaloz, daha ağır olan vakalarda gelişen doku hipoksisine sekonder olarak laktat artması ve metabolik asidoz gelişmesi gözlenir. Yüksek laktat düzeyleri COHb düzeyleri normal bile olsa doku hipoksisinin daha iyi göstergesi olduğu bildirilmiştir (10). Bu olguda COHb ve laktat düzeyleri önce çok yüksek düzeylerde iken tedaviyle azalmıştır. pH değerleri genellikle normal sınırlarda kalmıştır.

Hastamızın çok yüksek COHb ve laktat düzeylerine rağmen GKS'nın çok düşük olmaması, ayrıca COHb ve laktat düzeylerinin

kısa sürede normal sınırlara inmesi ve bilinç kaybı gibi bulguların hızla düzelmesi iyi prognoz göstergesi olmuştur. Bunun yanı sıra hastaların ilk tanı anındaki COHb yüksekliğinin prognoz belirlenmesinde iyi bir parametre olmadığı düşünülmektedir.

SONUÇ

Acil servise halsizlik veya senkop gibi şikayetler ile başkaları tarafından getirilen veya bireysel olarak başvuran hastalarda, göz önüne alınacak ön tanılarda CO intoksikasyonu da mutlaka akla gelmelidir. Anamnez derinleştirilerek etyolojide nargile içimi de soba ve doğalgaz maruziyeti gibi CO zehirlenmesi nedeni olabileceği unutulmamalıdır. Ülkemizde çoğu sağlık kurumunda her hastanın hiperbarik oksijen tedavisi veren bir merkeze transferi mümkün olamamaktadır. Bizim vakamızda olduğu gibi iyi yapılan %100 oksijen ve destek tedavisinin hayat kurtarıcı olduğu açıktır.

Bilgilendirme: Yazımızın hazırlanması için herhangi bir destek ya da bağış alınmamıştır ve bu makale herhangi bir kongre veya benzeri bir organizasyonda sunulmamıştır.

REFERANSLAR

1. Baykan N, Baykan N, Durukan P, Salt Ö, Yakar Ş, Özkan S Nargile İçimi Sonrası Gelişen Karbon Monoksit İntoksikasyonu (Olgu Sunumu). Ankara Med J, 2017;17(4):305-7
2. Cander B, Dünder ZD, Yaylalı Ç, Bayır, Girişgin S Karbon Monoksit Zehirlenmesi ve Mekanik Ventilasyon (Olgu Sunumu). JAEM 2010: 179-81
3. Uyanık B, Arslan ED, Akay H, Erçelik E, Tez M. Narghile (hookah) smoking and carboxyhemoglobin levels. J of Emerg Med 2011;40(6):679.
4. Louse WK, Kristine AN. carbon monoxide poisoning. Emerg Med Clin N Am. 2004; 985-1018.
5. Grieb G, Groger A, Bozkurt A, Stoffels I, Piatkowski A, Pallua N. The diversity of carbon monoxide intoxication: medical courses can differ extremely-a case report. Inhal Toxicol. 2008 Aug; 20: 911-5.
6. Ferguson K. Su ML. Clinical complexity of carbon monoxide poisoning. Am. J. Cardiol. 2007; 100: 1184-5.
7. Weaver L. K., Valentine K. J., Hopkins R. O. Carbon monoxide poisoning: Risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. Am. J. Respir. Crit. Care Med 2007; 176: 491-7.
8. Sinkovic A, Smolle-Juettner F M, Kronic B, Marinsek M. Severe carbon monoxide poisoning treated by hyperbaric oxygen therapy-A case report. Inhal. Toxicol. 2006; 18: 211-4.
9. Goldstein M. Carbon monoxide poisoning. J Emerg Nurs. 2008 Dec; 34: 538-42.
10. Birgül K. ve arkadaşları Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 164-167

Skin Necrosis After Cytoreductive Surgery And Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Case Report

Sitoredüktif Cerrahi Ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Sonrası Nadir Görülen Bir Komplikasyon; Cilt Nekrozu, Olgu Sunumu

Eda Güner, Serdar Culcu, Ferit Aydın

SBU Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2020.41275

ÖZET

Peritoneal karsinomatozisi olan seçilmiş hasta grubunda sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi oldukça etkili bir tedavi metodudur. Bu strateji pseudomiksoma peritonei, peritoneal mezotelyoma gibi hastalıklarda uzun dönem sonuçları oldukça iyidir. Overin epitelyal tümörlerine, koleraktal kanserlerin peritoneal metastazlarında da faydalı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çok iyi sonucunun yanında sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksektir. Bu makalemizde sitoredüktif cerrahi ve hipertermik kemoterapi sonrası gelişen oldukça nadir görülen cilt nekrozu komplikasyonunu sunduk.

Anahtar Kelimeler: sitoredüktif cerrahi, hipertermik intraperitoneal kemoterapi, peritoneal karsinomatozis

ABSTRACT

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is a very effective treatment combination in selected patients with peritoneal carcinomatosis. This protocol has good long-term results in diseases such as pseudomyxoma peritonei and peritoneal mesothelioma. There are also studies that show the benefits of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian epithelial tumors and peritoneal metastasis of colorectal cancers. However mortality and morbidity rates of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy are high. In this report, we presented a very rare case, skin necrosis that occurred after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

Keywords: Cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritoneal carcinomatosis

GİRİŞ

Özelleşmiş merkezlerde primer ve sekonder peritoneal karsinomatozda seçilmiş hasta grubunda sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (hipek) kombinasyonuna bağlı oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Teorik olarak peritoneal karsinomatozda SRC makroskopik hastalığı, HİPEK ise mikroskopik hastalığı tedavi eder. Bu kombinasyon pseudomiksoma peritonei ve peritoneal mezotelyomada standart tedavi protokolunu oluşturur (1-4). Ayrıca koleraktal kanserlere bağlı gelişen ve overin seroz kistadenokarsinomuna bağlı gelişen peritoneal

karsinomatozda da bu tedavi yaklaşımının etkinliğini bildiren çalışmalar mevcuttur (5-8). Yapılan cerrahinin genişliği, kullanılan sitotoksik ajanlar, hastalığın yaygınlığı, daha önce geçirilmiş cerrahiler, kansere bağlı malnutrisyon gibi nedenlerle SRC ve HİPEK beraberinde artmış mortalite ve morbiditeyi getirir (9). Ayrıca bu ileri evre hastalığa sahip hastaların bir çoğu daha önceden kemoterapi almış olup metabolik, immün, endokrinolojik disfonksiyonel nutrisyonel bozukluklara sahip olması da mortaliteyi etkileyen faktörler arasındadır (9). Bu girişimler sırasında veya sonrasında gastrointestinal, pulmoner,

hemotalojik, enfeksiyöz komplikasyonlar gibi birçok komplikasyon görülebilir.

Bu yazıda; overin seröz karsinomuna bağlı peritoneal karsinomatozisde, sitoreduktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi sonrası nadir görülen cilt nekrozu gelişen hastamızı güncel literatürler eşliğinde sunduk.

OLGU SUNUMU

50 yaşında kadın hasta karın ağrısı karında şişlik şikayetleri ile dış merkezde asit nedeniyle tetkik edilen hastanın sitoloji sonucu serözkarzinom ile uyumlu malign bulgular gelmesi üzerine kliniğimize kliniğimize interne edildikten sonra preoperatif hazırlıkları yapıldı. Özgeçmişinde 2 yıl önce apendektomi mevcut bunun dışında bilinen bir hastalığı yok. Ameliyat öncesi yapılan görüntülemelerinde Peritoneal karsinomatoz index (PCI) skoru 9. Ameliyat öncesi alınan tümör belirteçleri CA-125 = 191.6, CEA=0.14, CA15-3=35.9. Hastanın yapılan operasyonunda çıkan kolon transvers kolon inen kolon serozasında ve transvers kolon mezosunda milimetrik tümöral ekilimler batın yan duvarında milimetrik ekilimler omentum üzerinde tümöral ekilimler mevcuttu. Hastaya total abdominal histerektomi, ooforektomi, total peritonektomi, omentektomi, subtotal kolektomi ileorektal anostomoz, koruyucu ileostomi açıldı. Hastaya preoperatif 42 santigrad derecede 1 saat boyunca 20 mg mitomycin, carboplatin 450 mg ile perfuze edildi. Ameliyat süresi 255 dakika idi. Ameliyat esnasında hastaya 1 ünite eritrosit süspansiyonu 2 ünite taze donmuş plazma verildi. Postoperatif 1. günde hastaya enteral beslenme başlandı. Postoperatif 4. günde hastanın yara yerinde ani gelişen yaklaşık 5-6 cm çapında cilt nekrozu gelişti (şekil 1-2). Hasta debritleme yapıldıktan sonra etkilenen bölgeden ve debrite edilen cilt kısmından yara kültürü alındı. Herhangi bir üreme saptanmadı. Yara sekonder iyileşmeye bırakıldı ve hasta postoperatif 14. Gününde problemsiz taburcu edildi. Hasta halen takibimizde olup sorunsuz olarak adjuvan kemoterapi almaktadır.



Şekil 1. Yara yerinde görülen cilt nekrozu



Şekil 2. Cilt nekrozu debritleme sonrası

TARTIŞMA

Özelleşmiş merkezlerde primer ve sekonder peritoneal karsinomatozda seçilmiliş hasta grubunda sitoreduktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (hipek) kombinasyonuna bağlı oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Teorik olarak peritoneal karsinomatozda SRC makroskopik hastalığı, HİPEK mikroskopik hastalığı tedavi eder. Bu

kombinasyon pseudomiksoma peritonei ve peritoneal mezotelyoma da standart tedavi protokolunu oluşturur (1-4). Ayrıca koleraktal kanserlere bağlı gelişen, overin epitelyal tümörlerine bağlı gelişen peritoneal karsinomatozda da bu tedavi yaklaşımının etkinliğini bildiren çalışmalar mevcuttur (5-8).

Yapılan cerrahinin genişliği, kullanılan sitotoksik ajanlar, hastalığın yaygınlığı, daha önce geçirilmiş cerrahiler, kansere bağlı malnutrisyon gibi nedenlerle SRC ve HİPEK beraberinde artmış mortalite ve morbiditeyi getirir (9). Ayrıca bu ileri evre hastalığa sahip hastaların bir çoğu daha önceden kemoterapi almış olup metabolik, immun, endokrinolojik disfonksiyonel nutrisyonel bozukluklara sahip olması da mortaliteyi etkileyen faktörler arasındadır (9).

Epitelyal over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin küçük bir kısmını oluşturur, tüm kanserler arasında 17. sırada görülür (10). Epitelyal over kanserleri postmenopozal dönemde genelde yaşamın 6-7. dekatında görülür. Epitelyal over kanserinde %60-70 tanı anında peritoneal karsinomatozis mevcuttur (11).

Epitelyal over kanserinde ana prognostik faktörler hastanın yaşına, hastalığın yaygınlığı, kemoterapiye yanıt, tümör evresi ve sitoreduktif cerrahi sonrası rezidüel hastalıktır (12). Armstrong ve arkadaşlarının ileri evre epitelyal over tümörlü hastalarda cerrahi ile kombine edilen iv kemoterapi ve cerrahi ile kombine edilen hipertermik intraperitoneal kemoterapiyi karşılaştırdıkları çalışmada 1. Gupta ortalama sağkalımı 49 ay 2. Gupta ise 65.6 ay bulmuşlardır (13). Bir çok çalışmada hiperterminin tümör hücrelerinde apoptozisi arttırdığı, kemoterapotik ilaçların etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir (14).

Epitelyalover kanserinde SRC ve HİPEK sonrası mortalite %2-10'dur (15). Operasyon sonrası özellikle pulmoner komplikasyonlar, barsak perforasyonu ve nekrozu, yara yeri enfeksiyonları, nefrotoksitesite açısından dikkatli olunmalıdır ve morbidite oranları %10-40'tır (16).

Epitelyal over kanserleri için HİPEK uygulama süresi standart olmayıp tercihen 60-120 dakikadır. Giriş ısısı 39-43.6 santigradderece, çıkış ısısı 36.9-42.9 santigrad derece uygulanabilir (17). İlaç protokolü olarak cisplatin 50-100 mg/m², carboplatin 350-1000

mg/m², paclitaxel 60-175 mg/m², ya da docetaxel 75 mg/m² tek ajan olarak verilebilir. Cisplatinoce-aksel ya da mitomycin C ile kombine eden uygulayıcılarda vardır (18). Biz klinik olarak mitomycinC ,carboplatin kombinasyonunu 42 derece 1 saat perfuzyon olarak tercih ediyoruz.

SONUÇ

Sitoreduktif cerrahi ile birlikte uygulanan hipertermik intraperitoneal kemoterapinin başarılı sonuçları bildirilmiş olsa da mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek bir girişimdir. Komplikasyonlara karşı cerrahi ekip hazırlıklı olmalı gelişebilecek komplikasyonları öngörebilmeli ve önlemini almalıdır. Bu makalemizde SRC ve HİPEK sonrası gelişen cilt nekrozu ve tedavi yaklaşımımızı sunduk.

REFERANSLAR

1. Sugarbaker PH (2006) New standard of care for appendiceal epi- thelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 7(1):69-76
2. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, et al. (2012) Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 30(20):2449-2456
3. Yan T, Welch L, Black D, Sugarbaker P (2007) A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with periopera- tive intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 18(5):827-834
4. Deraco M, Nonaka D, Baratti D, Casali P, Rosai J, Younan R, et al. (2006) Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 pa- tients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 13(2):229-237
5. Verwaal V, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H (2008) 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperther- mic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 15(9):2426-2432
6. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. (2004) Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gas- tric cancer. *Arch Surg* 139(1):20-26
7. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. (2009) Complete cytoreductive surgery plus intraperito- neal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinoma- tosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 27(5):681-685



8. Shen P, Thai K, Stewart JH, Howerton R, Loggie BW, Russell GB, et al. (2008) Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. *Ann Surg Oncol* 15(12):3422–3432
9. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al.: Morbidity and mortality of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the Coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6:790–796.
10. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>
11. Peiretti M, Zanagnolo V, Aletti GD, Bocciolone L, Colombo N, Landoni F, et al. Role of maximal primary cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian and tubal cancer: Surgical and oncological outcomes. Single institution experience. *Gynecol Oncol* 2010;119(2):259-64.
12. Narasimhulu DM, Khoury-Collado F, Chi DS. Radical surgery in ovarian cancer. *Curr Oncol Rep* 2015;17(4):16.

The Importance and Side Effects of Radiotherapy For Diffuse Pigmented Villonodular Synovitis; Case Reports and Literature Review

Diffüz Pigmente Villonodüler Sinovitte Postoperatif Radyoterapinin Önemi ve Yan Etkileri: Olgu Sunumu ve Literatür Özeti

Gülhan Güler Avcı

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Tokat

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.10.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 13.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.42744

ÖZET

Pigmente villonodüler sinovit (PVNS) nadir görülen, sinoviyal eklemleri/membranı tutan iyi davranışlı bir hastalıktır. En sık diz ekleminde görülür ve standart tedavisi cerrahidir. Diffüz PVNS' de tek başına cerrahi ile yüksek lokal yinleme oranları vardır. Literatürde bildirilen küçük olgu serilerine göre cerrahiye radyoterapi (RT)'nin eklenmesi ile lokal kontrol artmaktadır. Biz de bu yazıda cerrahi sonrası RT uyguladığımız iki diffüz PVNS olgusunu ve ilgili literatürü sunmaktayız. Diz ağrısı ve şişlik şikayeti ile hastanemize başvuran iki kadın olguda yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de diz eklemlerinde solid kitle görüntüsü izlendi. Radyolojik olarak PVNS düşünülen olgular total sinovektomiye gitti. İki diffüz PVNS olgusuna da şüpheli cerrahi sınır nedeni ile postoperatif 32 ve 36 Gy RT uygulandı. Otuz bir ve 32 aylık takipte her iki olguda da lokal yinleme görülmedi. Akut yan etki gözlenmezken, bir olguda RT'nin geç komplikasyonu olarak artıklar effüzyon ve peripatellar ağrı gözlemlendi. Sonuç olarak RT, diffüz PVNS 'de lokal yinlemeyi önleyen ve daha ileri olgularda ekstremitte koruyucu yaklaşımlara olanak sağlayan etkili ve güvenilir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pigmente villonodüler sinovit, Radyoterapi, Yan etki, Sinovektomi

ABSTRACT

Pigmented villonodular synovitis (PVNS) is a rare, well-behaved disease involving the synovial membrane and joints. Diffuse PVNS has high recurrence rate with surgery alone. We aimed to present the results and side effects of radiotherapy (RT) in two cases with PVNS in the light of literature. Two female patients were admitted to our hospital with pain and swelling on their right knees. Magnetic resonance imaging (MRI) showed a solid mass in the knee joints. Patients who were thought to have PVNS radiologically, underwent total synovectomy. Patients with diffuse PVNS received postoperative 32 and 36 Gy RT on account of uncertain surgical margin status. No acute side effects related to radiotherapy were observed in the both cases. In one case, one year after radiotherapy, the articular effusion and peripatellar pain evolved as a late complication. There were no local recurrence at 31 and 32 months follow-up. As a result, radiotherapy is a safe and effective treatment option for preventing recurrence of diffuse PVNS and provides protection of extremities in very advanced cases. However, more studies with long-term follow-up are needed.

Keywords: Pigmented villonodular synovitis (PVNS), Radiotherapy, Side Effects, Synovectomy

INTRODUCTION

Pigmented villonodular synovitis (PVNS) is a rare, well-behaved disease involving the synovial membrane and joints. The etiology of PVNS is still unknown. Some researchers argue that the disease has occurred due to recurrent

trauma or immediately following hemorrhage.[1]

PVNS has 2 forms, diffuse (DPVNS) and localized (LPVNS). Although, pathologically diffuse and localized PVNS is similar, clinical presentation, prognosis and treatment are very different.[2] The standard treatment of PVNS is

surgery. Open synovectomy, arthroscopic synovectomy or both may be performed. Recurrence of LPVNS is less likely due to total excision is possible and so it has better prognosis. DPVNS has high recurrence rate with surgery alone. In the literature, the recurrence rate of DPVNS has been reported up to 46% unless adjuvant therapy is used. [3] If there are residual diseases or suspected surgical margins, the addition of postoperative external beam radiation therapy (EBRT) increases local control.[4, 5]

In our article, we aimed to present the results and side effects of radiotherapy in two cases with PVNS in the light of literature.

CASE REPORTS

Patient 1

A 44-year-old Turkish female patient was admitted to our hospital with a complaint of pain and swelling in her right knee. We learned that the patient had a history of trauma 7 months ago. Physical examination revealed a palpable mass in the right infrapatellar lateral side. MRI showed that the synovial membrane thickened. As the surgical procedure open synovectomy was applied. Postoperative radiotherapy was considered due to uncertain surgical margin status.

Treatment plan was done using 3D planning system. Target volumes were determined with the aid of preoperative MRI. The clinical target volume (CTV) was created by including the entire synovial cavity and a 5 cm margin from the tumor bed to the superior-inferior directions. The planning target volume (PTV) was defined from the CTV with a margin of 7 mm. The target volume should encompass the primary extension of the lesion together with the whole synovial lining layers of the affected joint and a adequate safety margin. [6] To accomplish a complete coverage of the affected “risk regions”, a CT- and MRI-based treatment planning containing an image fusion of both imaging devices is obligatory. [6] To achieve dose homogenization, field-in-field IMRT technique was performed. A total of 36 Gy was administered in 20 fractions. Treatment plan, isodose curve, dose volume histogram (DVH) are shown in figure 1.

At the 1st month follow-up after radiotherapy, the complaint of pain decreased. No acute side effects related to radiotherapy were observed.

No recurrence was observed in 32 months follow-up.

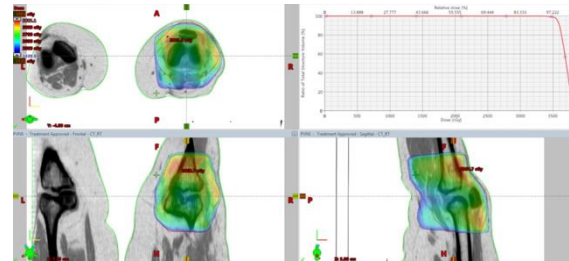
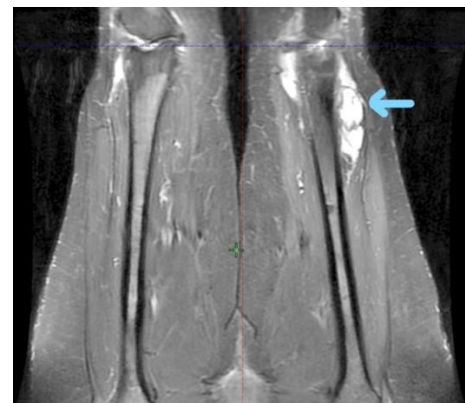


Figure 1. Planning of radiotherapy, dose-volume histogram (DVH), 95% isodose curve of patient 1

Patient 2

A 52-year-old Afghan female patient had a 2-year history of pain and a locking in her right knee. The patient had no history of trauma. MRI demonstrated a 9x6x5 cm solid lesion at the suprapatellar level on lateral localization (figure 2). EBRT was applied after total synovectomy on account of diffuse PVNS and high local recurrence rates. Radiotherapy planning technique and determination of target volumes were as in previous patient. A total of 32.4 Gy was administered in 18 fractions.

No acute side effects related to radiotherapy were observed. One year after radiotherapy, the articular effusion and peripatellar pain developed as a late complication and puncture was performed with mini arthotomy. There was no local recurrence at 31 months follow-up.



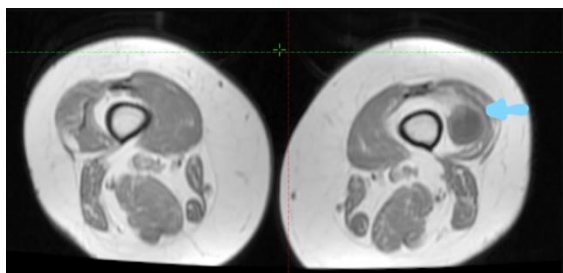


Figure 2. MRI showed a 9x6x5 cm solid lesion at the suprapatellar level on lateral localization, which is prominent hypointense in T1A series, heterogeneous hypointense in T2A series. **(a)** The Coronal Image of MRI / **(b)** The Axial Image of MRI of patient 2

DISCUSSION

PVNS is a chronic proliferative process that occurs in the joint, most commonly affects the knee. In the literature, recurrence rate of LPVNS was reported as 0% without any adjuvant therapy in long-term follow-up.[7] Nevertheless the high rates of recurrence in DPVNS have been reported due to the lack of sufficient synovectomy depending on arthroscopic surgery, presence of an extra-articular lesion and extensive joint involvement. If there is residual disease or uncertain margin status, postoperative EBRT can be performed, which enhances local control in patients with DPVNS.[4, 5] In our two cases, postoperative EBRT following complete synovectomy was performed because of uncertain margin status. In a single center retrospective study by Li W et al,[8] 28 patients of DPVNS underwent arthroscopic synovectomy and postoperative RT whose dose was between 20 Gy and 30 Gy. No recurrence was observed at the mean follow-up time, 54 months. No recurrence was observed as an advantage of RT despite arthroscopic surgery.[8]

Carvalho et al. [9] reported results of surgery followed by postoperative radiotherapy in 8 patients with PVNS. The mean dose of RT was 20 Gy (range, 10- 39.6 Gy). Only 1 patient (12%) had recurrence at a mean follow-up of 8.6 years. In 3 cases, late minor complications such as peripatellar pain, articular effusion and quadriceps muscle atrophy were observed. None of the patients had any late side effects and complications.[9] In one of our cases, articular effusion and peripatellar pain developed after one year from RT as a late complication.

Horoschak et al.[5] patients with 18 sites of PVNS were treated with radiation therapy after

surgery. Radiation was delivered with an average total dose 34 Gy (range, 20-36 Gy). Local control rate was 75% (12/16). They also argued that better local control was achieved with doses of 34-36 Gy RT.[5] In light of these studies, we administered radiotherapy to our patients with a total dose of 32-36 Gy.

CONCLUSION

Radiotherapy is a safe and effective treatment option for preventing recurrence of DPVNS and provides protection of extremities in very advanced cases. However, more studies with long-term follow-up are needed.

REFERENCES

1. Flandry F, Hughston JC, McCann SB, Kurtz DM. Diagnostic features of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;(298):212-20.
2. Mollon B, Griffin AM, Ferguson PC, Wunder JS, Theodoropoulos J. Combined arthroscopic and open synovectomy for diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(1):260-6.
3. Flandry F, Hughston JC. Pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 942-9.
4. Berger B, Ganswindt U, Bamberg M, Hehr T. External beam radiotherapy as postoperative treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1130-4.
5. Horoschak M, Tran PT, Bachireddy P, et al. External beam radiation therapy enhances local control in pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:183-187.
6. Park G, Kim YS, Kim JH, et al. Low-dose external beam radiotherapy as a postoperative treatment for patients with diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee: 4 recurrences in 23 patients followed for mean 9 years. *Acta Orthop.* 2012;83(3):256-60.
7. Auregan JC, Bohu Y, Lefevre N, et al. Primary arthroscopic synovectomy for pigmented villonodular synovitis of the knee: recurrence rate and functional outcomes after a mean follow-up of seven

- years. Orthop Traumatol Surg Res 2013;99:937–43.
8. Wei Li, Xiaofei Su, Jianning Lin, Wei Ji, Dike Ruan. Arthroscopic synovectomy and postoperative assisted radiotherapy for treating diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee: An observational retrospective study, Pak J Med Sci 2015;31(4):956-960.
 9. de Carvalho LH Jr, Soares LF, Gonçalves MB, Temponi EF, de Melo Silva O Jr. Long-term success in the treatment of diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee with subtotal synovectomy and radiotherapy. Arthroscopy 2012 ;28(9):1271-4.

In vitro Application of Cadmium within Bone Cement in Osteosarcoma

Osteosarkomda Kadmiyumun Kemik Çimentosu İçerisinde In vitro Uygulanabilirliği

Nihat Demirhan Demirkiran¹, Pinar Ayse Ercetin², Melek Aydın², Ömer Bekçioğlu², Hasan Havitcioglu³, Safiye Aktas²

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı

²Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı

³Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18/06/2019 Dergiye Kabul Tarihi: 17/10/2019 Doi: 10.5505/aot.2020.43760

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Osteosarkom genelde çocukluk ve genç erişkin yaşlarda görülmekte ve çok agresif seyretmektedir. Tedavide ekstremité koruyucu cerrahi ve kemoterapi yöntemleri ile büyük başarılar sağlanmıştır, ancak mikroskobik düzeyde kalabilen rezidü tümörler rekürrens olasılığını arttırmaktadır. Bu çalışmada kadmiyumun kemik çimentosu ile birlikte in vitro uygulanabilirliğini değerlendirilmesi ve cerrahi sonrası lokal uygulanarak rezidü tümör ve rekürrens olasılığını önlemedeki etkinliği için ön bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: MG-63 ve K7M2 osteosarkom hücre hatları dört gruba ayrılarak ilk gruba kadmiyumun dondurulmuş kemik çimentosuna emdirilmiş hali; ikinci gruba ise kadmiyumun toz haldeki çimentoya eklendikten sonra karıştırılarak hazırlanmış şekli artan sayılarda hücre hatlarına uygulanmıştır. Sadece kadmiyum çözeltisinin uygulandığı ve kadmiyum eklenmeden standart şekilde hazırlanan kemik çimentosunun uygulandığı hücre hatlarındaki canlılık yüzdeleri ile WST-1 yöntemi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Kadmiyum eklenip karıştırılarak hazırlanan çimentonun uygulandığı grupta; donmuş çimentoya emdirilerek uygulandığı gruptan daha yüksek sitotoksik etki tespit edildi. Tek başına kadmiyum uygulandığında ise 5 ve 10 kat seyreltmeler çalışmadaki en yüksek anti-proliferatif etkiyi gösterdi (%25 ve %42 canlılık). Kemik çimentosunun kadmiyumsuz uygulandığı grupta ise %80'lere ulaşan en yüksek oranda canlılık gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma ile kadmiyumun dondurulmuş çimento içerisine emdirilerek ya da çimento hazırlığı sırasında kemik çimentosuna eklenmesi ile uygulanabileceği ve her iki şekilde de Osteosarkom hücreleri üzerine sitotoksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Osteosarkom, Kadmiyum, Kemik çimentosu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Osteosarcoma is usually seen in childhood and young adults and presents itself very aggressive. Great treatment success with limb-sparing surgery and chemotherapy are provided, but the residue tumor cells that remains at the microscopic level are increasing the likelihood of tumor recurrence. The aim of this study was to evaluate the in vitro applicability of cadmium with cement and to evaluate the preliminary findings for its effectiveness in preventing the possibility of residual tumor and recurrence by local application after surgery.

METHODS: The MG-63 and K7M2 osteosarcoma cell lines were divided into four groups. The first group included application of bone cement which absorbed cadmium after preparation. The second group of bone cements were prepared with adding cadmium into powdered bone cement was applied to the cell lines in increasing numbers. The percentages of viability in cell lines were evaluated using WST-1 method and compared with bone cement prepared in the standard manner without adding cadmium and application of cadmium solution into cell lines.

RESULTS: Results: In the second group where the cement was prepared by adding cadmium before bone cement mixing; higher cytotoxic effect was detected than the first group which consisted of bone cement which absorbed cadmium after cement preparation. When cadmium solution without bone cement was applied, 5 and 10-fold dilutions showed the highest anti-proliferative effect in the study (25% and 42% viability). In the group where bone cement without any cadmium was applied, the highest rate of viability was observed reaching up to %80.

DISCUSSION AND CONCLUSION: This study has shown that bone cement either prepared with cadmium or absorbed cadmium after preparation; may be administered as an adjuvant therapy and both have cytotoxic effects upon osteosarcoma

Keywords: Osteosarcoma, Cadmium, Bone Cement.

GİRİŞ

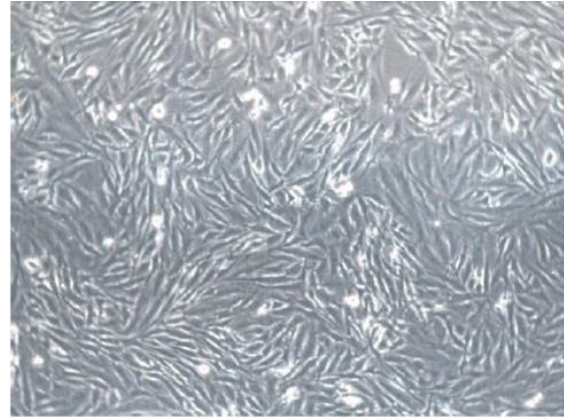
Osteosarkom (OS), metastazlar ve multipl myelom hariç tutulduğunda kemikte görülen en sık primer malign tümördür.(1) Yılda yaklaşık bir milyonda 5 kişide ortaya çıkan osteosarkom, primer malign kemik tümörlerinin %20'sini oluşturarak ilk sırada yer almaktadır.(2)Çoğu kanserin aksine, osteosarkom, ağırlıklı olarak yaşamın ikinci ve üçüncü dekadında doruğa ulaşan ergenlerin ve gençlerin daha sık etkilendiği bir malignitedir.(3)Sporadik olarak görülen primer OS'un sıklığı 15 yaş civarında büyümenin en hızlı olduğu dönemde pik yapar ve insidans olarak çocukluk çağı kanserleri içerisinde sekizinci sırada yer alır.(4)(5)Bu tümörler tipik olarak hızlı büyüyen uzun kemiklerin metafizinde ortaya çıkan kemik kütleleri olarak saptanır, vakaların büyük kısmı boy uzamasının en çok olduğu diz çevresi (proksimaltibia veya distalfemurda) bulunur. (6) Geçmişte tutulan uzvun ampute edilmesiyle tedavi edilmeye çalışılan ve özellikle akciğer metastazları sonucu mortalitesi çok yüksek seyreden OS'un sağkalımı %10'lar civarındayken; cerrahiye kemoterapi protokollerinin eklenmesiyle beş yıllık sağkalım oranları %70'e ulaşmıştır. (7)(8)

Bu tümörlerde ekstremitte koruyucu cerrahide büyük başarılar sağlanmıştır, ancak mikroskopik düzeyde kalabilen rezidü tümörler rekürrens olasılığını arttırmaktadır. Cerrahi dışında osteosarkom tedavisinde kullanılan yüksek doz metotreksat, sisplatin kemoterapi rejimlerine rağmen de rezidü tümörve metastazlar görülebilmektedir. Bu nedenle yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada kadmiyumun kemik çimentosu ile birlikte in vitro uygulanabilirliğini değerlendirilmesi ve yapılması planlanan in vivo çalışmada, cerrahi sonrası lokal

uygulanarak rezidü tümör ve rekürrens olasılığı önlemesi üzerine etkinliği için ön bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

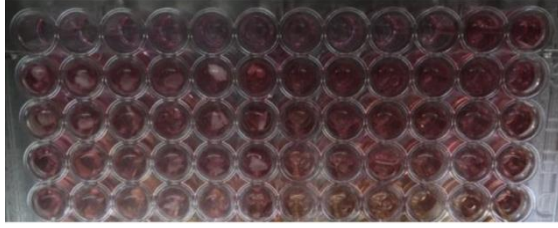
MATERYAL METOD

MG-63 ve K7M2 osteosarkom hücre hatları sırasıyla MEM ve DMEM kültür ortamları içerisinde (%10 FBS, %1 penisilin-streptomisin ve %1 L-glutamin ilaveli) 37°C 'de %5 CO2 koşullarda inkübe edildi. (Şekil 1).



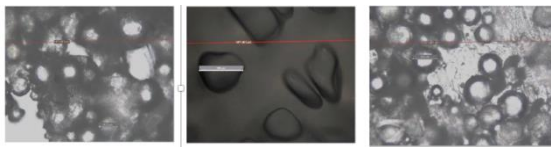
Şekil 1. MG-63 hücrelerinin mikroskopik görünümü

Deney grupları için hedeflenen hücre sayısına ulaşıldıktan sonra 10 mg/ml dozdaki kadmiyum ve PMMA(polimetilmetakrilat) kemik çimentosu (Biomet Bone Cement, Biomet Orthopedics Warsaw, Indiana, ABD) ile iki farklı in vitro uygulama yapıldı. İlk grupta kadmiyum çözeltisi 5–10–15–20–25–50–100–200–300–400–500 kat seyreltilerek dondurulmuş haldeki çimentoya emdirildi ve hücrelerin bulunduğu kuyucuklarda 24 saat bekletildi. (Şekil 2).



Şekil 2. 96 kuyucuklu hücre hattı tepsisi içerisinde çimentoların uygulanması

Bir diğer uygulama şekli ise 20 kat seyreltilmiş dozda kadmiyum çözeltisinin toz haldeki kemik çimentosu polimerine eklendikten sonra sıvı monomeri ile karıştırılarak hazırlanmasını takiben hücre hattını içeren kuyucuklara sayısı artan kemik çinetosu parçaları eklendi ve 24 saat sonra değerlendirildi. Süre sonunda kemik çimentosu kuyucuklardan çıkarılarak WST-1 yöntemi ile hücrelerin canlılıkları değerlendirildi. Diğer taraftan kemik çimentosu sadece kadmiyum çözeltisinin seyreltilmiş dozları da MG-63 hücrelerine uygulanarak 24 saat sonunda hücre canlılığı değerlendirildi. Kadmiyum eklenmeden sadece kemik çimentosunun hücre hatlarına uygulandığı grup ise çalışmanın son grubunu oluşturdu. Her üç gruba da uygulanan çimento şekillerinin por yapıları da mikroskopik düzeyde incelendi. (Şekil 3)

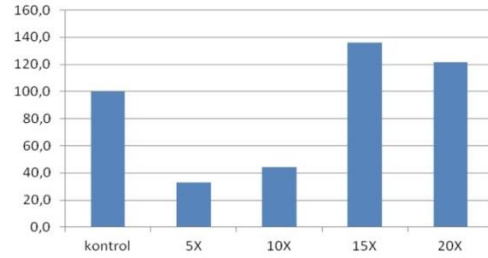


Şekil 3. Kemik çimentolarının por yapılarının mikroskopik düzeyde görünümü (sağda: standart kemik çimentosu, ortada: kadmiyum karıştırılarak hazırlanan çimento, solda: donmuş çimentoya kadmiyumun emdirilmesi sonrası)

BULGULAR

Her iki osteosarkom hücre hattında da kadmiyumun hücre proliferasyonunu doz

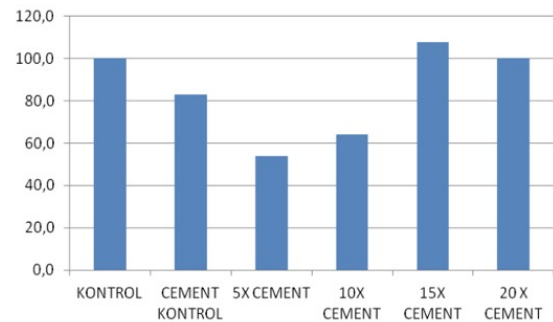
bağımlı olarak azalttığı tespit edildi. Tek başına kadmiyum uygulandığında MG-63 hücrelerinde 5 ve 10 kat seyreltmeler en yüksek anti-proliferatif etkiyi gösterdi (%25 ve %42 canlılık).(Grafik 1)



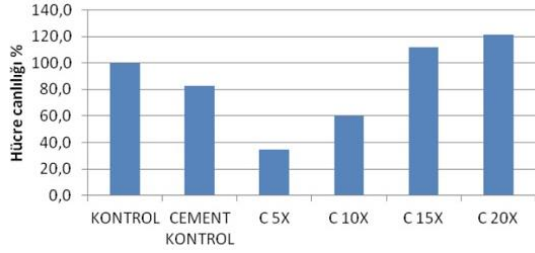
5 ve 10 MikroMolar dozda kadmiyum 24 saatte MG-63 hücrelerine sitotoksik bulunmuştur.

Grafik 1. Kadmiyumun tek başına uygulanması sonrası canlılık değerleri

Kadmiyumun donmuş çimentoya emdirilerek uygulandığı grupta ise daha yüksek seyreltmelerde, tek başına uygulandığı aynı seyreltme koşullarına göre daha etkin anti-proliferatif etkinlik görüldü.(Grafik 2) Kadmiyum eklenip karıştırılarak hazırlanan çimentonun uygulandığı grupta ise; donmuş çimentoya emdirilerek uygulandığı gruptan daha yüksek sitotoksik etki tespit edildi.(Grafik 3) Kemik çimentosunun kadmiyumsuz uygulandığı grupta ise %80'lere ulaşan yüksek canlılık gözlemlendi.



Grafik 2. Donmuş kemik çimentosuna kadmiyum emdirilerek uygulanması sonrası canlılık değerleri



Grafik 3. Kadmiyum eklenip karıştırılarak hazırlanankemik çimentosunun uygulanması sonrası canlılık değeri

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu hastalıklarda tanı için ilk basamak genetik test *JAK2 V617F* mutasyon analizidir (13). Bu çalışma ile kadmiyumun çimento içerisine emdirilerek ya da çimento hazırlığı sırasında kemik çimentosuna eklenmesi ile uygulanabileceği ve her iki şekilde de osteosarkomda sitotoksik etkiye sebep olduğu gösterilmiştir.

Kadmiyum atom numarası 48 olan doğal olarak oluşan zehirli bir ağır metaldir. Endüstride ve pil yapımında kullanılan kadmiyum; böbrekler, akciğerler ve iskelet sistemi üzerinde toksik etkilere sahiptir.(9) (10) Kadmiyum toksisitesi kalsiyum metabolizması bozukluklarına, osteomalazi, osteoporoz ve patolojik kırıklara yol açabilir. Kadmiyum zehirlenmesi, kanser indüksiyonu, özellikle akciğer kanseri ile ilişkilidir. Bunun yanında kadmiyuma bağlı prostat, böbrek, karaciğer, pankreas ve mide kanserleri de bildirilmiştir.(11) (12)

Kadmiyum ayrıca bir osteotoksin olarak bilinmektedir. (13) Kadmiyum, protein kinaz C (PKC) yolu ile normal Kalsiyum metabolizmasını bozaraknormal kemik gelişimini etkiler. (14) Çeşitli araştırmalar, kadmiyumun sıçanlarda kemik erimesini ve civciv tibialarından kalsiyum salınımını arttırdığını, embriyonik civciv femur kültürlerinde osteoid dokuları azalttığını ortaya

koymuştur. (15) (16) (17) Kadmiyumun, özellikle akciğer kanserine yol açarak insanlarda kanserojen etkileri olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen; bu in vitro çalışmada osteosarkomdanüksün üstesinden gelmek için osteotoksik etkilerini kemik çimentosuna uygulayarak kullanmayı amaçladık.

PMMA kemik çimentoları literatürde antineoplastik ilaçların lokal adjuvan olarak tümör dokusuna etkilerinin incelendiği çalışmalarda en yaygın kullanılan taşıyıcı malzeme olarak öne çıkmaktadır. Özellikle Osteosarkom gibi malign tümörlerin geniş rezeksiyonu sonrası büyük defektler oluşmakta ve PMMA çimentolar hem oluşan bu defektlerin doldurulmasında, hem de rekonstruksiyon sırasında uygulanan ortopedik implantların kemiğe tutunmasında yaygın olarak klinik kullanımdadır. Bu nedenle de invivo ve invitro çalışmaların büyük kısmında antineoplastikajanların taşıyıcısı olarak PMMA kullanılmıştır. Literatürde PMMA içerisine uygulanan değişikantineoplastik ilaçların kemik çimentosundan salınabildiği ve tümör hücreleri üzerine inhibitör bir etki yaptıkları bildirilmiştir (18). Biz de bu başarılı literatür sonuçları ışığında, ortopedik cerrahi uygulamalarımızda da sık olarak kullandığımız PMMA kemik çimentosunu çalışmamızda kadmiyumu taşıyıcı araç olarak tercih ettik.

Literatürde PMMA kemik çimentosu içerisine karıştırılarak antineoplastik özellikleri en çok araştırılan ajanların başındametotreksat olduğu görülmektedir (18). Metotreksatın kemik çimentosu içerisinde uygulanması Hernigou ve ark.'nın 1989 tarihli çalışmalarına kadar uzanmaktadır. Bu öncü çalışmada PMMA'danmetotreksat salınımının olduğu, ekzotermik çimento reaksiyonu sonrası metotreksatın aktif halde olduğu invitro olarak gösterilmiş, ayrıca ratlarda oluşturulan Osteosarkom kitlesinin ortasına metotreksat içeren alçı veya PMMA'dan yapılmış taşıyıcılar uygulanarak tümör canlılığı

incelenmiştir; ancak ratlarda kitlenin eksizyonu yapılmamıştır (19). Spontan Osteosarkom gelişen köpeklerde ve primer veya metastatik tümörü olan ilk 14 hastaya kemik çimentosu içerisinde metotreksat uygulamalarının sonuçlarını da dahil ettikleri çalışmalarında Hernigou ve ark. 17 köpeğin sekiz ay takip sonrası hayatta kalan 10 tanesinden ikisine amputasyon uygulamışlar ancak hiçbirinde akciğer metastazı olmadığını bildirmişlerdir. Yine takip ettikleri hastaların tümünde yara drenajında yüksek metotreksat düzeylerine ulaşıldığını ve kanda on güne, idrarda ise üç haftaya kadar metotreksata rastlandığını bildirmişlerdir (19). Benzer şekilde kemik çimentosu içerisine metotreksat uygulayarak SaOS2 ve MG63 osteosarkom hücreleri üzerinde gerçekleştirilen bir başka in vitro çalışmada ise salınımın ilk gün en yüksek düzeyde olduğu ve azalarak üçüncü haftada bir plato oluşturduğu; buna rağmen tesbit edilebilen canlı tümör hücrelerinin üçüncü günden sonra anlamlı şekilde azaldığı ve bir haftanın sonunda neredeyse hiç rastlanmadığını bildirmişlerdir (20). Metotreksatın kemik çimentosuyla meme kanseri hücrelerine uygulandığı çalışmalarında Maccauro ve ark.ları da ilaç salınımının ilk gün en fazla olduğunu, zamanla azaldığını bildirmişler ayrıca çalışmalarına ekledikleri biyomekanik testler ile eklenmiş olan metotreksatın kemik çimentosunun kompresif direncini azaltmadığını ortaya koymuşlardır (21). Kemik çimentosu içerisinde çalışmaları yapılan bir diğer ajan da sisplatinidir. Domuz vertebroplasti modelinde kemik çimentosu içerisinde farklı gruplara metotreksat ve sisplatinin uygulandığı 2017 tarihli bir çalışmada haftalık alınan örneklerde metotreksatın bir hafta, sisplatinin ise üçüncü haftada en yüksek düzeyine ulaştığı ve her iki ilacın da salınımının beş haftaya kadar sürdüğü gösterildi. Bunun yanında miyelosupresyon, hepatotoksisite veya nefrotoksisite bulgularına rastlanmadı. Ancak tümör modeli değil sağlıklı domuzlarda yürüttükleri bu çalışmada ilaçların antineoplastik etkinlikleri değil sadece salınım

süreleri ve sistemik yan etkileri araştırılabilmiştir (22). Mestiri ve ark. ise çalışmalarında sisplatinin invitro ve tavşan hücrelerinde salınımını incelemişlerdir. Ancak yine tümör modeli içermeyen çalışmada sadece ilacın çimentodan yeterli miktarda salındığı ortaya konmuştur (23). Sisplatinin kemik çimentosu içerisindeki etkilerinin incelendiği ülkemizden yayınlanan bir çalışmada da Özben ve ark. sisplatinin çimentodan salınarak SaOS 2 hücreleri üzerine sitotoksik etki gösterebildiğini ve çimentonun biyomekanik özelliklerini bozmadığını göstermişlerdir (24).

Kadmiyum kronik maruziyette karsinojenik olarak bilinen bir ajandır. Ancak birçok antikanserojen ajanın toksik ve uzun vadede karsinogenezi tetikleyici olabileceği bilinmektedir. Daha önce kadmiyumla ilgili yapılmış olan deney hayvanı çalışmalarına bakıldığında 1991 yılında Waalkes ve arkadaşlarının Fischer türü sıçanlarda kadmiyumum subkutan uygulamasının kronik karsinojenik ve toksik etkilerini değerlendirdiği görülmektedir (25). Japonya’da kadmiyuma aşırı maruziyet sonrası osteomalazi ve osteoporotik lezyonlara eşlik eden ağır renal yetmezlik ile karakterize “itai-itai hastalığı” tanımlanmıştır (26). Kadmiyumun osteoblastlar da dahil olmak üzere birçok hücrede hem invivo hem invitro olarak apoptozu tetiklediği bilinmektedir. Hu ve ark. çalışmalarında kısa süreli kadmiyuma maruz bırakılan MG-63 osteosarkom hücrelerinde apoptoz oluştuğunu gözlemlemişleridir. Bu çalışmada kadmiyumum DNA hasarı oluşturarak lokal olarak ameliyat sonrası bölgede kalmış olabilecek tümör hücrelerini öldürücü ya da proliferasyonlarını engelleyici etkisinin olup olmayacağı test edilmiştir.

Çalışmamız kadmiyumun, hem dondurulmuş çimento içerisine emdirilerek hem de çimento hazırlığı sırasında kemik çimentosuna eklenmesi sonrası invitro Osteosarkom hücre hattı üzerine sitotoksik

etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma bulgularına dayanarak kadmiyumun kemik çimentosu içerisinde uygulanmasını in vivo osteosarkom hayvan modelinde cerrahi sonrası lokal gerçekleştirerek rezidü tümör ve rekürrensi önlemedeki etkinliği değerlendirilebilecektir. Ayrıca kadmiyumun canlıdaki sistemik etkisi de tüm dokularda değerlendirilerek ortaya koyulabilecektir. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular kemik çimentosu içinde lokal kadmiyum uygulamasının cerrahi sonrası osteosarkomun lokal tedavisine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir. Postoperatif ortopedik biyomekanik malzemeler içinde lokal tedavi, osteosarkomda rekürrensi önlemede katkı tedavi seçeneği olabilir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Fox MG, Trotta BM. Osteosarcoma: review of the various types with emphasis on recent advancements in imaging?. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2013; 17(2):123-36.
2. McKenna R, Schwinn C, Soong K, et al. Sarcomas of the osteogenic series (osteosarcoma, chondrosarcoma, parosteal osteogenic sarcoma, and sarcomata arising in abnormal be): an analysis of 552 cases. *J Bone Joint Surg Am* 1966 ve 48:1.
3. Kansara M, Thomas DM. Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA and cell biology.* 2007 Jan 1;26(1):1-8.
4. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. In *Pediatric and adolescent osteosarcoma* 2009 (pp. 3-13). Springer, Boston, MA.
5. Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: national cancer data base report. *Clinical Orthopaedics and Related Research®.* 2007 Jun 1;459:40-7.
6. M. Whyte, Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, in: M.J. Favus, (ed.), *American Society for Bone and Mineral Research*, Washington, DC (2006), pp. 368-375.
7. Arndt, Carola AS, and William M. Crist. "Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence." *New England Journal of Medicine* 341.5 (1999): 342-352.
8. Putnam, J. B., Roth, J. A., Wesley, M. N., Johnston, M. R., & Rosenberg, S. A. (1983). Survival following aggressive resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma: analysis of prognostic factors. *The Annals of thoracic surgery*, 36(5), 516-523.
9. IPCS (2005–2007). Cadmium, cadmium chloride, cadmium oxide, cadmium sulphide, cadmium acetate, cadmium sulphate. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (International Chemical Safety Cards 0020, 0116, 0117, 0404, 107).
10. IPCS (1992). Cadmium. Geneva, World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (Environmental Health Criteria 134 ve <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc134.htm>).
11. J.K. McLaughlin, W.J. Blot, S.S. Devesa, J.F. Fraumeni, Renal cancer, in: D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford University Press, New York, 1996, pp. 1142–1155.
12. K. Nakamura, Y. Yasunaga, D. Ko, L.L. Xu, J.W. Moul, D.M. Peehl, S. Srivastava, J.S. Rhim, Cadmium-induced neoplastic transformation of human prostate epithelial cells, *Int. J. Oncol.* 20 (2002) 543–547.
13. Angle, C. R., Thomas, D. J., & Swanson, S. A. (1990). Toxicity of cadmium to rat osteosarcoma cells (ROS 172.8): Protective effect of 1α, 25-dihydroxyvitamin D3. *Toxicology and applied pharmacology*, 103(1), 113-120.
14. Long, G. J. (1997). Cadmium perturbs calcium homeostasis in rat osteosarcoma (ROS 17/2.8) cells ve a possible role for protein kinase C. *Toxicology letters*, 91(2), 91-97.
15. Bhattacharyya, M. H., Whelton, B. D., Stern, P. H., & Peterson, D. P. (1988). Cadmium accelerates bone loss in ovariectomized mice and fetal rat limb bones in culture. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(22), 8761-8765.
16. Miyahara, T., Miyakoshi, M., Saito, Y., & Kozuka, H. (1980). Influence of poisonous metals on bone metabolism: III. The effect of cadmium on bone resorption in tissue culture. *Toxicology and applied pharmacology*, 55(3), 477-483.
17. Kaji, T., Kawatani, R., Takata, M., Hoshino, T., Miyahara, T., Kozuka, H., & Koizumi, F. (1988). The effects of cadmium, copper or zinc on formation of embryonic chick bone in tissue culture. *Toxicology*, 50(3), 303-316.
18. Pountos, Ippokratis, and Peter V. Giannoudis. "Drug-eluting implants for the suppression of metastatic bone disease: current insights." *Expert review of medical devices* 15.4 (2018): 301-311.
19. Hernigou P, Thiery JP, Benoit J, Voisin MC, Leroux P, Hagege G, Delepine G, Goutallier D. Methotrexate diffusion from acrylic cement. Local chemotherapy for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:804-11.
20. Kim HS, Park YB, Oh JH, Yoo KH, Lee SH. The cytotoxic effect of methotrexate loaded bone cement on osteosarcoma celllines. *Int Orthop* 2001;25:343-8.
21. Maccauro G, Cittadini A, Casarci M, Muratori F, De Angelis D, Piconi C, et al. Methotrexate-added acrylic cement: biological and physical properties. *J Mater Sci Mater Med* 2007; 18:839-44.

22. Llombart-Blanco, R., Villas, C., Silva, Á., Aldaz, A., Navarro, I., Forteza, J., ... & Alfonso, M. (2017). Local and systemic diffusion of antineoplastic drugs following vertebroplasty using acrylic cement mixed with cisplatin or methotrexate: experimental study in pigs. *European Spine Journal*, 26(12), 3216-3224.
23. Mestiri M BJ, Hernigou P, Devissaguet JP, Puisieux F. Cisplatin-loaded poly (methyl methacrylate) implants: a sustained drug delivery system. *J Control Release* 1995;33:107- 13.
24. Özben, H., Eralp, L., Baysal, G., Cort, A., Sarkalkan, N., & Özben, T. (2013). Cisplatin loaded PMMA: mechanical properties, surface analysis and effects on Saos-2 cell culture. *Acta orthopaedica et traumatologi caturcica*, 47(3), 184-192.
25. Waalkes MP, Rehm S, Sass B, Konishi N, Ward JM. Chronic carcinogenic and toxic effects of a single subcutaneous dose of cadmium in the male Fischer rat. *Environ Res*. 1991;55(1):40-50.
26. Pier SM: The role of heavy metals in human health. *Tex Rep Biol Med* 975;33:85-106.

Cytotoxic Effects Of N-(4-Chlorophenyl)-1H-Indole-2-Carboxamide On Bone Cancer Cells

N- (4-Klorofenil) -1h-İndol-2-Karboksamidin Kemik Kanseri Hücreleri Üzerine Sitotoksik Etkisi

Medine Taşdemir¹, Mete Emir Özgürses¹, Hakan Darıcı², Nazlı Ece ORDUERİ³

¹Biruni Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

²İstinye Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

³Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 14.08.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 28.11.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.20591

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Osteosarkom, mezenkimal dokulardan türetilmiş, yüksek maligniteli yaygın bir tümördür. Osteosarkom genellikle ergenlerde görülür ve büyüme hızlıdır, metastaz ve mortalite oranları yüksektir ve prognozu zayıftır. Kemoterapötik tedavilere cevap verilmemesi, yeni terapötik yöntemlerin araştırılmasının önemini gösterir. N-(4-klorofenil)-1H-indol-2-karboksamid, etkili antioksidan özellikler gösteren, aynı zamanda tirozin kinaz hedefleri üzerinde etkisi olan ümit verici bir terapötik ajandır. Bu bağlamda çalışmamızda, N- (4-Klorofenil) -1 H-İndol-2-Karboksamid'in Saos-2 osteosarkom hücre hattının proliferasyon, apoptoz ve hücre iskeleti üzerindeki etkilerini araştırdık. N- (4-klorofenil) -1 H-indol-2-karboksamidin sitotoksik etkilerini, osteosarkom hücrelerine dayanarak zamana bağlı olarak imatinib mesilatın farmakolojik dozlarını doğrulayarak değerlendirdik.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada, N- (4-klorofenil) -1 H-indol-2-karboksamid ve Imatinib mesilat dozlarının osteosarkom Saos-2 hücrelerinin hücre canlılığı üzerindeki etkileri MTT tahlili kullanılarak gerçekleştirildi. Ezrin ekspresyon seviyeleri immüno floresan boyama ile incelendi.

BULGULAR: Antiproliferatif aktivitenin sonuçları, N- (4-klorofenil) -1 H-indol-2-karboksamidin, Saos-2 hücrelerinin hücre proliferasyonunu doza ve zamana bağlı bir şekilde inhibe ettiğini gösterdi. Daha düşük dozlarda N-(4-klorofenil)-1H-indol-2-karboksamidin bile, imatinib mesilat farmakolojik dozlarıyla karşılaştırıldığında osteosarkom hücre dizileri üzerinde etkili olduğunu bulduk.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışmada ilk kez yeni sentezlenen indol türevi molekülü N-(4-klorofenil)-1H-indol-2-karboksamidin in vitro osteosarkom hücre hattında direnç açısından değerlendirildi. Tüm bu sonuçlar, N-(4-Klorofenil)-1H-İndol-2-Karboksamidin osteosarkom büyümesini ve metastazı inhibe etmek için potansiyel bir terapötik ajan olarak geliştirilebileceğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Osteosarkom, N-(4-Klorofenil)-1H-İndol-2-Karboksamid, hücre proliferasyonu, reaktif oksijen türleri, tirozin kinazlar

ABSTRACT

INTRODUCTION: Osteosarcoma is a common tumor of high malignancy, usually derived from mesenchymal tissues. The lack of response to chemotherapeutic treatments indicates the importance of investigating new therapeutic methods. Indole, which is known to inhibit proliferation on cancer cells, is new synthesized as a derivative of this molecule of N- (4-chlorophenyl) -1H-indole-2-carboxamide, has an effect on osteosarcoma cell line. We evaluated the cytotoxic effects of N- (4-chlorophenyl) -1H-indole-2-carboxamide by verification of pharmacological doses of imatinib mesylate based on time on osteosarcoma cells.

METHODS: In the present study, the effects of N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide and Imatinib mesylate doses on cell viability of osteosarcoma Saos-2 cells were conducted using MTT assay. Ezrin expression levels was examined by immunofluorescence staining.

RESULTS: The results of the antiproliferative activity showed that N- (4-chlorophenyl) -1 H-indole-2-carboxamide inhibited cell proliferation of Saos-2 cells in a dose- and time-dependent manner. We found that even lower doses of N- (4-chlorophenyl) -1H-indole-2-carboxamide was effective on osteosarcoma cell lines when we compared with imatinib mesylate pharmacological doses.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study, for the first time the newly synthesized indole derivative molecule, N- (4-chlorophenyl) -1 H-indole-2-carboxamide was evaluated for resistance in vitro Saos-2 cell line.

All these results showed that N- (4-Chlorophenyl) -1 H-Indole-2-Carboxamide can be developed as a potential therapeutic agent for inhibiting osteosarcoma growth and metastasis.

Keywords: Osteosarcoma, N-(4-Chlorophenyl)-1H-Indole-2-Carboxamide , cell proliferation, reactive oxygen species, tyrosine kinases.

INTRODUCTION

Bone performs important functions in the body, such as movement, support and protection of soft tissues, storage of calcium and phosphate, and housing of bone marrow. Bone has the power to regenerate and repair constantly throughout the entire life (1). This process, called bone modification, involves different cell types and can be initiated in response to changes in biomechanical loading or to replace the old, microvessed bone with new, mechanically stronger bone (2).

The bone is a common site for metastasis. When cancer cells in the primary tumor are transported to the bone, bone metastasis occurs (3). Prostate, breast and lung cancers spread in the bone and produce metastatic lesions. Bone metastasis does not begin from the bones, but is transported from the primary tumor site. On the other hand, primary bone cancers are rare cancers where the primary tumor actually begins to bone. Primary types of bone cancer are: osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, and chordoma (4).

Osteosarcoma is the most common type of primary bone malignancy, a non-hemopoietic malignant tumor of the skeletal system derived from primitive mesenchymal cells (5). While its occurrence is low, osteosarcoma predominantly affects adolescents and young adults and is fatal if left untreated. Despite modern treatment protocols that combine chemotherapy, surgery and sometimes radiotherapy, the 5-year survival rate for patients diagnosed with osteosarcoma remains between 60-70% (5,6). There is therefore a need for novel molecular targeted

therapies that are more effective and have less toxicity.

Inhibitors of receptor tyrosine kinases (RTKs) represent a promising new class of targeted anticancer therapy. Protein tyrosine kinases are important signaling molecules with highly regulated activity (7). Their main function is to catalyze the transfer of phosphate of ATP to tyrosine residues on protein substrates. This produces binding sites for adapter proteins and downstream signaling molecules that lead to changes in cell proliferation, differentiation, migration, survival or other metabolic activities. One promising approach is the detailed targeting of transmembrane RTKs incorporated into such types of bone cancer (8,9). Another important target in anticancer treatment is reactive oxygen species (ROS). Reactive oxygen species are highly reactive molecules of various chemical species, including radical and non-radical oxygen species. (10). Oxidative stress occurs as a result of an overproduction of ROS that is not balanced with sufficient antioxidants. Changes in ROS and antioxidant systems appear to play a role in the pathogenesis of bone loss (11).

There is an urgent need to develop a new and effective drug that not only kills the primary tumor but also suppresses metastasis. However, in the last 10 years, better knowledge of oncogenic processes in osteosarcoma has led to the development of new therapeutic approaches based on new drugs or in combination with conventional chemotherapy (12).

Imatinib mesylate (Gleevec, Novartis Pharma), used in the treatment of cancer, is a selective active tyrosine kinase inhibitor having activity against a large tyrosine kinase

protein panel comprising the Bcr / Abl, c-kit, MCSF receptor and PDGF receptor. (13). Many studies have shown that imatinib mesylate inhibits osteoclast differentiation along the M-CSFR pathway and activates osteoblast differentiation along the PDGFR pathway, two key cells that control tumor growth in the vicious circle. Osteoblasts and their precursors are the cellular targets of imatinib mesylate (14).

Over the years, better knowledge of oncogenic processes in osteosarcoma has led to the development of new therapeutic approaches based on new single drugs or in combination with conventional chemotherapy.

Diets rich in vegetables are known to be useful in the prevention of cancer. The vegetables of the Brassica genus (cabbage, broccoli, cauliflower and Brussels sprouts) have shown that they prevent cancer due to glucosinolates found in Brassica (15). These vegetables make the most contribution to glucosinolate intake. Glucosinolates with an indole side chain form indole. Indole derivatives form an important class of therapeutic agents in medical chemistry, including anticancers and antioxidants (16). In previous studies, they described novel N-substituted indole-2 carboxamide and indole-3-acetamide derivatives with highly effective antioxidant properties (17). In the last study, the same group (18) described the new N- (4-chlorophenyl) -1 H-indole-2-carboxamide derivative having highly effective antioxidant properties.

In this study, we intended to evaluate the cytotoxic effect of newly synthesized N- (4-chlorophenyl) -a 1H-indole-2-carboxamide molecule on osteosarcoma cell line and

comparison of the dose with N- (4-chlorophenyl) -1H-indole-2-carboxamide with reference to pharmacologically used imatinib mesylate and trying to provide experimental evidence and facilitate the discovery of new approaches for the prevention and treatment of human osteosarcoma.

MATERIAL METHOD

Cells and Culture Conditions

The human osteosarcoma cell line Saos-2 was obtained from ATTC (Manassas, VA, USA). Saos2 cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM; Thermo Fisher Waltham, USA) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS; Gibco, Gaithersburg, USA) and 1% penicillin and streptomycin. The Saos-2 cells were cultured in an incubator with 5% CO₂ at 37°C, and the medium was changed once every 3 days, followed by passage when 80% of them were fused. When 80% of the cultured cells were fused, the cell culture medium was removed, rinsed with PBS, followed by digestion with 0.125% Trypsin for 3 min and then gentle pipetting to digest the adherent cells. DMEM medium containing 10% FBS was added to stop digestion, followed by centrifugation at 10,000 x rpm for 5 min. Then, the supernatant was removed, the medium was added for resuspension, and the cells continued to be cultured. Finally, the cells were collected for experiments.

Drug Dose Preparation

Table 1: Suitable dosages for N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide and time-dependent cell culture for MTT analysis

Doses of N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide	Amount of drug added to each well/stock solution	Amount of DMEM added to each well	Cell number (μl \ cell)	Used cell culture dish (well surface area: mm^3)	Drug exposure time(hour)
1 μM	0,4 μl /250 μM	99.6 μl	100 μl /20.000 cell	96 well/4 mm^3	24h
2.5 μM	1 μl /250 μM	99 μl	100 μl /20.000 cell	96 well/4 mm^3	24h
5 μM	2 μl /250 μM	98 μl	100 μl /20.000 cell	96 well/4 mm^3	24h
10 μM	0.25 μl / 4mM	99.75 μl	100 μl /20.000 cell	96 well/4 mm^3	24h
20 μM	0.50 μl /4mM	99.5 μl	100 μl /20.000 cell	96 well/4 mm^3	24h
30 μM	0.75 μl /4mM	99.25 μl	100 μl /20.000 cell	96 well/4 mm^3	24h
40 μM	1 μl /4mM	99 μl	100 μl /20.000 cell	96 well/4 mm^3	24h

N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide was dissolved in DMSO to a stock concentration of 4 mM and stored at +4 °C. The final concentration of DMSO was no greater than 0.1%. This concentration of solvent had no effect on cell viability (measured by MTT assay). Imatinib Mesylate was dissolved in distilled water absolute to 42.3 mM stock concentration and then diluted to the required concentrations, with complete cell culture medium. Dose-response studies were carried out in order to determine the suitable doses for further experiments. Drug treatment was performed treating cells with different concentrations (shown in Table 1 and 2) of N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide and Imatinib mesylate.

Detection of cell proliferation by MTT Assay

The cell viability was evaluated by MTT assay. Saos-2 cells were seeded in 96-well plates at a density of 2×10^4 cells/well. Unused wells in each plate were used as blanks or medium

controls. Then, the cells were exposed in the above-mentioned different concentrations of imatinib and N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide. The cells were cultured in an incubator with 5% CO₂ at 37°C for 24 h. After 24h, 10 μL of MTT solution was added to each well and incubated for 4 h at 37 °C. Then, the medium was replaced with 100 μL of the Solubilization solution (SDS) into each well to dissolve the precipitated formazan and incubate for another 24h. SPECTROstar nano absorbance plate reader measured spectrophotometric absorbance taken with a reference wavelength of > 650 nm. Finally, the optical density (proportional to the number of live cells) was assessed at 570 nm with a Microplate Reader Bio-Rad 550. The readings from blank-medium wells were subtracted from all of the other values, and the percentage of growth for treated cells, compared with untreated cells, was calculated. All the results were performed in triplicate, and all data were expressed as the mean $\pm$ SD.

Immunofluorescence Analysis

Table 2: Suitable dosages for imatinib mesylate and time-dependent cell culture for MTT analysis

Doses of N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide	Amount of drug added to each well/stock solution	Amount of DMEM added to each well	Cell number (µl \ cell)	Used cell culture dish (well surface area: mm ³)	Drug exposure time(hour)
10 µM	0.125 µl\8mM	99,875 µl	100 µl \ 20.000 cell	96 well \ 4 mm ³	24h
20 µM	0.25 µl\8mM	99,75 µl	100 µl \ 20.000 cell	96 well \ 4 mm ³	24h
30 µM	0.375 µl\8mM	99,625 µl	100 µl \ 20.000 cell	96 well \ 4 mm ³	24h
40 µM	0.5 µl\8mM	99,5 µl	100 µl \ 20.000 cell	96 well \ 4 mm ³	24h

The cell lines used in this study were a osteosarcoma cell line Saos-2. Cells were grown in 37°C in a 5% CO₂ environment in culture media recommended by the provider with the addition of 10% FBS. For immunofluorescent experiments, 12-well glass bottom plates were used and 100,000 cells were seeded per well. The cells were treated for 15 min with freshly prepared ice-cold 4% paraformaldehyde (PFA). Fixed cells were permeabilised with 0.1% Triton-X100 in PBS for 10 min. PBS was added three times for 5 min per round. The cells were then stained with and incubated over night in 4°C. After washing, 4,6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining and stored at 4°C in the dark. Micrographs were obtained on a Zeiss equipped with an AxioCam color charge-coupled device camera. Images were recorded and treated on computer through the Axiovisiontm software. Adobe Photoshop (Adobe Systems) was used for processing of images.

Statistical Analysis

Measurements in each experiment was repeated independently three times in triplicate. For quantitative data, results are reported as the mean ± S.D. To determine the differences between groups, one-way analysis of variance (ANOVA) was carried out using

GraphPad software (version 17.0). A P value of less than 0.05 was considered statistically significant. *P < 0.05, **P < 0.005.

RESULTS

Cell Morphology of Saos-2 cell line

Saos-2 cells sown in a 25 cm² flask were optimized with total medium in cell culture. The cells were observed 3 days after the initiation of the cell culture. We observed cell agglutination like mimicking bone cell morphology in vitro. We confirmed the day of proliferation for the following drug administration steps.

Anti-proliferative Effects of N- (4-chlorophenyl) -1H-indole-2-carboxamide on Saos-2 Cell Line

The anticancer activities of N-(4-Chlorophenyl)-1H-Indole-2-Carboxamide were evaluated in Saos-2 cells. Saos-2 osteosarcoma cells were treated with gradient concentrations of N-(4-Chlorophenyl)-1H-Indole-2-Carboxamide from 1 to 40 µM for 24 h. As displayed in Figure 1, different doses of N-(4-chlorophenyl)-1H-Indole-2-Carboxamide showed dose-dependent cytotoxicity on Saos-2 cells. To further evaluate whether N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide could inhibit the proliferation of osteosarcoma cells,

optimized with 2.5 μM and 20 μM doses and immunofluorescence staining was conducted after N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide treatment.

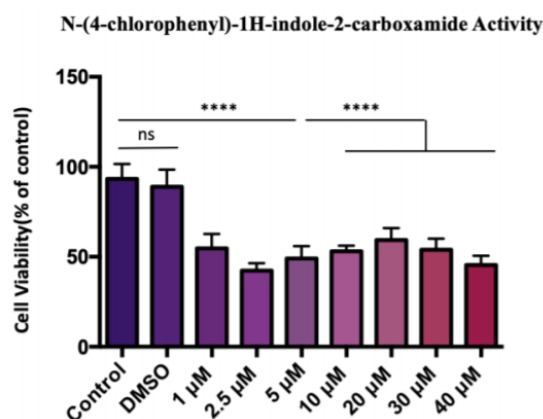


Figure 1. N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide inhibits in a dose dependent manner the osteosarcoma cells proliferation. The effects of different doses of N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide on the proliferation of Saos-2 cells. Data are expressed as means $\pm$ SD from three independent experiments (* $P < 0.001$)

Antiproliferative Effects of Imatinib Mesylate on Saos-2 Cell Line

The anticancer activities of Imatinib Mesylate at concentrations of 10 to 40 μM were evaluated on Saos-2 osteosarcoma cells. Belong to our time-dependent data, as shown in Figure 2, the 40 μM dose was more effective than the 10 μM , 20 μM and 30 μM doses in Saos-2 cells at 24 hours. We found that the correlation between doses and time of administration was important for cell viability of Saos-2 osteosarcoma cells.

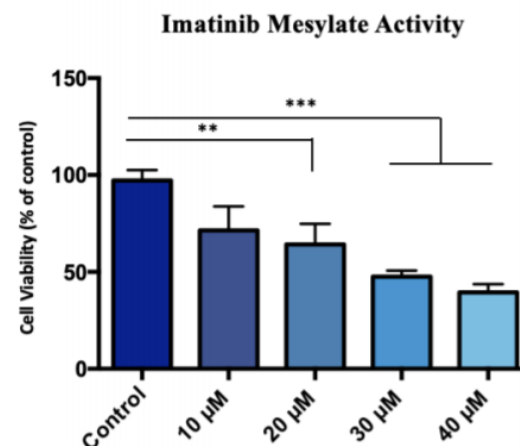


Figure 2. Imatinib mesylate inhibits in a dose dependent manner the osteosarcoma cells proliferation. The effects of different doses of imatinib mesylate on the proliferation of Saos-2 cells. Data are expressed as means $\pm$ SD from three independent experiments (* $P < 0.001$)

Effects of N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide on ezrin expression in SaOS2 cells

We evaluated ezrin expression levels in Saos-2 cells, which were exposed with 2.5 μM and 20 μM

N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide doses, that we picked from our data in Table 3. We found that the cells exposed to the doses of 2.5 μM and 20 μM N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide, shown in Figure 3, decrease the expression of the gradient according to the control. No difference in ezrin expression between drug doses was observed (Table 3).

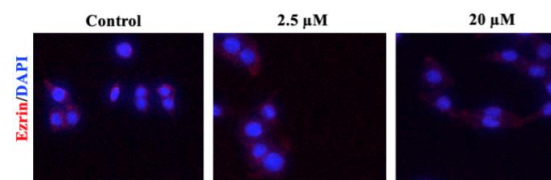


Figure 3. Immunofluorescence staining with Ezrin (Tyr478) polyclonal antibody in the Saos2 cell line at doses of 2.5 μM and 20 μM N-(4-chlorophenyl)-1H-indole-2-carboxamide. It shows specific staining of the plasma membrane with red.

Table 3. Table showing that total ezrin expression in Saos-2 cell lines changes of grades

	Control	2.5 μ M	20 μ M
Ezrin expression levels	+++	++	++
	n=100 cells were analyzed per each group.		

(High= +++ , moderate= ++)

DISCUSSION

Osteosarcoma is the most common type of bone cancer in children and adolescents (19). Unfortunately, there is no effective treatment for controlling the recurrence and metastasis of osteosarcoma. It is therefore important to find a potential candidate for the treatment of osteosarcoma. Recent studies showed that different indole derivatives are exert anticancer effects on various cancer cells, such as colon, liver, lung cancer and osteosarcoma (15). In this study, for the first time the newly synthesized indole derivative molecule, N- (4-chlorophenyl) -1 H-indole-2-carboxamide was evaluated for resistance in vitro osteosarcoma cell line. The MTT proliferation assay results showed that the Saos-2 cell line, which treated with 2.5 μ M of N- (4-Chlorophenyl) -1 H-Indole-2-Carboxamide significantly inhibited cell proliferation in a dose-dependent manner (Figure 1). We suggest that low doses of N- (4-Chlorophenyl) -1 H-Indole-2-Carboxamide may affect the Saos-2 cell line by inhibiting the effect of tyrosine kinases by antioxidant properties.

Imatinib mesylate exerts anti-proliferative activities in osteosarcoma cell lines by affecting thyrosine kinase receptors and inducing cell death and cell migration (13). In our study we found that, imatinib mesylate doses were optimized with our experimental design which is parallel to the findings in recent studies (14). We compared two different derivatives on the same cell line and we showed that 2.5 uM N- (4-chlorophenyl) -1H-

indole-2-carboxamide were effective for Saos-2 cell line (Figure 2). Thus we suggest that even lower doses of N- (4-chlorophenyl) -1H-indole-2-carboxamide can be effective on osteosarcoma cell lines when we compare with imatinib mesylate pharmacological doses.

Opportunities to improve outcomes for patients who present with metastases and those at-risk for progression and metastasis require an improved understanding of cancer progression and metastasis. With this goal in mind recent studies have identified ezrin as a metastasis-associated protein that associated with osteosarcoma. In our study, we found that the ezrin expression levels were modarate after treatment of N- (4-Chlorophenyl) -1 H-Indole-2-Carboxamide. We suggest that N- (4-Chlorophenyl) -1 H-Indole-2-Carboxamide and ezrin working mechanism may be a key role for being target to anti-proliferative effects on Saos cell line (Figure 3).

Conclusion

New treatment options for advanced osteosarcoma remain limited. Therefore, there is a real need to develop new approaches for optimizing existing treatment strategies and treating osteosarcoma, so new molecular targeted therapies with more effective and less toxicity are needed. With this project, we evaluated the anti-proliferation effects of N- (4-Chlorophenyl) -1 H-Indole-2-Carboxamide in Saos-2 cells. We showed that the inhibition mechanism of N- (4-Chlorophenyl) -1 H-Indole-2-Carboxamide can be related to ezrin protein, which is an actin binding protein and regulator of cell cytoskeleton in Saos-2 cells. In conclusion, all these results showed that N- (4-Chlorophenyl) -1 H-Indole-2-Carboxamide can be developed as a potential therapeutic agent for inhibiting osteosarcoma growth and metastasis.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERENCES

1. Buck DW, Dumanian GA. Bone Biology and Physiology. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2012; 129: 1314–1320.
2. Florencio-Silva R, Sasso GRDS, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *BioMed Research International* 2015; 2015: 1–17.
3. Ibrahim T, Mercatali L, Amadori D. Bone and cancer: the osteoncology. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013; 10: 121-123.
4. Rodan GA. The development and function of the skeleton and bone metastases. *Cancer* 2003; 97: 726–732.
5. Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin Adv Hematol Oncol* 2010; 8: 705-718.
6. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2989-2994.
7. Chiarugi P, Giannoni E. Anchorage-Dependent Cell Growth: Tyrosine Kinases and Phosphatases Meet Redox Regulation. *Antioxidants & Redox Signaling* 2005; 7: 578–592.
8. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 361-370.
9. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2010; 141: 1117-1134.
10. Benhar M, Engelberg D, Levitzki A. ROS, stress-activated kinases and stress signaling in cancer. *EMBO Rep* 2002; 3: 420-425.
11. Abdollahi M, Larijani B, Rahimi R, Salari P. Role of oxidative stress in osteoporosis. *Therapy* 2005; 2: 787–796.
12. Brounais B, Ruiz C, Rousseau J, Lamoureux F, Blanchard F, Heymann D *et al.* Novel anti-cancer strategy in bone tumors by targeting molecular and cellular modulators of bone resorption. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2008; 3: 178-186.
13. Yamaguchi SI, Ueki A, Sugihara E, Onishi N, Yaguchi T, Kawakami Y *et al.* Synergistic antiproliferative effect of imatinib and adriamycin in platelet-derived growth factor receptor-expressing osteosarcoma cells. *Cancer Science* 2015; 106: 875–882.
14. Gobin B, Moriceau G, Ory B, Charrier C, Brion R, Blanchard F *et al.* Imatinib mesylate exerts antiproliferative effects on osteosarcoma cells and inhibits the tumour growth in immunocompetent murine models. *PLoS One* 2014; 9: e90795.
15. Kim YS, Milner JA. Targets for indole-3-carbinol in cancer prevention. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 65-73.
16. Li Y, Kong D, Ahmad A, Bao B, Sarkar FH. Antioxidant function of isoflavone and 3,3'-diindolylmethane: are they important for cancer prevention and therapy? *Antioxid Redox Signal* 2013; 19: 139-150.
17. Ölgün S, Varol P, Çoban T, Nebioğlu D. Synthesis and evaluation of N-substituted indole-3-carboxamide derivatives as inhibitors of lipid peroxidation and superoxide anion formation. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2008; 23: 334–340.
18. Ölgün S, Kiliç Z, Ada AO, Çoban T. Synthesis and evaluation of novel N-H and N-substituted indole-2- and 3-carboxamide derivatives as antioxidants agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2007; 22: 457–462.
19. Öztürk R, İnce B, Karakoç Y, Arıkan ŞM, Yapar AE, Erdoğan Yİ, *et al.* Evaluation Of Demographic And Clinicopathological Characteristics Of Osteosarcoma Patients. *Acta Oncol Tur.* 2019; 52(2): 266-270. | Doi: 10.5505/aot.2019.60234

Effects of intraperitoneal administration of simvastatin on collagen deposition, inflammation level and wound tension in an experimental incisional wound model

Deneysel bir insizyonel yara modelinde intraperitoneal simvastatin uygulamasının kollajen birikimi, inflamasyon seviyesi ve yara gerilimi üzerine etkinliği

Ömer Arda Çetinkaya¹, Süleyman Utku Çelik^{1,2}, Nesrin Hasırcı³, Mehmet Gürel¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.12.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 06.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.16768

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Yara iyileşmesi tüm cerrahi işlemlerin önemli bir bileşenidir. Bu çalışmada, deneysel bir yara iyileşme modelinde intraperitoneal simvastatin uygulamasının kollajen birikimi, inflamasyon seviyesi ve yara gerilimi üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma üç gruba ayrılmış toplam 36 rat üzerinde gerçekleştirildi. Karın duvarı orta hat kesisinin primer onarımı yara iyileşme modeli olarak belirlendi. Grup 1'e yüksek doz (5 mg/kg/gün) simvastatin, grup 2'ye düşük doz (1 mg/kg/gün) simvastatin, grup 3'e ise plasebo solüsyon preoperatif 14 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandı. Ratlar yara gerilme kuvveti, kollajen birikimi ve inflamasyon skorları açısından karşılaştırıldı.

BULGULAR: Yüksek doz simvastatin grubundaki ortalama yara gerilme kuvveti, diğer ratlarınkinden düşük bulunmasına rağmen; gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,058$). Tip I ve tip III kollajen seviyesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü (sırasıyla; $p = 0,011$ ve $p = 0,002$). Çoklu karşılaştırma için yapılan post-hoc testleri sonucunda tip I kollajen seviyesi yüksek doz simvastatin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunurken ($2,18 \pm 0,75$ 'e karşı $1,25 \pm 0,45$; $p = 0,006$); tip III kollajen seviyesi hem yüksek doz hem de düşük doz simvastatin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla; $2,27 \pm 0,78$ 'e karşı $1,16 \pm 0,38$, $p = 0,002$ ve $1,90 \pm 0,70$ 'e karşı $1,16 \pm 0,38$, $p = 0,015$). Ancak inflamasyon skorları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p = 0,186$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Her ne kadar yüksek doz simvastatin, tip I ve tip III kollajen seviyelerini anlamlı derecede arttırmış olsa da üç grup arasında yara gerilme kuvveti ve inflamasyon skoru açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Deneysel model, gerilme direnci, inflamasyon, kollajen, simvastatin, yara iyileşmesi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Wound healing is an important component of all surgical operations. In this study, we aimed to investigate the effects of intraperitoneal administration of simvastatin on collagen deposition, inflammation level, and wound tension in an experimental wound healing model.

METHODS: The study was carried out on 36 rats, divided into three groups. The primary repair of abdominal wall midline incision was determined as a wound-healing model. High-dose simvastatin (5 mg/kg/day) was administered intraperitoneally for 14 days preoperatively in group 1, low-dose of simvastatin (1 mg/kg/day) was administered in group 2 rats, and the placebo solution was given to group 3. Rats were compared in terms of tensile strength, level of collagen, and inflammation scores.

RESULTS: Although tensile strength of rats in group 1 was lower than those in other groups, this difference was not significant ($p = 0.058$). Type I and type III collagen level were significantly different between groups ($p = 0.011$ and $p = 0.002$; respectively). The post-hoc test revealed that group 1 rats had significantly higher type I collagen level than those of group 3 rats (2.18 ± 0.75 vs. 1.25 ± 0.45 ; $p = 0.006$). The type III collagen in group 1 and group 2 were also significantly higher than that in group 3 (2.27 ± 0.78 vs. 1.16 ± 0.38 , $p = 0.002$; 1.90 ± 0.70 vs. 1.16 ± 0.38 ; $p = 0.015$). However, inflammation scores were not different between the groups ($p = 0.186$).

DISCUSSION and CONCLUSION: Although high-dose simvastatin significantly increased type I and type III collagen levels; tensile strength and inflammation score among the three groups of rats were not significantly different.

Keywords: Collagen, experimental model, inflammation, simvastatin, tensile strength, wound healing

INTRODUCTION

A wound is the disruption of anatomic and functional integrity of the tissues which constitute the skin and mucosa (1). Wound healing is a complex and dynamic process that involves several physiologic mechanisms including inflammation, cell migration, angiogenesis, temporary matrix synthesis, collagen deposition, and reepithelization, respectively and occurs with the coordinated interaction of inflammatory cells, biochemical mediators, extracellular molecules, and cell groups (1,2). A failure in this process results in a delay in skin wound closure and healing. Inflammation is an important cause of delayed wound healing due to proteolysis, oxidative stress, and accumulation of toxic substances that occur during inflammation. Moreover, the infection has a detrimental impact on the wound healing process by preventing angiogenesis and vascularization (3).

Wound healing defects are one of the important problems of the surgery and often occur as a result of a failure emerging in the normal stages of the healing (1,4). Non-healing wounds affect about 3-6 million people in the United States each year. Besides, worldwide 2-5% of patients with wound infection undergo surgical procedures each year (3). Complications of wound healing also lead to impaired skin integrity and wound dehiscence, resulting in increased hospitalizations and added healthcare expenses (5). Additional pathological features such as diabetes and increased pressure on the wound may have a negative effect on the wound healing process. Therefore, there has been a growing interest in experimental or non-clinical studies that can accurately accelerate wound healing, prevent wound infection, and provide the ideal scar formation for evaluating new topical and systemic treatment modalities (3,4,6,7).

3-hydroxy-3-metilglutarile coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors (statins) used in the treatment of dyslipidemia traditionally have also wide-spectrum

pleiotropic effects. These effects of statins include nitric oxide production, antioxidative, stability in atherosclerotic plaques, cell proliferation and migration, immuno-modulatory, anti-inflammatory, antibacterial activities, and improvement of microvascular function and reperfusion as well as reducing the levels of serum cholesterol (3,7-10). HMG-CoA reductase inhibition reduces the matrix metalloproteinase enzyme expression and prevents collagen destruction (11). Some recent animal models also suggested that statins have positive effects on the wound healing process (3,5,7-9).

In this study, we aimed to investigate the effects of intraperitoneal administration of simvastatin on collagen deposition, inflammation level, and tensile strength of the wound in a rat incisional wound model.

METHODS

Animals, experimental protocol, and study design

The study was approved by the Animal Experiments Ethics Committee in Ankara University (approval number: 2010-60-309) in concordance with the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 36 male Wistar Albino rats whose body weights vary between 240-260 grams were used in the study. Rats were held in bright/dark periods for 12 hours and 22-24°C room temperature during the study. Standard rat feed and drinking water were used in the nutrition of rats. Surgical procedure, anesthesia delivery, and animal care methods were performed according to the regulation of Animal Experiments Ethics Committee.

Solutions prepared

After 400 mg Simvastatin (Zocor®, Merck Sharp & Dohme, Istanbul, Turkey) was powdered, dissolved 10 mL of 96% ethanol and 15 mL of 1% sodium hydroxide (NaOH) was added for preparing the solution of simvastatin. The solution was waited in the 50°C of water bath for 2 hours and buffered with hydrochloric

acid (HCl) in such way its pH value would be 7.2. Finally, 75 mL of distilled water was added, and the solution was completed to 100 mL. Then, 1.25 mg/mL and 0.25 mg/mL of solutions were prepared according to the formula [(required concentration x required volume) / stock solution concentration]. As placebo, a solution that contains 10 mL 96% ethanol and 15 mL 1% NaOH, does not contain simvastatin, was buffered with HCl for making its pH value 7.2 and finally completed to 100 mL by using 75 mL of distilled water, was prepared.

Working groups

Rats were randomly divided into three groups in such way there would be 12 rats in each group and the solutions were intraperitoneally administered to every rat for 14 days: Group 1, 1 mL of solution containing 5 mg/kg/day simvastatin; group 2, 1 mL of solution containing 1 mg/kg/day simvastatin; and group 3, 1 mL of solution not containing simvastatin (as a placebo solution).

Anesthesia process and surgical procedure

All rats were anesthetized by intramuscular injection of 30 mg/kg ketamine (Ketalar®, Pfizer Ltd., Sandwich, UK) and 20 mg/kg thiopental (Pental Sodyum®, Ulagay Ltd., Turkey). A heating lamp was used to ensure an adequate body temperature for the animals. After the abdominal front wall was trimmed, antisepsis was administered with 1% of povidone-iodine and then, laparotomy extending from xiphoid protrusion to the pubic bone was performed. Abdominal front walls and skins were repaired with 3-0 polypropylene suture in a continuous method. Standard rat diet and water ad libitum were given for all subjects after the operation.

Follow-up

Rats were allowed to the wound healing process without making any procedure for 14 days. At the end of this period, two specimens (3 x 1 cm and 1 x 1 cm) taken from abdominal front walls of the rats were subjected to tensile strength measurement and pathological examination. Tissue samples taken for pathology were fixed in 10% buffered formalin and the samples taken for the measurement of tensile strength were kept in saline solution. After the study, all rats were sacrificed.

Measurements and pathological evaluation

The tensile strength of the wounds was measured using the Lloyd Instruments testing machine (LRX5K®, Lloyd Instruments Limited, Hampshire, UK) at a loading rate of 10 mm/min, rupture points were calculated, and force-elongation curve was determined.

5 µm of sections that were taken from the 1 x 1 cm tissues were examined by staining with hematoxylin and eosin (H&E) (Figure 1). The existence of inflammation in sections was evaluated with a semi-quantitative scoring system (range of 0 – 3) (Table 1). Immunohistochemical staining was made on the sections taken by using Ventana automatic immune staining machinery (Bench Mark XT®, Automated Slide Preparation System, Ventana Medical Systems Inc, Arizona, USA). Type I (Abcam, 1:500 dilution) and type III collagen (Innovex, 1:20 dilution) staining was studied with this method (Figure 2). Immunohistochemical staining was scored between 0 and 3 according to a histologic scoring system described by Abramov et al. (12).

Statistical analysis

Data were expressed as mean ± standard deviation. The Kruskal–Wallis test was used to compare tensile strength, type I collagen level, type III collagen level, and inflammatory cell infiltration score. If a significant difference was found, a pair of variables in the three groups was assessed with the Mann–Whitney U test. Because three tests were performed, Bonferroni adjustment was applied with the alpha level set at $p = 0.0167$ (i.e., $0.05/3$). For all analyses, a P value of $<.05$ was considered to indicate statistical significance. All analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences version 16.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

During the follow-up period, one rat in group 1 and one rat in group 3 died. Other rats survived with no clinical signs of infection or fever during the study. Besides, no side effects or adverse reactions occurred in any rat.

Tensile strength

The tensile strength of tissues was calculated as 8.15 ± 3.14 N for group 1; 10.59 ± 1.87 N for group 2 and 9.47 ± 1.32 N for group 3.

There were no differences between groups regarding the tensile strength ($p = 0.058$). Although the tensile strength of rats in the first group was lower than those in other groups, this difference was not significant (Table 2). Force-elongation graphic of tissue samples subjected to mechanical tensile tests at 10 mm/min was shown in Figure 3.

Inflammation scores

The groups were also compared in terms of inflammation score. Although score was the lowest in group 1 and the highest in group 3, there was no difference between groups (1.54 ± 0.68 vs. 2.00 ± 0.85 vs. 2.18 ± 0.87 ; $p = 0.186$) (Table 2).

Staining by the collagen types

Type I collagen staining was significantly different between three groups ($p = 0.011$), and the post-hoc test revealed that group 1 had a significantly higher type I collagen level than those of group 3 (2.18 ± 0.75 vs. 1.25 ± 0.45 ; $p = 0.006$). However, no difference was detected between group 1 and group 2 as well as group 2 and group 3 in this regard ($p = 0.300$ and $p = 0.079$; respectively) (Figure 4A).

In the comparison performed in terms of type III collagen staining, a statistical difference was found between groups ($p = 0.002$). The post-hoc test revealed that the level of type III collagen in group 1 was significantly higher than in group 3 (2.27 ± 0.78 vs. 1.16 ± 0.38 ; $p = 0.002$) and group 2 had higher level of collagen than group 3 (1.90 ± 0.70 vs. 1.16 ± 0.38 ; $p = 0.015$) (Figure 4B).

DISCUSSION

Wound healing is a dynamic and complex process that started at the moment of injury; lasts for months and even years (4,13). There are several parameters affecting the healing process positively or negatively in the period passed from the occurrence of a wound to the completion of tissue repair. The main target is to affect the factors playing roles in wound healing and to provide wound healing enhancement. For this, many topical and systemic agents were used and have still been

used experimentally, studies are also being performed (6,10,14,15). This study aimed to evaluate the effects of intraperitoneal simvastatin administration on collagen deposition, inflammation level and wound tension in an experimental wound healing model.

Besides their anti-lipid effects, statins beneficial therapeutic actions have been attributed to their non-lipid modifying ability and called pleiotropic effects such as enhancing the stability of atherosclerotic plaques, improving endothelial function, reduction of inflammation and oxidative stress, and inhibiting the thrombogenic response (7-11). Recent studies in in vivo experimental models have also shown that statins had a proangiogenic effect at low therapeutic concentrations, but the high concentration of statins induced cell apoptosis and inversely inhibited angiogenesis (16).

Previously, several experimental studies have been designed for the treatment of the delayed diabetic wound, intestinal anastomotic wound, or infected wound healing; and many statin agents have been used to assess their effects on the different phases of the healing process. Rego et al. (17) investigated the effect of topical treatment with simvastatin microemulsion on the healing of infected skin wounds in rats. In comparison with saline solution therapy, topical simvastatin administration showed a statistically significant improvement of wound healing based on bacteriological and histopathological examinations as well as the measurement of TNF- α and IL-1 β . Simvastatin also found to decrease leukocyte infiltration and to inhibit leucocyte-endothelial cell interactions, which confirms the protective effect against inflammatory processes. According to our data, as simvastatin doses increased, inflammatory cells decreased. However, no statistically significant differences were found between the groups regarding inflammation scores in wound areas. In another study, Sukpat et al. (9) investigated the effects of pre-treatment with low-dose simvastatin on angiogenesis and wound healing in a diabetic rat model. The rats were divided into three different groups, including control, diabetic, and diabetic pre-treated with daily oral simvastatin (0.25 mg/kg). They showed that 7-day application of low-dose simvastatin before wound induction could

increase angiogenesis and vascular endothelial growth factor (VEGF) production, reduce inflammation, and improve wound healing in diabetic rats. In another wound healing model, Karadeniz Cakmak et al. (18) evaluated the effect of simvastatin on the healing process of colonic anastomosis and anastomotic complications in an experimental model. They demonstrated that rats gavaged daily with 10 mg/kg simvastatin significantly enhanced the wound healing at the anastomosis site by means of increasing mechanical strength and the amount of hydroxyproline level. Another study by Derici et al. (19), the authors evaluated the effect of simvastatin on the healing process of midline laparotomy via the evaluation of hydroxyproline content, breaking strength, and inflammatory changes in the abdominal fascia. In this study, 40 adult female Wistar-Albino rats were assigned to two groups, the control group was fed standard laboratory diet and the study group received oral simvastatin (10 mg/kg once a day) with an orogastric tube for seven consecutive days until 12 hours before surgery. They showed that oral simvastatin could be used as a supporting factor in incisional wound healing because of its effect of enhancing hydroxyproline levels, increasing tensile strength, and attenuating inflammatory changes in the abdominal fascia. It was also found that collagen deposition scores were statistically significantly higher in the study group compared to the control at postoperative day 7 and 14. We found similar results as this study. In our study, we evaluated the collagen, a final product, instead of the matrix metalloproteinase itself that is a collagenase. The levels of type I collagen and type III collagen were significantly different between the three groups. Type I collagen level was higher in rats with high-dose simvastatin than those with the placebo group. In addition, both high-dose simvastatin group and low-dose simvastatin group had significantly higher levels of collagen type III than control group. A further experimental trial by Bitto et al. (20) assessed the effects of intraperitoneal simvastatin on overall wound healing in a diabetic wound model. This study was carried out on 150 rats in total, and 10 animals were recruited in each group (diabetic or normoglycemic, simvastatin or vehicle-treated, or VEGF neutralizing antibody pretreated) in each time point (3, 6 and 12 days). They showed that wound-breaking strength was

significantly higher in rats treated with simvastatin compared with placebo, both amongst nondiabetic and diabetic mice at postoperative day 12. Besides, they reported that simvastatin administration increased VEGF mRNA, protein expression, and nitric oxide products in the wound in diabetic mice.

One of the main aims of the remodeling stage is to achieve the maximum tensile strength of the wound. The tensile strength always increases gradually parallel to collagen deposition and remodeling. Collagen reaches approximately 20% of its tensile strength after 3 weeks and the rate increases to 80% by 12th week (21). Moreover, the wound continues to undergo remodeling for up to a year as the collagen is reorganized and tensile strength improves (22). In our study, there was no significant difference in tensile strength between the groups. Interestingly, unlike other studies, the tensile strength of the wounds in the low-dose simvastatin group was higher than both the high-dose simvastatin and the control groups. Possible reasons for this result may be short follow-up periods (14 days) or a negative effect of the high-dose simvastatin on another healing process that will affect the tensile strength of the wound.

In one of the limited clinical studies regarding the use of statin in wound healing, Raposio et al. (5) investigated the efficacy of topical simvastatin in the treatment of chronic vascular cutaneous ulcers. 7 patients with 11 ulcers were randomly assigned to the study group (0.5% simvastatin-based cream) and the control group consisted of 8 patients with 9 ulcers were treated with collagen-based medications. Although topical application of a simvastatin-based cream proved to be well-tolerated, it was not found to be effective in the management of chronic vascular leg ulcers in a four-week-period. In another pilot study in patients with diabetic foot ulcer (DFU) by Johansen et al. (23), six patients treated with low-dose (10 mg) atorvastatin orally in one group and high-dose (80 mg) atorvastatin administered in seven patients in another group in addition to conventional treatment of ulcers for six months. High-dose treatment resulted in a reduction of the recurrence and development of new neuropathic DFUs in patients presenting with a DFU compared with treatment of patients with a low-dose of atorvastatin. Also, high-dose atorvastatin was found to be associated with a

significant decrease in C-reactive protein compared with the low-dose atorvastatin group. In a systematic review assessing of statins in promotion of postoperative wound healing in cardiac surgical patients, it was considered that statin-group drugs would appear to have the ability to modulate some of the molecular processes involved in the normal inflammatory response and assist the shortening of the natural process of the healing by facilitating the collagen production and thus, they may increase the tensile strength of the tissue (22). In a retrospective study designed in a high-risk cardiac surgical cohort, it was found that preoperative statin therapy was associated with a considerably reduced risk of postoperative infectious complications following cardiac surgery (24).

The positive effects of statins on wound healing, angiogenesis, and collagen deposition are mostly based on experimental studies with small sample sizes and short-term follow-up. Whether these statin derivatives are efficient for enhancing wound healing in clinical practice, and whether long-term use of statins causes a delay in healing or is appropriate for prevention of wound complications, are important questions that remained to be addressed in large controlled prospective clinical studies. Besides, we expect that statins could make a beneficial adjunct to clinicians in the enhancement of wound healing through stimulating cell proliferation, accelerating collagen synthesis and increasing angiogenesis, and certainly, completion of high-quality human trials will help us to obtain more information regarding such agents for wound healing in the near future.

One limitation of this study was the usage of minimum number of animals in each group for collecting data regarding collagen deposition, inflammation level, and wound tension. Moreover, we only performed an immunohistochemical evaluation of the collagen levels and inflammation score of the wound was assessed using semiquantitative scores. Therefore, future studies employing biochemical assay or gene expression are needed to determine the accurate impact of simvastatin on collagen level, angiogenesis, and VEGF production in a wound model. The long-term effects of statins or possible toxicity evaluation also needed to be addressed.

CONCLUSIONS

There has been ongoing interest on the effects of simvastatin on wound healing because of its beneficial effects on wound such as increased wound-breaking strength, faster rate of wound healing and epithelization, increased hydroxyproline content and collagen thickness, reduced neutrophil migration, and higher nitric oxide levels. Despite different results in different studies, we believe that there may be a potential role of simvastatin in the promotion of postoperative wound healing. In present study, we found that intraperitoneal simvastatin administration significantly increased type I and type III collagen levels in an experimental wound healing model; however, we did not find a positive effect of simvastatin on tensile strength and inflammation score. Therefore, more future studies which will examine the effects of statin group drugs on the wound healing are necessary for clarifying the paradoxical results.

Conflict of interest: None.

REFERENCES

1. Childs DR, Murthy AS. Overview of wound healing and management. *Surg Clin North Am* 2017;97:189-207.
2. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:12s-34s.
3. Farsaei S, Khalili H, Farboud ES. Potential role of statins on wound healing: review of the literature. *Int Wound J* 2012;9:238-247.
4. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* 2009;37:1528-1542.
5. Raposio E, Libondi G, Bertozzi N, Grignaffini E, Grieco MP. Effects of topic simvastatin for the treatment of chronic vascular cutaneous ulcers: a pilot study. *J Am Coll Clin Wound Spec* 2016;7:13-18.
6. Guo S, DiPietro L. Factors affecting wound healing. *J Dent Res* 2010;89:219-229.
7. Ko JH, Kim PS, Zhao Y, Hong SJ, Mustoe TA. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) reduce hypertrophic scar formation in a rabbit ear wounding model. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:252-261.
8. Suzuki-Banhese VF, Azevedo FF, Araujo EP, et al. Effect of atorvastatin on wound healing in rats. *Biol Res Nurs* 2015;17:159-168.
9. Sukpat S, Israsena N, Patumraj S. Pleiotropic effects of simvastatin on wound healing in diabetic mice. *J Med Assoc Thai* 2016;99:213-219.
10. Toker S, Gulcan E, Cayci MK, Olgun EG, Erbilien E, Ozay Y. Topical atorvastatin in the treatment of diabetic wounds. *Am J Med Sci* 2009;338:201-204.

11. Ferri N, Colombo G, Ferrandi C, Raines EW, Levkau B, Corsini A. Simvastatin reduces MMP1 expression in human smooth muscle cells cultured on polymerized collagen by inhibiting Rac1 activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1043-1049.
12. Abramov Y, Golden B, Sullivan M, et al. Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. *Wound Repair Regen* 2007;15:80-86.
13. Leong M, Murphy KD, Phillips LG. Wound healing. In: Townsend C, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox K, eds. *Sabiston Textbook of Surgery* (20th ed). Philadelphia; Elsevier; 2017: 130-162.
14. Tredget EE, Wang R, Shen Q, Scott PG, Ghahary A. Transforming growth factor-beta mRNA and protein in hypertrophic scar tissues and fibroblasts: antagonism by IFN-alpha and IFN-gamma in vitro and in vivo. *J Interferon Cytokine Res* 2000;20:143-151.
15. Buckmire MA, Parquet G, Greenway S, Rolandelli RH. Temporal expression of TGF-beta1, EGF, and PDGF-BB in a model of colonic wound healing. *J Surg Res* 1998;80:52-57.
16. Weis M, Heesch C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* 2002;105:739-745.
17. Rego AC, Araújo Filho I, Damasceno BP, et al. Simvastatin improves the healing of infected skin wounds of rats. *Acta Cir Bras* 2007;22 Suppl 1:57-63.
18. Karadeniz Cakmak G, Irkorucu O, Ucan BH, et al. Simvastatin improves wound strength after intestinal anastomosis in the rat. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1707-1716.
19. Derici H, Yaman I, Kara C, Kamer E, Diniz G, Ortac R. Simvastatin improves incisional wound healing in a rat model: an experimental study. *Wounds* 2012;24:195-200.
20. Bitto A, Minutoli L, Altavilla D, et al. Simvastatin enhances VEGF production and ameliorates impaired wound healing in experimental diabetes. *Pharmacol Res* 2008;57:159-169.
21. Morton LM, Phillips TJ. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:589-606.
22. Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Nölke L, Redmond JM, McGuinness JG, O'Donnell ME. Do statins have a role in the promotion of postoperative wound healing in cardiac surgical patients? *Ann Thorac Surg* 2014;98:756-764.
23. Johansen OE, Birkeland KI, Jørgensen AP, et al. Diabetic foot ulcer burden may be modified by high-dose atorvastatin: A 6-month randomized controlled pilot trial. *J Diabetes* 2009;1:182-187.
24. Hartholt NL, Rettig TC, Schijffelen M, Morshuis WJ, van de Garde EM, Noordzij PG. Preoperative statin therapy and infectious complications in cardiac surgery. *Neth Heart J* 2014; 22:503-509.

Table 1: Inflammatory cell characteristics and scoring.

Score	Characteristics of inflammatory cells
0	None
1	Giant cells, plasma cells and lymphocytes
2	Giant cells, plasma cells, eosinophil, and neutrophils
3	Numerous inflammatory cells and micro-abscess formation

Table 2: Comparison of rats in terms of tissue tensile strengths, type I collagen levels, and type III collagen levels.

	Group 1 (n = 11)	Group 2 (n = 12)	Group 3 (n = 11)	p ¹	p ²	p ³
Tensile strength (N)	8.15 ± 3.14	10.59 ± 1.87	9.47 ± 1.32	0.032	0.217	0.134
Type I collagen level (0-3)	2.18 ± 0.75	1.81 ± 0.75	1.25 ± 0.45	0.300	0.006	0.079
Type III collagen level (0-3)	2.27 ± 0.78	1.90 ± 0.70	1.16 ± 0.38	0.300	0.002	0.015
Score of inflammatory cell infiltration (0-3)	1.54 ± 0.68	2.00 ± 0.85	2.18 ± 0.87	0.235	0.101	0.651

p¹, p value of parameters obtained when compared between group 1 and group 2.

p², p value of parameters obtained when compared between group 1 and group 3.

p³, p value of parameters obtained when compared between group 2 and group 3.

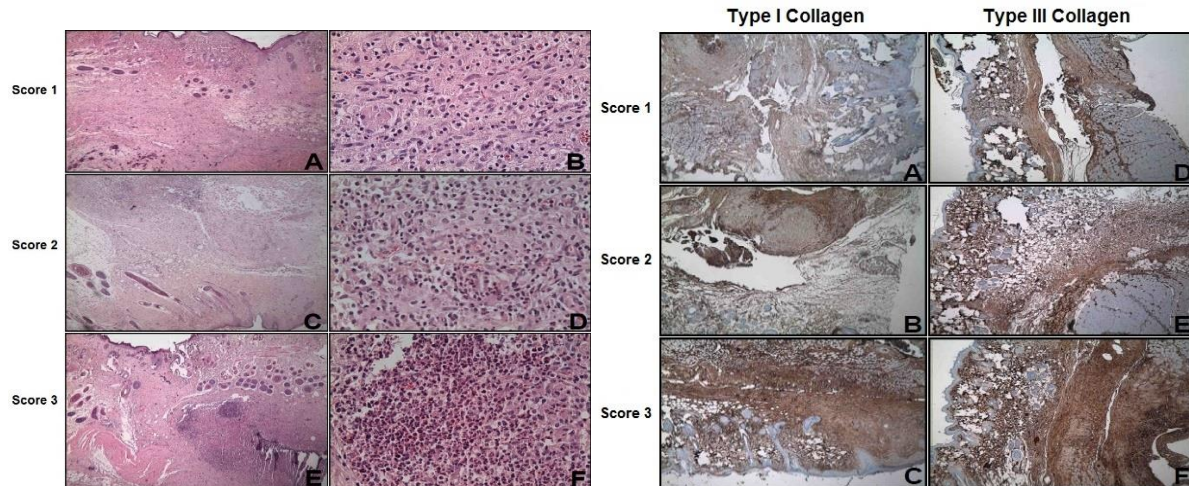


Figure 1: A tissue sample used for collagen types and scoring. A and B are the samples whose inflammation score is 1 (H&E; x400 and x4000); C and D are the samples whose inflammation score is 2 (H&E; x400 and x4000); E and F are the samples whose inflammation score is 3 (H&E; x400 and x4000). **Figure 2:** A tissue sample used for collagen types and scoring. A, B and C are the samples whose Type I collagen scores are 1, 2 and 3, respectively (x400); D, E and F are the samples whose Type III collagen scores are 1, 2 and 3, respectively (x400).

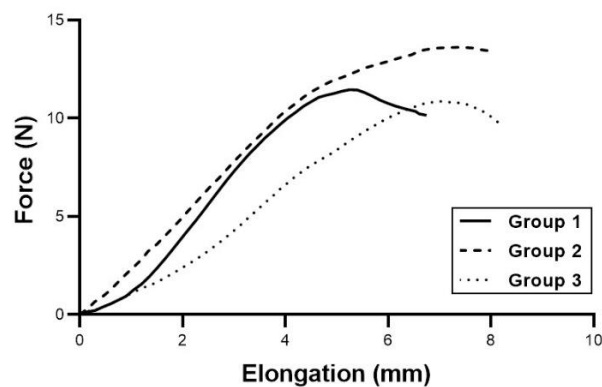


Figure 3: Elongation curves of tissues corresponding to tensile strength applied on groups according to mechanical tensile test graphics.

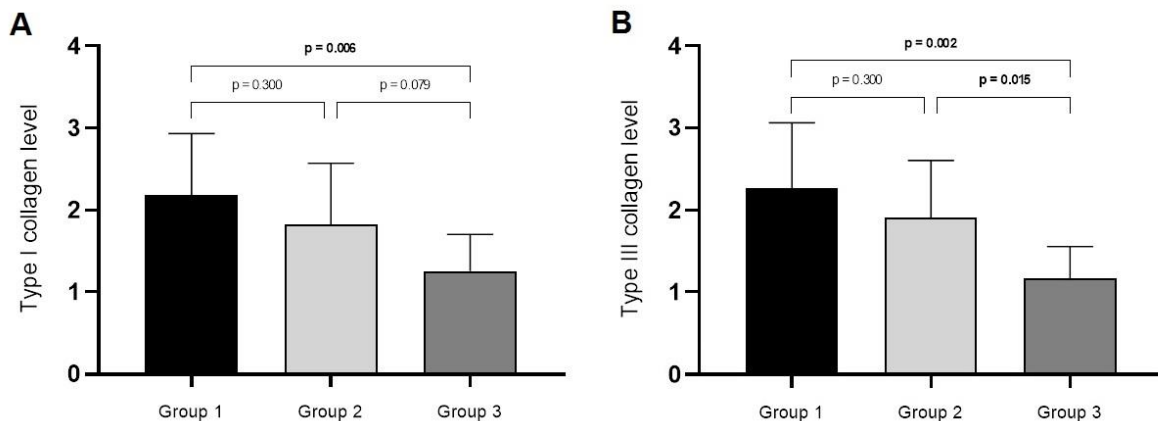


Figure 4: Collagen levels in wounds after intraperitoneal simvastatin administration. Histogram shows that group 1 (high-dose simvastatin) had significantly higher type I collagen level than group 3 (placebo) (A). The type III collagen level in group 1 (high-dose simvastatin) and group 2 (low-dose simvastatin) were significantly higher than that in group 3 (placebo) (B)