

Pendulous Breast Radiotherapy in Prone Position

Prone Pozisyonda Pandüler Meme Radyoterapisi

Yasemin Güzle Adaş, Muzaffer Bedri Altundağ, Tamer Calikoglu, Serab Uyar, Ali Rıza Üçer, Gülçin Ertaş, Atila Demirkasimoğlu, Sema Durmuş Düzgün, Hayati Abanuz, Erdal Demir, Kenan Özbaşı

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 11.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.00378

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme koruyucu cerrahi uygulanmış meme kanseri tanılı hastalarda adjuvan radyoterapi standart tedavidir. Radyoterapi sonrası kozmetik sonuçları en çok etkileyen faktörlerden birisi de meme boyutudur. Bu çalışmanın amacı pandüler meme nedeni ile prone pozisyonda radyoterapi uyguladığımız hastalarda kozmezis ve dozimetrik dağılımının değerlendirilmesidir. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Temmuz 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında meme koruyucu cerrahi uygulanmış 17 hastaya prone pozisyonda radyoterapi uygulandı. Hastalara prone meme yatağı ile simülasyon yapıldı ve konvansiyonel fraksinasyonla tüm memeye 50 Gy; tümör yatağına ortanca 14 Gy (10-16 Gy) radyoterapi uygulandı. Tedavi planlama sisteminden hedef hacim ve kritik organların dozimetrik değerlendirmeleri yapıldı. RTOG toksisite kriterleri kullanılarak akut ve geç yan etkiler değerlendirildi.

BULGULAR: Meme koruyucu cerrahi uygulanan büyük ve sarkık (panduler) memeli 17 hasta değerlendirildi. Ortalama yaş 59 (38-87); ortalama tümör boyutu 2.2 cm (0,7-5.5 cm) idi. Tüm memeye 50 Gy, tümör yatağına median 14 Gy (10-16 Gy) boost uygulandı. PTV meme minimum, maksimum, ortalama dozları; 3341cGy, 5544 cGy, 5161 cGy; akciğer ortalama doz ve V5, V20, V30 ortalama yüzdeleri: 414 cGy, %10.5, %5, %3.6; kalp ortalama doz ve V5, V10, V30 ortalama yüzdeleri; 256cGy, %7.7, %3.3, %1.2; karşı meme maksimum ve ortalama doz; 1128 cGy ve 44 cGy idi. 7 hastada grade 2, 1 hastada grade 3 radyodermi gelişti. Ortalama 14.5 aylık (1-24 ay) takipte nüks veya kötü kozmetik sonuç gözlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Panduler memelerin supine pozisyonda alınması ile daha çok doz inhomojenitesi görülmekte ve bunun sonucu olarak kozmezis bozulmaktadır. Ayrıca büyük alanların ışınlanması ile akciğer ve kalp toksisitesi artmaktadır. Panduler meme ışınlamalarında prone pozisyon ile iyi doz homojenitesi ve kozmezis sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, pandüler meme, prone pozisyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Adjuvant radiotherapy is the standard treatment for breast cancer patients who underwent breast conserving surgery. One of the most important factors affecting cosmetic results after radiotherapy is breast size. The aim of this study was to evaluate the cosmesis and dosimetric distribution of patients undergoing radiotherapy in the prone position due to pendular breast.

METHODS: Between July 2015 and August 2017, 17 patients who had breast conserving surgery and radiotherapy were evaluated. Patients were simulated in prone position. Fifty Gy to the breast; median 14 Gy (10-16 Gy) boost to the tumor bed were applied. Dosimetric results were evaluated from treatment planning system. Acute and late side effects were evaluated by using RTOG toxicity criteria.

RESULTS: Seventeen patients with pendulous breasts who underwent breast conserving surgery and radiotherapy were evaluated. The mean age was 59 (38-87); mean tumor size was 2.2 cm (0.7-5.5 cm). Median 50 Gy (48-50 Gy) radiotherapy was applied to the whole breast with a median 14 Gy (10-16 Gy) boost to the tumor bed. PTV minimum, maximum and mean doses were 3341 cGy, 5544 cGy, 5161 cGy; mean dose of lung and V5, V20, V30 values were 414 cGy, 10.5%, 5%, 3.6%; hear tmean dose and V5, V10, V30 values were; 256cGy, 7.7%, 3.3%, 1.2%; maximum and mean doses of the contralateral breast were 1128 cGy and 44 cGy. In 7 patients grade 2 radiodermatitis; in 1 patient grade 3 radiodermatitis was observed. There was no recurrence or poor cosmetic outcome during the 14.5 months follow-up (1-24 months).

DISCUSSION AND CONCLUSION: More dose inhomogeneity is seen in the supine position radiotherapy of pendulous breasts and as a result bad cosmetic results may be observed. Also lung and heart toxicity increases with the irradiation of large areas. Good dose homogeneities and cosmetic results may be achieved by prone position.

Keywords: Breast cancer, pendulous breast, prone position

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alan kanserdir (1). Erken evre (evre I-II) meme kanserli olgular günümüzde genellikle meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilmektedir. Meme koruyucu cerrahi uygulanmış olan hastalarda cerrahi sonrası radyoterapi standart olarak önerilmektedir (2-5). Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile yapılan tedavinin amacı düşük lokal nüks ile beraber iyi bir kozmetik sonuç elde etmektir.

Daha önce yapılan çalışmalarda meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmış panduler memeye sahip hastalarda hem doz homojenitesinin hem de kozmetik sonuçların küçük memeye sahip hastalara göre daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle cildin cilde temas ettiği meme sulkusunda cildinbolus etkisi yaratması sonucu bu bölgede doz artışları olduğu ve bunun da cilt yan etkilerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Panduler memeye sahip hastalarda prone pozisyonda radyoterapi uygulamasının kozmetik sonuçlarının mükemmel olduğu ve 3 ve 5 yıllık lokal kontrol oranlarının da standart radyoterapi tekniklerine benzer olduğu belirtilmiştir (6-8).

Bu çalışmada meme koruyucu cerrahi sonrası prone pozisyonda radyoterapi uygulanmış olan hastalarda kozmetik sonuçların ve radyoterapi doz dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında prone pozisyonda tedaviye alınmış 17 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya erken evre meme kanseri tanısı ile meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi (RT) uygulanmış olgular dahil edilmiştir.

RT öncesi tüm olguların fizik muayeneleri yapılmış, rutin biyokimya ve hemogram tetkikleri istenmiş, olgular patoloji raporları ve cerrahi öncesi istenmiş olan evreleme tetkikleri ile değerlendirilmiştir.

RT planlama için hastalara prone meme yatağı (Q2 Fix Access Prone G2 Breast Device) ile pozisyonlama ve sabitleme yapılmış; 4D – BT simülatör (Philips Brilliance CT Big Bore Oncology) ile 3 milimetrelilik kesitlerle planlama tomografileri çekilmiştir. BT çekimi sonrası konturlama bilgisayarına gönderilen görüntüler üzerinden her hastaya hedef hacimler (tüm meme ve tümör boost dozu gereken olgularda tümör yatağı) klinik hedef alan olarak belirlenmiştir. Meme hedef hacmi (PTV) belirlenirken planlama BT’de görülen meme dokusu esas alınmıştır. Meme PTV’sine pektoral kaslar ve serratus anterior dahil edilmemiş; PTV sınırları lateralde mid-aksiller çizgiyi, medialde sternal-kostal bileşkeyi geçmeyecek şekilde belirlenmiştir. PTV ciltten 5 mm içeri çekilmiştir. Tümör yatağı cerrahi klipslerle belirlenmiş; cerrahi klips bulunmayan olgularda tümör yatağı belirlenmesi için cerrahi öncesi ultrasonografi ve mamografi görüntüleri ile birlikte; RT planlaması için çekilen planlama tomografilerindeki seroma görüntüleri birlikte değerlendirilmiştir. Tümör yatağı belirlendikten sonra her yönden 1.5 cm’lik marjın verilerek tümör yatağı PTV’si oluşturulmuştur. Tüm hastalarda kritik organlar da (karşı meme, akciğerler, kalp) her BT kesitinde ayrı ayrı çizilmiştir.

Planlama Eclipse planlama sistemi ile field in field (FIF) tekniği kullanılarak yapılmış ve planlama için tanjansiyel alanlar kullanılmıştır. RT Varian Rapid Arc cihazı ile günlük 2 Gray (Gy) fraksiyon dozunda 25 fraksiyonda tüm memeye 50 Gy ; sonrasında tümör yatağına median 14 Gy (10-16 Gy) boost dozu olacak şekilde uygulanmıştır. Duktal karsinoma in situ tanısı olan 2 olguya boost dozu uygulanmamıştır. 8 hastaya prone pozisyonda; 7 hastaya supin pozisyonda boost dozu uygulanmıştır.

Hastalar yan etkiler ve kozmetik sonuçlar açısından rutin kontrollerinde değerlendirilmiştir (RT süresince her hafta, RT’den 2 ay sonra, sonrasında ise 2 yıl boyunca 3 ayda bir). RT’ye bağlı cilt reaksiyonları RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) toksisite değerlendirme kriterlerine göre

skorlanmıştır. RTOG'nin değerlendirmelerine göre soluk, mat eritem, hafif gerginlik kaşıntı grade1; Hassasiyet, parlak eritem, kuru deskuamasyon, ağrı, kaşıntı ve gergin cilt grade 2; ıslak deskuamasyon, soyulma, ağrılı ödem, yeşil/sarı eksüda grade 3; ülserasyon, nekroz grade 4 olarak skorlanır (9). Dozimetrik değerlendirmeler ise planlama bilgisayarı üzerindeki veriler değerlendirilerek elde edilmiştir. Dozimetrik olarak hedef hacim minimum , maksimum , ortalama dozları ; akciğer ortalama dozu ve 5 Gy , 20 Gy ve 30 Gy doz alan hacim yüzdeleri (V5, V10,V30) ; kalp ortalama ve V5,V10,V30 değerleri; karşı meme maksimum ve ortalama dozları değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 17 hastanın 11'inde sağ meme; 6'sında sol meme kanseri tanısı mevcuttu. Ortalama yaş 59 (38-87), ortalama tümör boyutu 2.2 cm (0.7-5.5 cm) olarak saptandı. Hastaların tamamına meme koruyucu cerrahi uygulanmıştı. 2 duktal karsinoma in situ (TisN0M0); 15 invaziv meme karsinom (T1-T2N0M0) tanılı hasta değerlendirildi. Hastalar hormon reseptör verilerine göre değerlendirildiğinde; 12 hastada ER ve PR pozitif , 2 hastada negatif bulunmuş; 3 hastanın ER ve PR verilerine ulaşılamamıştır. Her 2 verilerine göre değerlendirildiğinde 10 hastada Her 2 negatif , 4 hastada pozitif bulunmuş; 3 hastanın ise verilerine ulaşılamamıştır. Yedi hasta kemoterapi, 12 hasta hormonoterapi aldı. Panduler meme nedeni ile hastalara prone pozisyonda RT uygulanmasına karar verildi Tüm memeye 50 Gy, tümör yatağına median 14 Gy (10-16 Gy) boost uygulandı. DCIS tanılı 2 hastaya boost uygulanmadı. 8 hastaya prone pozisyonda (7 foton, 1 elektron), 7 hastaya supin pozisyonda (5 elektron, 1 foton, 1 foton-elektron) boost uygulandı. Ortalama PTV meme hacmi 2094 cc (1467-3316 cc) bulundu. PTV meme minimum, maksimum, mean ve D95 ortalama dozları; 3341cGy, 5544 cGy, 5161 cGy, 4785 cGy idi. Akciğer ortalama mean doz ve V5, V20, V30 ortalama yüzdeleri: 414 cGy, %10.5, %5, %3.6 idi. Kalp ortalama mean doz ve V5,V10,V30 ortalama yüzdeleri; 256cGy, %7.7, %3.3, %1.2 idi. Karşı meme maksimum ve mean doz ortalaması; 1128 cGy ve 44 cGy idi.

Hastaların tümünde RT'ye bağlı cilt değişiklikleri gözlemlendi, 9 hastada grade 1, 7 hastada grade 2, 1 hastada grade 3 akut radyodermatit gelişti. Ortalama 14.5 aylık (1-24 ay) takipte nüks veya kötü kozmetik sonuç gözlenmedi.

TARTIŞMA

Meme koruyucu cerrahi ve adjuvan RT meme kanseri tanısı almış olan birçok kadın hastada mastektomiye eşdeğer sağkalım ve lokal kontrol sağlamaktadır. Ancak panduler memeye sahip kadınlarda cilt katlantılarında , özellikle meme sulkusunda oluşan yüksek dozdan dolayı RT ile ciddi akut cilt reaksiyonları ve sonrasında fibrozis gözlenebilmektedir. Supin pozisyonda RT uygulanmış hastaların sonuçlarını değerlendiren çalışmalarda meme boyutunun büyümesi ile kozmetik sonucun kötüleştiği gözlenmiştir. Clarke ve arkadaşlarının tüm meme RT uygulanmış 78 hastayı değerlendirdikleri çalışmada A kap boyutundaki memelerde %100 iyi kozmetik sonuç elde edilirken , D kap boyutundaki memelerde bu oranın %50'ye düştüğü gözlenmiştir (10). Ray ve arkadaşlarının çalışmasında ise benzer şekilde A ve B kap boyutunda % 92 mükemmel kozmetik sonuç elde edilirken, C kap ve üzerinde bu oran %64'e gerilemiştir (11). Bu nedenle panduler memeye sahip olgularda RT'de prone pozisyonun kullanılması gündeme gelmiştir.

Bergom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1998-2006 yıllarında prone pozisyonda meme RT'si uygulanmış 110 olgunun kozmetik sonuçları değerlendirilmiş, en kötü gözlenen akut yan etki grade 3 olarak raporlanmış ve hastaların %5'inde gözlenmiştir. Ortalama 40 aylık takip sonucunda hastaların %89 'unda mükemmel kozmetik sonuç elde edilmiştir (12). Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada grade 3 akut cilt yan etkisi gözlenmiş ve takiplerde hastaların %100'ünde mükemmel kozmetik sonuç elde edilmiştir. Bu farklılık hem çalışmalardaki hasta sayılarının hem de hasta özelliklerinin (vücut kitle endeksi, kemoterapi-hormonoterapi kullanımı, ırk, cilt rengi gibi) farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Chen ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada prone pozisyonda tedaviye alınmış erken evre meme kanseri tanılı 21 hasta hem dozimetrik açıdan hem kozmetik sonuçlar açısından değerlendirilmiştir. Ortalama 26.8 aylık takipte hastaların %88'inde

grade 1 dermatit gözlenmiş, grade 2 ve üzeri cilt yan etkisi gözlenmemiştir. Supin pozisyonla karşılaştırmalı değerlendirmede panduler memeye sahip bu olgularda prone pozisyon ile daha homojen doz dağılımı sağlandığı rapor edilmiştir (13).

Goodman ve arkadaşları erken evre meme kanseri nedeni ile RT uygulanmış panduler memeye sahip 20 hastada prone pozisyonunda konvansiyonel tanjansiyel alan planları ile yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) plan sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Konvansiyonel planda doz heterojenitesi daha yüksek bulunmuştur. Konvansiyonel planda maksimum dozlar %114 olarak hesaplanırken YART planlarında bu değer %107 olarak bulunmuştur. Yazarlar prone pozisyonunda YART planlaması ile daha homojen doz dağılımı elde edildiğini bunun da akut ve kronik cilt yan etkilerinde azalma sağlayabileceğini belirtmişlerdir (14).

Bu çalışmadaki sonuçlarımız literatürdeki sonuçlar ile benzerdir. Sadece 1 hastada grade 3 akut yan etki gözlenmiş ve takiplerinde hastaların tamamında iyi kozmetik sonuç elde edilmiştir. Dozimetrik

değerlendirmelerimizde doz dağılımının homojen olduğu, karşı meme dışındaki kritik organ dozlarının düşük olduğu gözlemlenmiştir.

SONUÇ

Panduler memelerin supine pozisyonunda alınması ile daha çok doz inhomojenitesi görülmekte ve bunun sonucu olarak kozmezis bozulmaktadır. Ayrıca büyük alanların ısılanması ile akciğer ve kalp toksisitesi artmaktadır. Prone pozisyonunda sabitlenen pandüler memelerde set up farklılıkları oluşmamakta ve meme sulkusu korunabilmektedir. Hastalarımızda prone pozisyonun dezavantajı karşı meme maksimum dozunu düşürememek (ortalama meme hacmi 2274 cc olan 7 hastada tolerans dozu aşıldı) oldu. Ancak akciğer ve kalp dozları oldukça düşük bulundu (akciğer V20 ortalama %5, Kalp mean ortalama 256 cGy). Prone pozisyon panduler meme RT 'sinde uygulanabilir bir teknik olarak değerlendirilebilir, özellikle meme sulkusu korunması, akciğer ve kalp dozlarının düşürülmesi açısından prone pozisyonu önermekteyiz.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. 2017. CA Cancer J Clin 2017;67(1):7-30
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J med 2002;347:1233-41
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. N Engl J med 1995;333:1444-55
4. Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for research and treatment of cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000;19:1143-50
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-32
6. Grann A, McCormick B, Chabner ES et al. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 ; 1;47(2):319-25.
7. Gray JR, McCormick B, Cox L, et al. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: Analysis of cosmetic outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21:347-354.
8. Moody A.M, Mayles WPM, Bliss JM et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. Radiotherapy and Oncology 1994 ;33(2) :106-112
9. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31(5):1341-6
10. Clarke D., Martinez A., Cox RS., Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983;9:1807-1813.
11. Ray GR, Fish VJ. Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of breast: analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983;9:813-818.
12. Bergom C., Kelly T., Morrow N et al. Prone whole-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy in woman undergoing breast conservation for early disease yields high rates of excellent to good cosmetic outcomes in patients with large and/or pendulous breasts. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3).
13. Chen LY, Cheng CH, Kuo SH et al. Prone breast forward intensity-modulated radiotherapy for Asian women with early left breast cancer: factors for



- cardiac sparing and clinical outcomes. Journal of RadiationResearch, 2013, 54, 899–908
14. Goodman KA, Hong L, Wagman R et al. Dosimetric analysis of a simplified intensity modulation

technique for prone breast radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 ;60(1):95-102

Evaluation of Prognostic Factors Affecting Disease-Free Survival and Overall Survival in Patients with Operated Gastric Cancer Treated with Adjuvant Treatment

Opere Mide Kanserli Adjuvan Tedavi Alan Hastalarda Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalıma Etki Eden Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

İrem Bilgetekin¹, Cengiz Karaçin¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Umut Demirci², Ömür Berna Oksuzoglu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

²Üsküdar Üniversitesi, Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2020.04864

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızda, mide kanserli hastalarda operasyon sonrası hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda, Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında merkezimizde mide kanseri tanısıyla adjuvan tedavi alan 194 hastanın araştırma kapsamında tıbbi kayıtları sistem notlarından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Mide kanseri nedeniyle opere olup adjuvan tedavi alan, 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Sekonder malignite, peritoneal tutulum veya uzak metastaza sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sağkalım sürelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Log-Rank testi, sağkalım için prognostik faktörlerinin belirlenmesinde Cox Regresyon modeli kullanıldı.

BULGULAR: Çalışma grubunu oluşturan 194 hastanın %66.0'sı erkek, %34.0'ü kadın olup; medyan yaş 60 (26-85) idi. Tek değişkenli analizde, ECOG performans skorunun artışı, ileri Tümör (T), Nod (N), ileri Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evresi, artmış metastatik lenf nodu oranı hastalıksız ve genel sağkalım için kötü prognostik faktörler olarak bulundu. Lenfovasküler invazyonun olması ise; yalnızca hastalıksız sağkalım için kötü prognostik faktör olarak saptandı. Cox regresyon analizinde, genel sağkalım için ileri T evresi ve ileri TNM evresi, hastalıksız sağkalım için ise, ileri T evresi bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Elde edilen sonuçlara göre, opere mide kanserli hastalarda, ileri T evresi ve TNM evresinin genel sağkalım açısından kötü prognostik faktörler olabileceği, ayrıca ileri T evresinin hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilediği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Gastrektomi, Prognostik Faktörler, Sağkalım

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the study was to retrospectively evaluate the prognostic factors affecting the disease-free survival and overall survival in gastric cancer patients after the operation.

METHODS: In the study, the medical records of 194 patients who received adjuvant therapy with the diagnosis of gastric cancer in our center between January 2014 and December 2018 were retrospectively analyzed from the system notes and patient files. Gastric cancer patients aged 18 years or older who underwent operation were included in the study group. Secondary malignancy, peritoneal involvement or distant metastasis were not included in the study group. Log-Rank test was used to compare survival times between groups, and Cox Regression analysis was used to determine prognostic factors for survival.

RESULTS: The median age of 194 patients (66.0% male, 34.0% female) was 60 (26-85). In univariate analysis; poor performance score, advanced Tumor (T) stage, advanced Node (N) stage, advanced Tumor, Node, Metastasis (TNM) stage, and increased metastatic lymph node ratio were found to be poor prognostic factors for disease-free survival and overall survival. Lymphovascular invasion was found only as a poor prognostic factor for disease-free survival. In Cox regression analysis, advanced T stage and advanced TNM stage for overall survival and advanced T stage for disease-free survival were determined as independent poor prognostic factors.

DISCUSSION AND CONCLUSION: According to the results obtained, it was shown that advanced T stage and TNM stage may be poor prognostic factors in terms of overall survival in patients with operated gastric cancer and also advanced T stage negatively affected disease-free survival.

Keywords: Gastric Cancer, Gastrectomy, Prognostic Factors, Survival

GİRİŞ

Mide kanserleri, dünya çapında en sık görülen dördüncü kanser olup; kötü prognostik özellikleri ile önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl 950.000'den fazla yeni mide kanseri tanısı konulmaktadır (1). GLOBOCAN 2018 verilerine göre, mide kanseri, akciğer ve kolorektal kanseri takiben, dünya çapında kanser ölümlerinin üçüncü önde gelen nedenidir (2).

Mide kanserlerinin en sık görülen tipi adenokarsinomlardır (%95) (3). Mide adenokarsinomları anatomik bölgelerine göre kardiyak ve kardiyak olmayan olarak sınıflandırılmaktadır. Gastrik kardiyak kanserleri, gastroözefageal bileşkeye bitişik bölgede ortaya çıkmaktadır ve özefagus adenokarsinomu ile benzer epidemiyolojik özellikler taşımaktadır. Distal mide kanseri olarak da bilinen kardiyak olmayan kanserler daha sık görülmektedir ve midenin alt kısmında ortaya çıkmaktadır(3).

Operabl mide kanserli hastalarda küratif cerrahi ve lenf nodudiseksiyonu mide kanseri için en önemli tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir (4).Küratif cerrahiye rağmen; hastaların %21.8-63.4'ünde rekürrens, peritoneal yayılım veya uzak metastaz görüldüğü ve bunun da kötü prognoza neden olduğu bildirilmektedir (5). Bu sonuçlar sadece cerrahinin tedavide yeterli olmadığını göstermektedir. Bu da cerrahiye ek olarak adjuvan tedaviyi bu hastalar için bir öncelik haline getirmektedir (6). Cerrahi rezeksiyon uygulanan mide kanseri vakalarında nüksü önlemek ve sağkalımı artırmak için adjuvankemoterapi (KT) veya adjuvankemoradyoterapi (KRT) tercih edilebilmektedir (7).

Mide kanseri teşhisi alan hastaların çoğu hastalığın ileri evresinde başvurmaktadır bu nedenle sağkalım oranı düşüktür (8). Yaş,

cinsiyet, beslenme durumu, komorbiditeler, lokalizasyon, boyut, invazyon derinliği, tümörün histolojik özellikleri, lenfovasküler invazyon, nodal durum, küratif cerrahi , cerrahi sınır, lenf nodu disseksiyonu tipi, adjuvan tedavi önemli prognostik faktörlerden bazılarıdır(9). Mide kanseri hastalarında, klinik ve patolojik prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Çünkü prognostik faktörler seçilecek tedaviler hakkında yol gösterici olabilmekte ve sağkalımın artırılmasını sağlayabilmektedir (8).

Çalışmamızın amacı, merkezimizde opereolmuş mide kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

MATERYAL METOD

Araştırma kapsamında, Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında merkezimiz medikal onkoloji kliniğinde mide kanseri nedeniyle adjuvan tedavi alan 194 hastaya ait tıbbi kayıtlar, hasta dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya mide kanseri tanısı ile opere olmuş 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Herhangi bir ikincil malignitesi olan, peritonealtutulumlu veya uzak metastazlı hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Çalışmamız Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu (toplantı numarası: 75, tarih: 30.07.2019) tarafından onaylanmıştır.

Hastaların yaşı cinsiyeti, performans durumu- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status) , tümörün yerleşim yeri,tümör histopatolojisi, TNM evresi,postoperatif cerrahi sınır,çıkarılan toplam ve metastatik lenf nodu sayısı, adjuvan radyoterapi varlığı dosyalarından kaydedildi.

Prognostik faktörlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisi değerlendirildi. Genel sağkalım hastalığın tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım ise; adjuvan tedavi sonrası hastalık progresyonu ya da herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Çalışmada kullanılan TNM (Tümör, Nod, Metastaz) evrelemesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan sınıflandırmaya göre yapıldı. Metastatik lenf nodu oranı, metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

İstatistiksel Analizler

Araştırma sonucu elde edilen verilerin analizi SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı (n), yüzde, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Sağkalım sürelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Log-Rank testinden faydalanıldı. Sağkalım süreleri için prognostik faktörlerinin belirlenmesinde ileriye dönük seçimli Cox Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

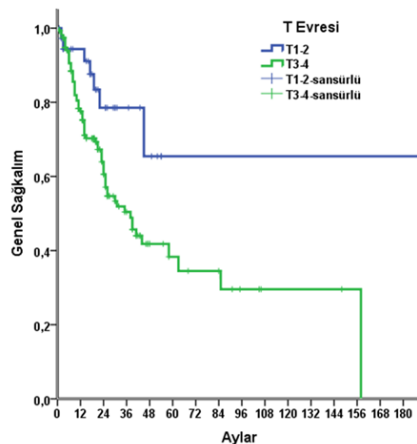
Çalışma grubunu oluşturan 194 hastanın 128'i (%66.0) erkek, 66'sı (%34.0) kadın ve ortanca yaş 60 (26-85) idi. <60 yaş hasta oranı %54 iken; ≥ 60 yaş hasta oranı %46 idi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların %47.4'ünün ECOG-PS'si 0, %22.2'sinin kitlesi gastroözefageal bileşkede, %70.1'inin ameliyat tipi total gastrektomi, %70.1'inin histopatolojik tipi adenokarsinom, %44.3'ü T3 evrede, %52.6'sı N3 evrede, %74.8'i Evre III, %99.0'unun cerrahi sınırı negatif, %70.6'sı adjuvan radyoterapi (RT) tedavisi almıştı. Hastalardan çıkarılan lenf nodu sayısı ortancası 26 (3-78), metastatik lenf nodu sayısı ortancası 7 (0-38) bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri		
		n (%)
Yaş		
	<60	105 (54.0)
	≥ 60	89 (46.0)
Cinsiyet		
	Erkek	128 (66.0)
	Kadın	66 (34.0)
ECOG PS		
	0	92 (47.4)
	1	84 (43.3)
	2	17 (8.8)
	3	1 (0.5)
Tümör yerleşim yeri		
	Gastroözefageal bileşke	43 (22.2)
	Diğer	151 (77.8)
Ameliyat tipi		
	Subtotal	58 (29.9)
	Total	136 (70.1)
Histopatoloji		
	Adenokarsinom	136 (70.1)
	Taşlı yüzük hücreli	42 (21.6)
	İntestinal	6 (3.1)
	Diğer	10 (5.2)
T evresi		
	T1	9 (4.6)
	T2	28 (14.4)
	T3	86 (44.3)
	T4	71 (36.6)
N evresi		
	N0	28 (14.4)
	N1	29 (14.9)
	N2	35 (18.0)
	N3	102 (52.6)
Evre		
	I	11 (5.6)
	II	38 (19.6)
	III	145 (74.8)
Cerrahi sınır		
	Pozitif	2 (1.0)
	Negatif	192 (99.0)
Çıkarılan lenf nodu, median (min-maks)		26 (3-78)
Metastatik lenf nodu, median (min-maks)		7 (0-38)
Adjuvan RT		
	Evet	137 (70.6)
	Hayır	57 (29.4)
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RT: Radyoterapi		

Çalışma grubundaki hastalara uygulanan kemoterapötikler arasında en sık kullanılan rejimler FOLFOX (%33.5), CAPEOX (%27.8), FUFA (%17.5), Sisplatin-kapesitabin (%14.5), Kapesitabin (%6.7) idi (Tablo 2).

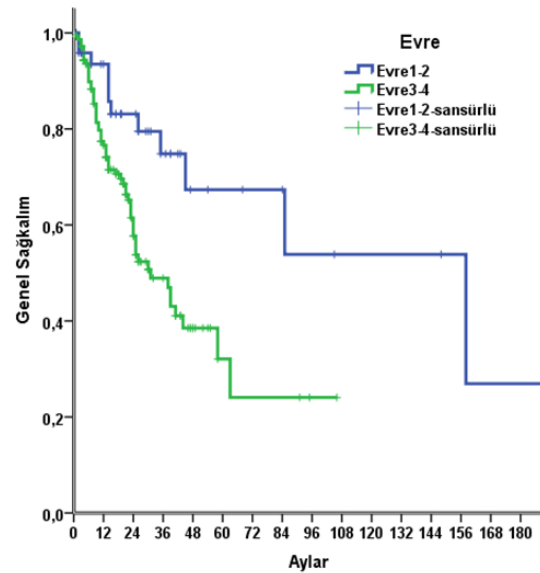
Tablo 2. Hastalara uygulanan kemoterapi rejimleri ve kullanım oranları	
	n (%)
FOLFOX (5-Fluorourasil, Lökoverin, Oksaliplatin)	65 (33.5)
CAPEOX (Kapesitabin, Oksaliplatin)	54 (27.8)
FUFA (5-Fluorourasil, Folinik Asit)	34 (17.5)
Sisplatin-kapesitabin	28 (14.5)
Kapesitabin	13 (6.7)
Toplam	194 (100.0)

Çalışma grubunda ECOG-PS skoru 0 olmayanlarda, metastatik lenf nodu oranı ≥ 0.25 olanlarda, tümör boyutu $\geq T3$ olanlarda, N 2-3 evrede olanlarda ve Evre III hastalıkta hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısaydı. Lenfovasküler invazyon pozitif olanlarda hastaliksız sağkalım süresi anlamlı derecede daha kısa idi (Tablo 3.)



Şekil 1. T evresine göre genel sağkalım değişimi

Yapılan Cox regresyon analizi neticesinde ileri T (Tümör) evresi ve ileri TNM evresi genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktörler olarak tesbit edildi. Yalnızca ileri T evresi ise hastaliksız sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak tespit edildi. $\geq T3$ evrede olanlar olmayanlarla kıyaslandığında mortalite riskinin $\geq T3$ evrede olanlarda 2.63 (1.04-6.62) kat yüksek olduğu saptandı (Şekil 1, Tablo 4). Evre III olan mide kanseri hastalarında mortalite riskinin Evre I-II olanlara göre 2.65 (1.24-5.67) kat yüksek olduğu bulundu (Şekil 2, Tablo 4). Hastaliksız sağkalım açısından bakıldığında, T3-4 evre mide kanseri hastalarında nüks/progresyon gelişme riskinin T1-2 olanlara göre 2.50 (1.14-5.48) kat yüksek olduğu saptandı (Şekil 3, Tablo 4). Çok değişkenli analize dahil edilen cinsiyet, ECOG-PS, N evresi, metastatik lenf nodu oranı, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ile hastaliksız ve genel sağkalım sürelerinde arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.)



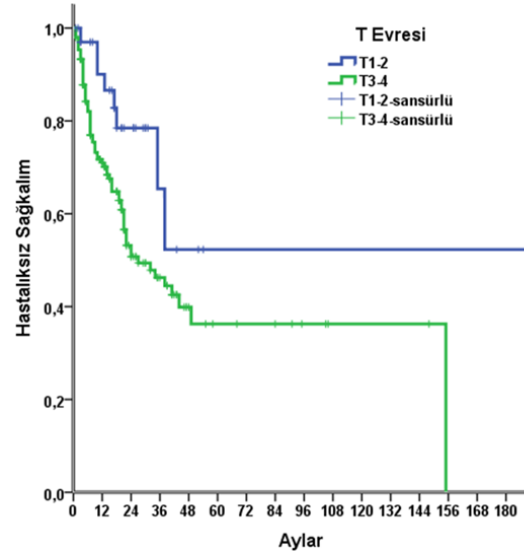
Şekil 2. TNM evresine göre genel sağkalımın değişimi

TARTIŞMA

Mide kanseri, artmış metastaz riski ve yüksek mortalite oranına ek olarak,erken tanının veradikal rezeksiyon şansının düşük olduğu bir kanser türüdür(10). Mide kanseri için prognostik faktörlerin belirlenmesi tedavi sürecine yön verilebilmesi açısından önemlidir veprognostik faktörler farklı hasta grupları için değişkenlik göstermektedir (8, 11). Bu araştırmada opere olmuş mide kanseri hastalarında, sağkalım sürelerine etki eden prognostik faktörleri retrospektif olarak inceledik.

Araştırmada yaş gruplarına göre hastaliksız ve genel sağkalım sürelerinin farklılık göstermediği bulundu. Daha önce yapılan araştırmalarda da mide kanseri hastalarında, sağkalımın yaş ile değişim göstermediği bildirilmiştir (12, 13). Ancak, artan yaşın sağkalım süresini kısaltan bir faktör olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (14). Çalışmalarda yaş grupları için farklı sınır değerlerin seçilmesi, grupların yaş dağılımının benzer olmaması, ileri yaşta ölüme neden olan başka hastalıklarında söz konusu olması çalışmalar arasındafarklı sonuçların elde edilmesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızda, mide kanseri hastalarında, genel ve hastaliksız sağkalım sonuçlarının kadın ve erkekler arasında benzer olduğu bulundu. Araştırmada elde edilen sonuç, mide kanseri hastalarında, cinsiyetin sağkalım üzerine etkili faktörlerden biri olmadığını gösteren çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi (13).(15). Diğer yandan, Tokunaga ve arkadaşlarının araştırmasında, çok değişkenli analizde erkek cinsiyete sahip olmanın sağkalım süresini kısaltan bağımsız bir risk faktörü olarak bulunduğu bildirilmiştir (14).



Şekil 3. T evresine göre hastaliksız sağkalım süresinin değişimi

ECOG-PS, hastaların fiziksel durumunu değerlendirmek için kullanılan bir

tek değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olarak bulunduğu

Tablo 3. Sağkalıma etki eden faktörlerin tek değişkenli analizi				
	Hastalıklı Sağkalım		Genel Sağkalım	
	Ortanca (%95 GA)	p	Ortanca (%95 GA)	p
Yaş grubu				
<60	38 (29.9-46.1)	0.461	45 (31.2-53.5)	0.151
≥60	32 (11.5-52.5)		35 (24.2-57.7)	
Cinsiyet				
Erkek	32 (18.4-45.6)	0.112	41 (20.5-61.5)	0.063
Kadın	Ulaşılamadı		Ulaşılamadı	
ECOGPS				
0	Ulaşılamadı	0.003	Ulaşılamadı	0.004
1-2-3	22 (15.9-28.1)		26 (24.2-57.7)	
Tümör yerleşim yeri				
Gastroözofageal junction	49 (13.0-84.9)	0.546	58 (13.8-102.2)	0.761
Diğer	35 (22.3-47.7)		39 (26.1-51.9)	
Ameliyat tipi				
Subtotal	35 (15.5-54.5)	0.444	38 (24.1-51.9)	0.960
Total	41 (25.1-56.9)		44 (17.0-70.9)	
Histopatoloji				
Taşıyıcı hücreli	21 (1.0-41.0)	0.263	30 (17.2-42.8)	0.209
Adenokarsinom ve diğer	41 (27.1-54.9)		45 (25.8-64.1)	
T evresi				
T1-2	Ulaşılamadı	0.028	Ulaşılamadı	0.016
T3-4	32 (18.2-45.7)		38 (25.7-50.2)	
N evresi				
N0-1	75 (14.6-145.4)	0.009	85 (13.7-156.2)	0.013
N2-3	24 (13.8-34.1)		31 (20.9-41.0)	
TNM Evresi				
I-II	75 (12.3-198.5)	0.003	158 (46.3-219.6)	0.004
III	24 (13.4-34.6)		31 (20.3-41.6)	
Metastatik Lenf Nodu Oranı				
<0.25	75 (5.4-124.6)	0.017	85 (23.5-146.5)	0.039
≥0.25	24 (14.9-33.0)		31 (19.7-42.2)	
Lenfovasküler invazyon				
Var	22 (10.8-33.2)	0.008	39 (21.8-56.1)	0.083
Yok	44 (12.4-74.3)		63 (22.9-103.0)	
Perinöral invazyon				
Var	22 (7.4-36.6)	0.142	25 (9.6-40.3)	0.116
Yok	38 (28.4-47.6)		44 (36.6-51.3)	
Adjuvan RT				
Evet	35 (17.2-52.8)	0.260	41 (22.2-59.8)	0.367
Hayır	38 (24.9-51.0)		58 (33.9-82.0)	
ECOGPS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru; RT: Radyoterapi				

skorlama olup; aynı zamanda tedavi ile sağkalım oranlarını predikte edebilen, yaygın kullanılan bir prognostik faktördür (16). Çalışmamızda ECOG-PS skor artışının tek değişkenli analizde hastalıklı ve genel sağkalım süresini azalttığı saptandı. Buonadonna ve arkadaşlarının araştırmasında da benzer şekilde performans skorunun sadece

rapor edilmiştir (17). Yücel ve arkadaşlarının araştırmasında hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde ECOG-PS'nin sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olarak bulunduğu bildirilmiştir (18). Mide kanseri evresi ilerledikçe hastaların genel durumu daha da kötüleşir ve performans skor derecesi tedavi tolerasyonunu zorlaştıracak

şekilde artar(19). Çalışmamızda çok değişkenli analizde evrenin genel sağkalım üzerine etkisi gösterilmiştir.

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ve histopatolojik tipi ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Başka araştırmalarda da lokalizasyon (13, 15, 18) ve histopatolojik tipte (15, 18) ilgili benzer bulgular rapor edilmiştir. Green ve arkadaşlarının araştırmasında midenin tamamında bulunan ve diffüz histolojik tipte mide kanserli hastaların sağkalım süresinin daha kısa bulunduğu ve bu faktörlerin çok değişkenli analizde de sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (20). Başka bir araştırmada diffüz-mikst tipte mide kanserinin tek ve çok değişkenli analizde sağkalımıkısaltan prognostik faktör olduğu bildirilmiştir(21). Buonadonna ve arkadaşlarının araştırmasında, mide kanseri hastalarında tümör lokalizasyonunun hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktör olarak bulunduğu bildirilmiştir (17).

Total gastrektomi teknik olarak subtotal gastrektomiden daha zordur. Ayrıca total gastrektomi ameliyatı, sonrasında daha uzun bir süre hastanede kalmayı gerektirmektedir (22). Çalışmamızda operasyon tipinin sağkalımı etkileyen prognostik faktörler arasında olmadığı saptandı. Mita ve arkadaşlarının bildirdiği sonuç da elde ettiğimiz bulguyu desteklemektedir (23). Başka bir araştırmada, çok değişkenli analiz sonucunda total gastrektomiye göre proksimal gastrektomide mortalite riskinin daha az bulunduğu, subtotal, distal, parsiyel gastrektomi açısından anlamlı bir farklılık bulunamadığı bildirilmiştir (24). Wang ve arkadaşlarının araştırmasına göre total gastrektomidesağkalım oranının proksimal ve distal gastrektomiye göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (21).

Araştırmada metastatik lenf nodu oranı artışının, mide kanseri hastalarında tek

değişkenli analizde hastalıksız ve genel sağkalımı azalttığı, çok değişkenli analizde ise sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Araştırmada elde ettiğimiz sonuç, mide kanserleri için daha önce bildirilen tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde metastatik lenf nodu oranının sağkalım üzerine etkili prognostik faktör olarak bulunduğunu bildiren araştırmaların sonuçlarından çok değişkenli analizde bir ilişki saptanamaması nedeniyle farklıdır(21).

Tümörün venöz veya lenfatik dolaşıma invazyonu metastatik hastalığa neden olur. Bu nedenle lenfovasküler invazyon olduğunda sağkalım süresi azalabilmektedir (25, 26). Çalışmamızda lenfovasküler invazyonun, postoperatif mide kanseri hastalarında hastalıksız sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerden biri olduğu, çok değişkenli analizde bu etkinin görülmediği saptandı. Perinöral invazyon ise mide kanseri hastalarında sağkalımı etkileyen faktörlerden biri değildi. Wang ve arkadaşlarının araştırmasında, mide kanseri hastalarında gastrektomi sonrası sağkalım için yapılan hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizde lenfovasküler invazyonun kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (21). Başka bir araştırmada, tek değişkenli analiz sonucunda, mide kanseri hastalarında perinöral invazyonun genel ve hastalıksız sağkalımla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (5). Yücel ve arkadaşlarının araştırmasında, mide kanserli hastalarda lenfovasküler ve perinöral invazyon ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (18).

Tablo 4. Sağkalıma etki eden faktörlerin çok değişkenli (Cox regresyon) analizi				
	Hastaliksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet				
Erkek (Referans)	1.00	0.153	1.00	0.069
Kadın	0.68 (0.39-1.16)		0.60 (0.35-1.04)	
ECOG PS				
0 (Referans)	1.00	0.109	1.00	0.134
1-2-3	1.54 (0.91-2.60)		1.49 (0.88-2.52)	
Tevresi				
T1-2 (Referans)	1.00	0.023	1.00	0.040
T3-4	2.50 (1.14-5.48)		2.63 (1.04-6.62)	
N evresi				
N0-1 (Referans)	1.00	0.929	1.00	0.442
N2-3	0.95 (0.29-3.08)		1.48 (0.54-4.02)	
Evre				
I-II (Referans)	1.00	0.393	1.00	0.012
III	1.54 (0.57-4.16)		2.65 (1.24-5.67)	
Metastatik lenf nodu oranı				
<0.25 (Referans)	1.00	0.052	1.00	0.724
≥0.25	1.74 (0.99-3.06)		1.15 (0.52-2.54)	
Lenfovasküler invazyon				
Yok (Referans)	1.00	0.054	1.00	0.844
Var	1.83 (0.99-3.38)		1.09 (0.48-2.46)	
Perinöral invazyon				
Yok (Referans)	1.00	0.830	1.00	0.541
Var	1.07 (0.57-2.03)		1.18 (0.69-2.00)	
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard Ratio				

Son 30-40 yıl boyunca, küratif cerrahi uygulanan mide kanseri hastalarında nüksün önlenmesi ve sağkalımın arttırılabilmesi amacıyla KT ve RT içeren multimodal tedaviler yoğun bir şekilde araştırılmasına rağmen, güncel yaklaşımlarda adjuvan tedavideki belirsizlikler devam etmektedir (18). Çalışmamızın tek değişkenli analizinde KT'ye ek olarak RT uygulanmasının hastaliksız ve genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında mide kanserlerinde adjuvan kemoradyoterapinin genel ve hastaliksız sağkalımda düzelme sağladığı bildirilmiştir (18). Başka bir çalışmada, tek değişkenli analizde KT ve RT'nin prognozla ilişkili olduğu; çok değişkenli analizde ise sadece KT'nin bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (17). Araştırmalar arasında saptanan bu farklılıkların, kullanılan KT rejimlerinin, hastaların evrelerinin ve diğer klinik özelliklerinin farklı olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Mide kanseri prognozu için tespit edilen en önemli prognostik faktörlerden biri invazyon derinliği, lenf nodlarının tutulumu ve uzak metastazın incelenmesi ile belirlenen TNM evresidir (15, 17). TNM evresi, onkolojide hastalığın yaygınlığını belirleme, tedavi planını belirleme ve prognoz açısından oldukça önemlidir (15, 17). Çalışmamızda ileri T, N ve TNM evresi tek değişkenli analizde hastaliksız ve genel sağkalımı azaltan faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda ileri T evresinin genel ve hastaliksız sağkalım için, ileri TNM evresinin genel sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptandı. TNM evresi için bulduğumuz sonuç, mide kanseri hastalarında, ileri TNM evresinin tek değişkenli analizde (15, 17) ve çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olduğunu bildiren çalışmalar ile benzerdi (15, 17). Daha önce yapılan çeşitli araştırmalar, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde daha ileri N evresine sahip olmanın, mide kanseri hastalarında sağkalım için risk faktörü olduğunu

bildirmiştir(5, 18). Araştırmada elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde T evresinin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisini bildiren araştırmalar vardır (5, 18, 21). Buna göre, çalışma grubumuzda T evresi ve TNM evresi prognozu belirlemede diğer faktörlerden daha önemlidir. Literatürde incelenen çoğu çalışmada, çok değişkenli analiz ile elde edilen prognostik faktörler farklılık göstermektedir. Bu durum, çalışma gruplarının klinik özelliklerinin, tedavilerinin farklı olması veya araştırmalarda çok değişkenli analiz dahil edilen değişkenlerin her çalışmada farklı olması ile ilgili olabilir.

Araştırmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Araştırmada az sayıda mide kanseri hastasına ait sonuçların değerlendirilmiş olması diğer bir sınırlılık olsa da, tek merkez deneyimi için kabul edilebilir sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

SONUÇ

REFERANSLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
3. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, Helicobacter pylori, and bile acids. *Front Microbiol*. 2015;6:412.
4. Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:1350-57.
5. Yang W, Hu R, Li G-c, et al. Survival outcomes and patterns of failure after D2 dissection and adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer: a retrospective study. *The British journal of radiology*. 2018;91:20170594.
6. Zhou M-l, Kang M, Li G-c, Guo X-m, Zhang Z. Postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy for R0 resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: an up-to-date meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14:209.
7. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30:2327.
8. Akyagci SB, Bağcivan E, Özgüç H, Kirdak T, Korun N. Mide kanserinde prognostik faktörler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 31:113-18.
9. Tulay E, Karacin C, Gokhan U, et al. Efficacy of the Combination of Modified Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Locally Advanced Gastric Cancer: Evaluation of Real-Life Outcomes. *International Journal of Hematology and Oncology*. 29:001-09.
10. Wu H, Wang W, Tong S, Wu C. Nucleostemin regulates proliferation and migration of gastric cancer and correlates with its malignancy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17634.
11. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, et al. Prognostic Value of Perineural Invasion in Resected Gastric Cancer Patients According to Lauren Histotype. *Pathology & Oncology Research*. 2018;24:393-400.
12. Yagi Y, Seshimo A, Kameoka S. Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer*. 2000;3:71-80.

13. Samadi F, Nasr ED, Sajadi A, et al. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. 2007.
14. Tokunaga M, Ito S, Yoshikawa T, et al. Prognostic factors for survival in patients with pT1 N+ or T2-3 N0 gastric cancer in Japan. *Br J Surg*. 2017;104:885-90.
15. Zeraati H, Mahmoudi M, Mohammad K, Kazemnejad A, Mohagheghi M, Mir M. Postoperative survival in gastric cancer patients and its related factors. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research*. 2005;3:1-2.
16. Sachlova M, Majek O, Tucek S. Prognostic value of scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2014;66:1362-70.
17. Buonadonna A, Lombardi D, De AP, Bidoli E, Frustaci S. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analyses of factors associated with survival. *I supplementi di Tumori: official journal of Società italiana di cancerologia*[et al]. 2003;2:S31-4.
18. Numaraları S, Yücel B, Akkaş EA, ve ark. Mide kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi: Tek merkez deneyimi.
19. Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21:1779-85.
20. Green D, de Leon SP, Leon-Rodriguez E, Sosa-Sanchez R. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:84-89.
21. Wang W, Li Y-F, Sun X-W, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer*. 2010;29:923-30.
22. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg*. 1999;230:170-78.
23. Mita K, Ito H, Katsube T, et al. Prognostic Factors Affecting Survival After Multivisceral Resection in Patients with Clinical T4b Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1993-99.
24. Zare A, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Hosseini M, Holakouie Naieni K. Factors Affecting the Survival of Patients with Gastric Cancer Undergone Surgery at Iran Cancer Institute: Univariate and Multivariate Analyses. *Iran J Public Health*. 2014;43:800-08.
25. Xu J, Zhang C, He Y, et al. Lymphatic endothelial cell-secreted CXCL1 stimulates lymphangiogenesis and metastasis of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2012;130:787-97.
26. Cao F, Hu YW, Li P, et al. Lymphangiogenic and angiogenic microvessel density in chinese patients with gastric carcinoma: correlation with clinicopathologic parameters and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:4549-52.

Evaluation of oncological and functional outcomes in robot-assisted partial nephrectomy for renal tumors with intermediate and high risk RENAL nephrometry scores

RENAL nefrometri skoru orta ve yüksek risk grubu renal kitlelerde robot yardımlı parsiyel nefrektominin onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi

Mehmet Salih Boğa¹, Ekrem Islamoglu¹, Kaan Karamık¹, Çağatay Özsoy¹, Murat Savaş², Mutlu Ates¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Antalya

²Antalya Memorial Hastanesi, Üroloji Bölümü, Antalya

Dergiye Ulaşma Tarihi:17.07.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 11.08.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.13284

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: RENAL nefrometri skoru 7 ve üzerinde olan renal kitlelerde robot yardımlı parsiyel nefrektominin perioperatif, onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Nisan 2015- Mart 2019 tarihleri arasında robotic parsiyel nefrektomi uygulanan ve nefrometri skoru 7 ve üzeri olan vakaların demografik, perioperatif ve postoperatif verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Soliter böbrekli, sıcak iskemik uygulanmayan, multiple renal kitlesi olan ve retroperitoneal teknikle parsiyel nefrektomi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 58.08 ± 12.71 yıl idi. Ortalama tümör çapı, RENAL skor, preoperative eGFR değerleri sırasıyla 4.19 ± 1.56 cm, 7.88 ± 1.12 ve 78.73 ± 18.10 ml/min/1.73m² idi. Ortalama operasyon süresi, kanama miktarı, hastanede kalış süresi sırasıyla 156.15 ± 45.70 dk, 139.06 ± 72.96 mL ve 3.58 ± 1.03 gün şeklindeydi. Açığa ve radikal nefrektomiye dönüş izlenmedi. Cerrahi sınır pozitifliği 2 (4.2%) hastada izlendi. Postoperatif 12. Ay eGFR değişimi -7.19 ± 8.83 ml/min/1.73m² (9.13%) idi. Yeni başlangıçlı Evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği (eGFR < 60 ml/min/1.73m²) oranı 6.3% olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 35.08 ± 11.09 ay idi. Takip boyunca kansere bağlı ölüm izlenmezken, genel sağkalım 95.8% olarak saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Robot yardımlı parsiyel nefrektomi RENAL skoru orta-yüksek risk grubu renal kitlelerde güvenilir onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarla başarıyla uygulanabilir cerrahi bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: renal kitle, robot, parsiyel nefrektomi, RENAL skor

ABSTRACT

INTRODUCTION: To evaluate the perioperative, oncological and functional outcomes of robot-assisted partial nephrectomy in renal masses with a RENAL nephrometry score ≥ 7 .

METHODS: Demographics, perioperative and postoperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy with a RENAL nephrometry score ≥ 7 who operated between April 2015 and March 2019 were retrospectively evaluated. Patients with solitary kidney, zero ischemic, multiple renal mass and partial nephrectomy with retroperitoneal technique were excluded from the study.

RESULTS: The mean age of the patients was 58.08 ± 12.71 years. Mean tumor diameter, RENAL score, preoperative eGFR values were 4.19 ± 1.56 cm, 7.88 ± 1.12 and 78.73 ± 18.10 ml / min / 1.73m², respectively. The mean operation time, estimated blood loss, and length of hospital stay were 156.15 ± 45.70 min, 139.06 ± 72.96 mL and 3.58 ± 1.03 days, respectively. No conversion to open or radical nephrectomy was observed. Positive surgical margin was observed in 2 (4.2%) patients. The 12th month postoperative eGFR change was -7.19 ± 8.83 ml / min / 1.73m² (9.13%). The rate of new-onset Stage 3-4 chronic kidney disease (eGFR <60 ml / min / 1.73m²) was 6.3%. The mean follow-up period was 35.08 ± 11.09 months. Overall survival was 95.8%, while cancer-related death was not observed during follow-up.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Robot-assisted partial nephrectomy with intermediate and high risk RENAL nephrometry scores is a safe surgical method that can be applied successfully with comparable oncological and functional results.

Keywords: renal tumor, robotics, partial nephrectomy, RENAL score

GİRİŞ

Küçük boyutlu renal kitlelerde, radikal nefrektomiye benzer onkolojik sonuçlar ve uzun dönem renal fonksiyonlara olan katkısı nedeniyle nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir (1). Radyolojik tanı yöntemlerinin kullanımının artmasıyla birlikte küçük boyutlu renal kitlelerin tanısında insidental olarak ve buna paralel olarak parsiyelnefrektomi kullanımında artış olmuştur.

Uzun dönem renal fonksiyonlara olan katkısıyla morbidite ve mortalitede azalmalar sağlanması nedeniyle parsiyelnefrektominin yüksek risk RENAL skorlu hastalarda da uygulanması artış göstermektedir (2,3).

İdeal bir parsiyelnefrektomide cerrahi sınırın negative olması, renal fonksiyonlarda minimal bozulma ve komplikasyon olmaması en önemli üç beklenti olup trifecta olarak tanımlanmaktadır (4).

Laparoskopik ve robotik cerrahi gibi minimal invazive teknikler parsiyelnefrektomide açık cerrahiye benzer onkolojik sonuçlarla başarıyla uygulanmakla birlikte postoperative ağrı, hastanede kalış süresi ve kozmetik sonuçlar bakımından açık cerrahiye göre avantaj sağlamaktadır (5).

Bu çalışmada kliniğimizde uyguladığımız RENAL skoru orta-yüksek risk grubunda olan vakaların onkolojik ve fonksiyonel verilerini sunmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Nisan 2015 ve Mart 2019 tarihleri arasında transperitonealyolla robotik yardımcı parsiyelnefrektomi (RYPN) uyguladığımız RENAL nefrometri skoru 7 ve üzerinde olan hastalar dahil edildi. Soliter böbrekli, zeroiskemik olarak yapılan, retroperitoneal teknik uygulanan, takip süresi 1 yıldan az ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya 37'si erkek (77.1%) 11' kadın (22.9%) olmak üzere toplam 48 hasta dahil edildi. Renal kitlelerin tanısında kontrastlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanıldı. Nefrometri risk sınıflaması RENAL (R (radius), E (exophytic/ endophytic), N (nearness), A (anterior), and L (location)) skorlama sistemine göre yapıldı (6).

Hastaların demografik bilgileri, tümör boyut ve RENAL skorları, ameliyat süresi, kanama

miktarı, sıcak iske mi süresi, açığa veya radikal nefrektomiye dönüş bilgileri, dren çıkartılma ve hastanede kalış süreleri kaydedildi. Ameliyat süresi ilk cilt insizyonundan ameliyat bitiminde insizyonun kapatılması arasında geçen süre olarak hesaplandı. Sıcak iske mi süresi renal artere buldogklempinin koyulması ve çıkartılması arasında geçen süre olarak kaydedildi.

Patolojik parametrelerden, histolojik alt tip, patolojik evre, Furhmangrade ve cerrahi sınır pozitifliği bilgileri kaydedildi. Operasyon öncesi ve operasyondan 1 yıl sonraki tahmini glomerüler filtrasyon oranı (estimated glomerular filtration rate- eGFR) değerleri Modification of Diet in RenalDisease (MDRD) formülüne göre hesaplandı (7). Bu süre zarfında ki eGFR değişimleri kaydedildi.

Cerrahi Teknik

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara daha öncesinde tariflenen yöntemle 4 kollu daVinciXi robotik sistem (IntuitiveSurgical, CA, USA) kullanılarak transperitoneal yaklaşımlı parsiyelnefrektomi uygulandı (8). Cerrahi tekniğimiz özetle; hastalara genel anesteziyi takiben tümör tarafına göre sağ veya sol lateral dekübitis ve sırt kısmı 45° yan duracak şekilde pozisyon verildi. Robot kollarının yerleştirilmesinde yeterli alan sağlamak için masa hiperekstansiyona alındı.

Umblikusun yaklaşık 3-4cm superiorundan rektus abdominus kası lateralinden Veress iğnesi ile girilerek intraabdominal basınç 12-15 mmHg olacak şekilde pnömoperitoneum sağlandı. Dördü robotik port, biri asistan portu olmak üzere toplam 5 adet port yerleştirildi. Robot kolları hastanın sırt bölgesinden yaklaştırılarak hastanın önünde bulunan robotik portlara kenetlendi. Cerrahi asistan hastanın ön-yan bölgesinde durarak robotik enstürmanların değiştirilmesi, aspiratör kullanımı, sütür materyali iletimi ve klip yerleştirilmesinde görev aldı.

Transperitoneal geçiş sağlandıktan sonra kolon Told-line'dan mediale doğru medialize edildi. Hepatorenal veya splenoligamanların disseksiyonu takiben psoas üzerinden üreter ve gonadal ven bulundu, kranial yönde ilerlenerek hiluma ulaşıldı, arter ve ven ayrı ayrı diseke edildi. Ardından tümöral alan dışındaki perinefrik yağ dokuları disseke edildi. Yaklaşık 5 mm lik sağlam dokuyuda

içine alacak şekilde renal kitlenin etrafı monopolar koterle işaretlendi, ardından renal arter Bulldog klemple klemlenerek koterli işaretli alan soğuk bıçakla rezeke edilerek kitle çıkartıldı. Tümör yatağındaki kollektör sistem ve vasküler yapılar 3/0 V-Lock ve renal parankimde 2/0 Vicryl veya 2/0 Monocryl yaklaştırma süturları ile sütüre edildi. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra Bulldog klemp açılarak sıcak iskemi sonlandırıldı. Karın içi organlar kontrol edilip silikon dren konularak işlem sonlandırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz IBM Statistical Package for the Social Sciences soft version 22.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımları analiz edildikten sonra tanımlayıcı istatistikler kullanılarak bulgular elde edildi. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma veya sayı (%) şeklinde belirtildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve renal kitlelerin karakteristikleri Tablo 1 de gösterilmektedir. Robotik parsiyelnefrektomi uygulanan ve RENAL skoru orta-yüksek risk grubunda olan toplam 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı, tümör çapı, RENAL skoru ve operasyon öncesi eGFR değerleri 58.08 ± 12.71 yıl, 4.19 ± 1.56 cm, 7.88 ± 1.12 ve 78.73 ± 18.10 ml/min/1.73m² idi.

Tümörlerin 37.5%'u sağ tarafa, 62.5%'u sol tarafa lokalizeydi.

Ortalama sıcak iskemi süresi, kanama miktarı ve operasyon süresi sırasıyla 27.25 ± 5.74 dk, 139.06 ± 72.96 mL ve 156.15 ± 45.70 dk idi. Kan transfüzyonu 5 (10.4%) hastaya yapıldı. Açığa veya radikal nefrektomiye dönüş hastaların hiç birinde izlenmedi. Hastalar genelde drenlerinin alınışının ertesi günü taburcu edildi. Ortalama dren ve taburculuk süresi 2.54 ± 0.68 ve 3.58 ± 1.03 gün olarak belirlendi (Tablo 2).

Intraoperatif 1(2.1%) hastada barsak yaralanması izlendi ve primer onarım uygulandı. Takip süresince bu hastada ek problem izlenmedi. Ameliyat sonrası erken dönemde (0-30 gün) 6 (12.5%) hastada Clavien 1-2 komplikasyon izlenirken geç dönem (31-90 gün) komplikasyon izlenmedi. Cerrahi sınır pozitifliği 2 (4.2%) hastada izlendi. Ortalama takip süresi 35.08 ± 11.09 ay idi. Takip süresince kansere bağlı ölüm izlenmezken, genel sağ kalım 95.8 % olarak belirlendi (Tablo 3).

On ikinci ay sonunda eGFR düşüşü 7.19 ± 8.83 ml/min/1.73m² (9.13%) olarak saptandı. Operasyon öncesi Evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği olan hasta sayısı 7 (14.6%) iken operasyon sonrası takip boyunca yeni başlangıçlı Evre 3-4 böbrek yetmezliği 3 (6.3%) olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri ve tumor özellikleri

Değişkenler	RYPN (n = 48)
Ortalama yaş, yıl	58.08 ± 12.71
Cinsiyet	
Erkek	37 (77.1%)
Kadın	11 (22.9%)
Tümör yönü	
Sağ	18 (37.5%)
Sol	30 (62.5%)
Ortalama tumor çapı, cm	4.19 ± 1.56
Ortalama RENAL skoru	7.88 ± 1.12
Hipertansiyon	27 (56.3%)
Diyabet	10 (20.8%)
Ameliyat öncesi ortalama eGFR, ml/min/1.73m ²	78.73 ± 18.10

RYPN= robot yardımlı parsiyelnefrektomi, eGFR = estimated glomerular filtration rate, RENAL = R (radius), E (exophytic/endophytic), N (nearness), A (anterior) and L (location).

Tablo 2. Perioperatif veriler

Değişkenler	RYPN (n = 48)
Ameliyat süresi, dakika	156.15±45.70
Kanama miktarı, mL	139.06±72.96
Sıcak iskemi süresi, dakika	27.25 ±5.74
Açığa dönüş oranı	0
Radikal nefrektomiye dönüş oranı	0
Hastanede kalış süresi, gün	3.58± 1.03
Dren süresi, gün	2.54± 0.68

RYPN= robot yardımlı parsiyel nefrektomi

Tablo3: Ameliyat sonrası patolojik, komplikasyon ve sağkalım oranları

Değişkenler	RYPN (n = 48)
Patoloji tipi	
Berrak hücreli	27 (56.3%)
Kromofob	1 (2.1%)
Papiller	8 (16.7%)
Anjiomiyolipom	2 (4.2%)
Onkositom	3 (6.3%)
Diğer benign	7 (14.6%)
Furhman derecesi	
I	3 (6.3%)
II	28 (58.3%)
III	7 (14.6%)
IV	10 (20.8%)
Evreleme	
T1a	23 (47.9%)
T1b	19 (39.6%)
T2a	6 (12.5%)
Komplikasyonlar	
Clavien 1-2	6 (12.5%)
Clavien 3-5	0
Transfüzyon uygulaması	5 (10.4%)
Cerrahi sınır pozitifliği	2 (4.2%)
Genel sağ kalım	46 (95.8%)
Takip süresi, ay	35.08 ± 11.09

RYPN= robot yardımlı parsiyel nefrektomi

Table 4. Operasyon öncesi ve sonrasında ortaya çıkan Evre 3-4 KBY ve eGFR değişim oranları

Değişkenler	RYPN (n = 48)
Takip süresi, ay	35.08 ± 11.09
Operasyon öncesi eGFR	78.73± 18.09
Operasyon sonrası 12. ay eGFR	71.52 ± 17.94
eGFR değişimi, mL/min/1.73m ²	-7.19± 8.83 (9.13%)
Operasyon öncesi Evre 3-4 KBY	7 (14.6%)
Yeni başlangıçlı Evre 3-4 KBY	3 (6.3%)

TARTIŞMA

Renal fonksiyonlarda bozulma ile kardiovasküler hastalık arasında ilişkinin gösterilmesiyle birlikte nefron koruyucu cerrahinin önemi daha da belirgin hale gelmiştir (3). Bu nedenle T1a ve T1b evre böbrek tümörlerinin tedavisinde rutin olarak parsiyelnefrektomi önerilmektedir (1). Hastanede kalış süresi, kanama miktarı ve estetik avantajları nedeniyle minimal invaziv teknikler açık cerrahiye tercih edilmektedir. Tümör kompleksitesi cerrahi ve onkolojik başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (9). Tecrübeli merkezlerde seçilmiş endofitik tümörlerde LPN başarıyla uygulanabilirken (10) kompleks tümörlerde 3D görüntü kalitesi ve ergonomik el hareketleri sağlaması gibi avantajlarıyla robotik cerrahi, LPN ve APN ye alternatif olarak görünmektedir (9).

Yapılan çalışmalar RPN'nin kanama miktarının az, sıcak iskemik süresinin ve hastanede kalış süresinin kısa olması gibi avantajlar sağladığını gösterebilir. RENAL nefrometri skoru >7 olan kompleks kitlelerde RPN sonuçlarının bildirildiği yayın sayısı hala kısıtlıdır (11-13).

Tüm kanser cerrahisinde olduğu gibi parsiyelnefrektomide de en önemli beklenti cerrahi sınır negatifliğidir. Kompleks tümörlerde RPN uygulanan serilerde cerrahi sınır pozitifliği Deng ve ark.(12), Wang ve ark.(13), serilerinde sırasıyla 3.4% ve 1.2% olarak bildirdiler. Bizim serimizde cerrahi sınır pozitifliği 3.4% ile literatürle benzerdi.

Deng ve ark. (12) RENAL skoru >7 olan renal kitlelerde yapmış oldukları çalışmalarında ameliyat süresi ve kanama zamanı 198.8dk ve 160mL olarak bildirildi. Mevcut çalışmamızda bu değerler sırasıyla 156.15 ± 45.70 dk ve 139.06 ± 72.96 mL idi. Bu değerlerin bizim çalışmamızda daha iyi olmasının sebebinin Deng ve ark çalışmasında RENAL skoru >7 olan T1b vakaları dahil edilirken bizim çalışmamızda RENAL skoru >7 olan T1a ve T1b hastaları birlikte değerlendirilmiş olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. White ve ark. dâbimiz serimizle benzer özellikte vakalarla yapmış oldukları çalışmada bu değerleri 180 dk ve 200 mL olarak bildirdiler (11).

RYPN'nin önemli avantajlarından birisi LPN ve APN'ye göre hastanede kalış süresinin kısa olmasıdır. RENAL skoru >7 olan

renal kitlelerle yapılan iki farklı RYPN serilerinde komplikasyon oranları 17.3% ve 20.7% olarak, hastanede kalış sürelerini ise sırasıyla 7.6 ve 7.5 gün olarak bildirdi. Bizim çalışmamızda komplikasyon oranı 12.5%, hastanede kalış süresi ise 3.58 ± 1.03 gün olarak kaydedildi (12,13). Hastanede kalış süresinin her iki seriye göre bizde daha düşük olmasının sebebinin komplikasyon oranımızın düşük olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Parsiyel nefrektomi sonrası erken dönemde renal fonksiyonlarda bozulma sıcak iskemik süresi ile ilişkiliyken, uzun dönem renal fonksiyonlarda bozulmanın nefron yani renal parankim kaybıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sıcak iskemik süresi 25 dk'yı geçtikten sonra her dakika renal fonksiyonlarda bozulmayı arttıracak bildirilse de bu sürenin 30 dk'nın üstünde olmadığı sürece uzun dönem renal fonksiyonları olumsuz etkilemeyeceği bildirilmiştir (14,15).

Çalışmamızda sıcak iskemik süresi 27.25 ± 5.74 dakikaydı. Bu süre literatüre oranla kabul edilebilir bir değer olsa da nisbeten yüksekti. Nisbeten yüksek olmasının sebebinin, çalışmaya dahil edilen vakaların RENAL skoru orta ve yüksek risk (>7) grubunda olmasının yanında, öğrenme eğrisinde yapılan vakalarında çalışmaya dahil edilmiş olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Renal fonksiyonlarda bozulmanın göstergesi olarak kabul edilen eGFR düşüş oranına baktığımızda Wang ve ark.(13) RENAL skoru >7 olan renal kitlelerde yapmış oldukları çalışmalarında 6 ay sonunda eGFR düşüşünü 7.6% olarak bildirdiler. Bizim çalışmamızda 12 aylık eGFR düşüşü 9.13% olarak kaydedildi. eGFR düşüşünün bizim çalışmamızda daha fazla olmasının sebebinin sıcak iskemik süresinin daha uzun (27.25 dk ve 20.5dk) olmasına bağlı olabileceği gibi ölçüm yapılan sürelerinin de farklı (12. ay ve 6. ay) olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Mevcut serimizde ortalama takip süresi 35.08 ± 11.09 ay idi. Takip süresince kansere bağlı ölüm kaydedilmezken, genel sağkalım 95.8% olarak saptandı. Kompleks RENAL skorlu RPN uygulanan ve ortalama 16.5 ve 31 ay takipli serilerde bu oran 97.1% ve 94.8% ile bizim çalışmamızla benzerdi (12,13).

Çalışmamızın bir takım kısıtlamaları mevcuttu. Birincisi çalışmamızın retrospektif ve karşılaştırmaz bir çalışma olmasıydı.

İkincisi vaka sayısının büyük merkezlere göre nisbete az olmasıydı. Üçüncüsü çalışmaya öğrenme eğrisi süresince opere edilen vakalarında dahil edilmesiydi.

Kısıtlayıcı faktörlere rağmen sunmuş olduğumuz verilerin RYPN uygulamaya yeni başlayan ve başlayacak olan kliniklere yol göstermesi ve kompleks kitlelerde cesaret vermesi açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Robot yardımlı parsiyel nefrektomi RENAL skoru orta-yüksek risk grubu renal kitlelerde güvenilir onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarla başarıyla uygulanabilir cerrahi bir yöntemdir. Mevcut bulgularımızı destekleyecek prospektif karşılaştırmalı serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

1. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol*. 2019;75:799-810.
2. Fero K, Hamilton ZA, Bindayi A, Murphy JD, Derweesh IH. Utilization and quality outcomes of cT 1a, cT 1b and cT 2a partial nephrectomy: analysis of the national cancer database. *BJU Int*. 2018;121(4): 565-574.
3. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol*. 2015;67:683-689.
4. Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panumatrassamee K. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol*. 2013;189: 1236-42.
5. Takagi T, Kondo T, Tachibana H, et al. Robot-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with chronic kidney disease: a propensity score-matched comparative analysis of surgical outcomes. *Int J Urol*. 2017;24:505-510.
6. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182:844-53.
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
8. İslamoğlu E, Özsoy Ç, Karamık K, Erol İ, Ateş M, Savaş M. Robot-assisted Partial Nephrectomy: Evaluation of Surgical Technique and Oncological Outcomes of Our First 56 Patients. *Med J SDU*. 2018; 26(1): 72-79.
9. Buffi NM, Saita A, Lughezzani G, et al. Robot-assisted partial nephrectomy for complex (PADUA Score ≥ 10) tumors: techniques and results from a multicenter experience at four high-volume centers. *Eur Urol*. 2019. pii: S0302-2838(19)30192-7.
10. DiPierro GB, Tartaglia N, Aresu L et al. Laparoscopic partial nephrectomy for endophytic renal tumors: feasibility and outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40: 769-74.
11. White MA, Haber GP, Autorino R et al. Outcomes of robotic partial nephrectomy for renal masses with nephrometry score of ≥ 7 . *Urology*. 2011; 77: 809-13.
12. Deng, W., Li, J., Liu, X., Chen, L., Liu, W., Zhou, X., ... & Wang, G. (2020). Robot-assisted versus laparoscopic partial nephrectomy for anatomically complex T1b renal tumors with a RENAL nephrometry score ≥ 7 : A propensity score-based analysis. *Cancer Medicine*, 9(2), 586-594.
13. Wang, Y., Ma, X., Huang, Q., Du, Q., Gong, H., Shang, J., & Zhang, X. (2016). Comparison of robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy for complex renal tumors with a RENAL nephrometry score ≥ 7 : peri-operative and oncological outcomes. *BJU international*, 117(1), 126-130.
14. Ko KJ, Choi DK, Shin SJ, Ryoo HS, Kim TS, Song W, et al. Predictive factors of prolonged warm ischemic time (≥ 30 minutes) during partial nephrectomy under pneumoperitoneum. *Korean J Urol*. 2015;56(11), 742-748.
15. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2010;58(3):340-345.

Concordance Between İntraoperative Frozen Section And Final Pathology İn Adnexal Masses Using The Kappa Test

Adneksiyal Kitlelerde, İntraoperatif Frozen Section İle Final Patoloji Arasındaki Uyumda Kappa Testinin Kullanımı

Hakan Cokmez¹, Çetin Aydın¹, İrfan Öcal², Simge Tezel Yozgat¹

¹İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 18.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.24085

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Adneksiyal kitlelerin teşhisi için intraoperatif frozen section (IFS) ile final histopatolojik sonuçlar arasındaki uyumu değerlendirmek.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Adneksiyal kitle nedeniyle IFS incelemesi yapılan 274 hastanın verileri retrospektif olarak toplandı. Adneksiyal kitlelerin teşhisinde IFS ve final histopatolojik sonuçlarının uyumu, rastgele uyum oranını düzelterek hesaplayan kappa testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR: IFS ve final patoloji sonuçları arasındaki genel uyum oranı (%94,0), Cohen's kappa tablosu ile değerlendirildiğinde güçlü bir uyumu göstermiştir ($K = 0,847$; $p < 0,001$). IFS sensitivite değerleri benign, borderline ve malign vakalarda sırasıyla %99,0; %68,4 ve %84,0 idi. Spesifite oranları benign, borderline ve malign vakalarda sırasıyla %84,1; %99,2 ve %98,7 idi. Benign, borderline ve malign vakalarda prevalans oranları sırasıyla %74,8; %6,9 ve %18,3 idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Adneksiyal kitlelerin teşhisi için IFS ile final patoloji sonuçları arasındaki güçlü uyum, IFS'nin en düşük prevalansa sahip olan borderline vakalar için bile güvenilir olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: frozen section, histolojik teknikler, ovaryan neoplazmlar

ABSTRAC

INTRODUCTION: To evaluate the concordance between the intraoperative frozen section (IFS) and final histopathological results for diagnosing adnexal masses.

METHODS: The data of 274 patients who underwent IFS examination of an adnexal mass were collected retrospectively. The concordance of IFS and final histopathological results for diagnosing adnexal masses was evaluated using the Kappa test, which was calculated by correcting the random fit rate.

RESULTS: The overall agreement rate (94.0%) between the IFS and final pathology results showed strong agreement when evaluated with Cohen's kappa table ($K = 0.847$; $p < 0.001$). The IFS sensitivity values were 99.0%, 68.4%, and 84.0% for benign, borderline, and malignant cases, respectively. Specificity ratios were 84.1%, 99.2%, and 98.7% for benign, borderline, and malignant cases, respectively. Prevalence rates were 74.8%, 6.9%, and 18.3% for benign, borderline, and malignant cases, respectively.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Strong concordance between IFS and final pathology results for diagnosing adnexal masses showed that IFS is reliable even for borderline cases, which have the lowest prevalence.

Keywords: frozen section, histological techniques, ovarian neoplasms

INTRODUCTION

All gynecologic surgeons want to rule out ovarian cancer as the differential diagnosis of adnexal masses because its 5-year survival rate is less than 45% and it is the eighth most common cause of cancer death in women (1). Clinical examinations, ultrasound

examinations, and analyses of tumor markers are used to evaluate adnexal masses, but none is sensitive or specific enough to detect malignancy (2). Intraoperative frozen section (IFS) is a rapid pathological method that can define the histology and character (benign, borderline, malignant) of adnexal masses during surgery. Intraoperative decision-making

during surgical management of adnexal masses, which may vary from mass excision in benign cases to debulking in malignant cases, is usually performed according to the results of the frozen section. To prevent morbidity and mortality due to incomplete surgery or unnecessary extensive surgery, high rates of sensitivity and specificity are necessary and, with the IFS method, expected.

In literature, the role of IFS in the surgical management of adnexal masses has been evaluated, and its positive predictive value (PPV) has been found to vary widely (3,4). PPV is affected by the prevalence (5). For borderline histology specific to epithelial ovarian tumors, which has a lower prevalence than benign and malignant histology, the PPV of IFS is low (6,7). However, because of the low recurrence rates of borderline ovarian tumors, conservative surgery is recommended, especially for patients who wish to preserve fertility (8); therefore, an accurate intraoperative diagnosis of borderline ovarian tumors is important.

This study aimed to evaluate the correlation between the IFS and final pathology results for the histopathological diagnosis of adnexal masses, and to evaluate the Kappa test results, which were corrected according to the random rate and were not prevalence-dependent.

MATERIALS and METHODS

Data were collected retrospectively from patients' medical records at our institution between January 1, 2009 and January 1, 2019; IFS was requested for the evaluation of an adnexal mass during surgery. Before starting our study, approval was obtained from the ethics committee of our institution (#403/2018). The study was performed in accordance with the ethical standards described in an appropriate version of the 1964 Declaration of Helsinki, as revised in 2013. Because of the retrospective design of the study and anonymized data used in the analyses, informed consent was not obtained from the patients.

All frozen section materials were evaluated by pathologists or gynecopathologists working in our clinic to determine the tumor localization, maximum diameter, color, content, heterogeneity, infiltration pattern, and capsule integrity. Depending on the size and heterogeneity of the tumor, one to four sections

were sampled in a cryostat; for the pathological examination, one section at least per cm was obtained from the patients in whom the tumor diameter was ≤ 5 cm, in which every 5 cm increased in mass size would increase one more the number of sections per cm (max four section). All sections were stained with hematoxylin and eosin. After the sections were evaluated, the diagnosis based on IFS was communicated to the surgical team by telephone. According to the frozen section report, appropriate surgical procedures were continued. The final pathologic diagnosis was accepted by a gynecopathologist with at least 5 years of experience. Records for all patients in the benign and malignant groups, which were defined according to IFS and final pathology results, included data for all epithelial, sex cord stromal, and germ cell tumors. The only valid data for the borderline group were those of epithelial tumors.

A comparative analysis was performed after the cases were grouped as "agreement" or "no agreement" according to IFS and final pathology results. Agreement between IFS and final pathology was evaluated by the kappa test. The level of agreement indicated by the kappa value was expressed according to the generally accepted Cohen's kappa table (9) (Table 1).

Additionally, the final pathology results for the benign, borderline, and malignant groups were considered accurate, and the following predictive tests were performed using a 2×2 table (5) (Table 2) and expressed as a percentage

- Sensitivity (true positives / true positives + false negatives)
- Specificity (true negatives / true negatives + false positives)
- Accuracy [(true positives + true negatives) / overall]
- PPV (true positives / true positives + false positives)
- Negative predictive value (true negatives / true negatives + false negatives).

Prevalence [(true positives + false negatives) / overall] values were expressed as a percentage. Age, preoperative cancer antigen 125 (CA-125) levels, mass size, histological type, neoplastic status, and character data were recorded. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-

Wilk's test) to determine whether they were normally distributed. Because data on age, tumor size, and CA-125 levels were not normally distributed, these parameters were compared among the groups (benign, borderline, and malignant) using the Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$). The Mann-Whitney U test was used to determine which groups (benign and malignant) had significant differences. Then, the new p-value was determined by Bonferroni correction (the new p-value for the three [benign, borderline, malignant] groups was determined as follows: $0.05 / 3 = 0.017$) to evaluate significant differences between the benign and malignant groups. Statistical calculations were performed using IBM SPSS Statistics for Windows version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Table 1: Cohen's kappa interpretation values

k-value	Agreement level	Reliable data, %
0 – 0.20	None	0 – 4
0.21 – 0.39	Minimal	4 – 15
0.40 – 0.59	Weak	15 – 35
0.60 – 0.79	Moderate	35 – 63
0.80 – 0.90	Strong	64 – 81
>0.90	Almost perfect	82 – 100

Table 2: 2×2 table

Frozen section	Final pathology		
	Data reviewed: Positive	Data reviewed: Negative	Total
Data reviewed: Positive	TP	FP	TP+FP
Data reviewed: Negative	FN	TN	FN+TN
Total	TP+FN	FP+TN	TP+FP+TN+FN

Abbreviations: FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative; TP, true positive.

RESULTS

This study included 274 patients who underwent surgery and IFS for an adnexal mass at our institution. The overall agreement between the frozen section and final pathology results was 94.2% ($k = 0.847$; $p < 0.001$). When the k-value was evaluated according to Cohen's kappa table, there was strong agreement. The distribution of IFS and final pathology results among benign, borderline, and malignant groups is shown in Table 3.

Table 4 shows the results of the evaluation of the predictability of IFS according to the final pathology results. Of the 16 (5.8%) cases with no agreement between IFS and final pathology, 12 (4.4%) were underdiagnosed and 4 (1.5%) were overdiagnosed.

The mean age of the patients was 52.0 ± 13.9 years (minimum age, 15 years; maximum age, 83 years). There was a statistically significant difference in age among the benign, borderline, and malignant groups according to IFS ($p = 0.009$) and final pathology ($p = 0.001$) results. This significant difference was due to the differences between the benign and malignant groups according to the IFS and final pathology results ($p = 0.002$ and $p < 0.001$, respectively). The mean tumor size was 9.8 ± 5.6 cm. The frozen section results indicated no significant difference in the tumor size of the benign, borderline, and malignant groups ($p = 0.129$). The final pathology results indicated a significant difference in the tumor size of the benign, borderline, and malignant groups ($p =$

0.02). This significant difference was due to the difference between benign and borderline cases ($p = 0.019$). However, when Bonferroni correction was used, the difference was found to be larger than that of the new p-value (0.017); therefore, it was statistically insignificant. The mean CA-125 level was 25.07 ± 24.04 U/mL. The frozen section results indicated no significant relationship between the CA-125 levels and the benign, borderline, and malignant groups ($p = 0.184$). The final pathology results, however, indicated a significant difference between the CA-125 levels and the benign, borderline, and malignant groups ($p = 0.029$). This significant difference seemed to be due to

the differences between the benign and malignant groups ($p = 0.021$). However, when the Bonferroni correction was used, the difference was greater than the new p-value (0.017); therefore, it was statistically insignificant. Age, tumor size, and distribution of CA-125 levels of the groups are shown in Figure 1.

When the agreement status of the IFS and final pathology results was compared for age, tumor size, and CA-125 levels (Table 5), there was a significant relationship only between the CA-125 mean value and compliance status ($p = 0.025$).

Table 3: Distribution of intraoperative frozen section and final pathology results between groups

		Final pathology			Total n (%)
		Benign	Borderline	Malignant	
Intraoperative Frozen	Benign	203	4	7	214 (78.1)
	Borderline	1	13	1	15 (5.5)
	Malignant	1	2	42	45 (16.4)
Total n (%)		205 (74.8)	19 (6.9)	50 (18.3)	274 (100)

Table 4: Predictive tests for intraoperative frozen section

Groups	Predictive tests (%)					Prevalence (%)
	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV	
Benign	99.0	84.1	95.3	94.9	96.7	74.8
Borderline	68.4	99.2	97.1	86.7	97.7	6.9
Malignant	84.0	98.7	96.0	93.3	96.5	18.3

Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Table 5: Age, mass size, and CA-125 values of agreement and no agreement for IFS and final pathology results

	Agreement	No-agreement	p-value
Age*	51.8 (13.7)	55.4 (16.4)	0.108
Mass size* (cm)	9.7 (5.7)	20 (14.4)	0.103
CA-125 value [†] (U/ml)	150.2 (34.9)	208.1 (79.4)	0.025
≤ 35 [‡]	175 (96.7)	6 (3.3)	0.026
> 35 [‡]	62 (88.6)	8 (11.4)	

Abbreviations: CA-125, cancer antigen 125; IFS, intraoperative frozen section.

*Mean (standard deviation).

[†]Mean (standard error mean).

[‡]n, (%).

Table 6: Prevalence, PPV, and general accuracy of IFS in the literature

Study	Cases n	Prevalence %	PPV %	Accuracy %
Arora et al. (14)	292	5.1	86.7	96.2
Morton et al. (15)	277	16.3	66.7	86.6
Hashmi et al. (16)	141	4.3	83.3	98.6
Acikalin et al. (17)	282	10.3	79.3	96.5
Sukumaran et al. (18)	233	11.2	62.2	91.9

Abbreviations: IFS, intraoperative frozen section; PPV, positive predictive value.

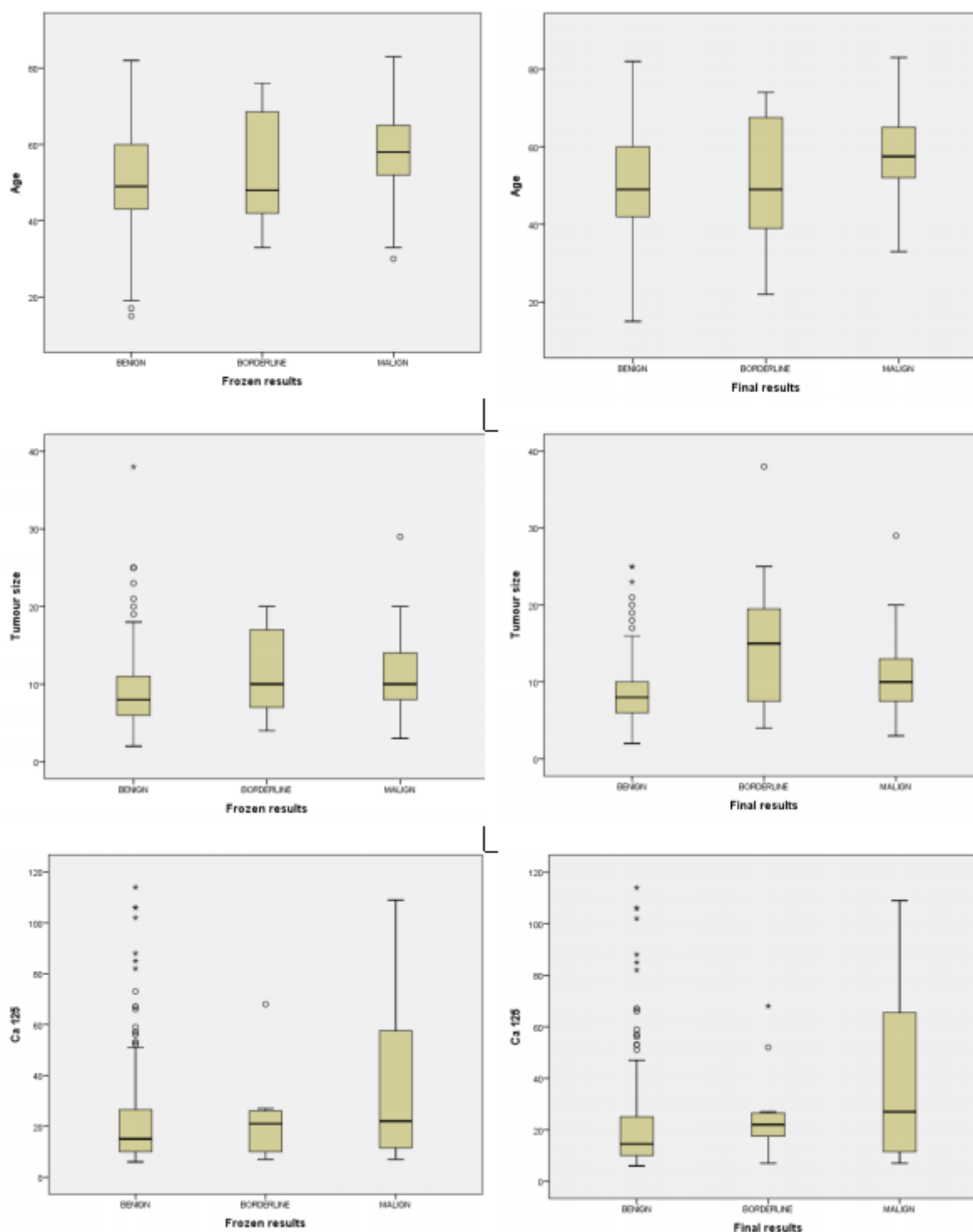


Figure 1: Distribution of age, tumor size, and cancer antigen 125 (CA-125) values among the groups.

DISCUSSION

Our study was the first to analyze the reliability of IFS and the kappa test for adnexal masses. To evaluate the conformity between the two different pathology reports (the IFS and final pathology), the kappa test was used instead of predictive statistical testing methods because it

allows for the performance of calculations after extracting the results of accidental fit, which affect the overall results if not extracted, and is not affected by the prevalence ratio. Our key discovery was that the kappa value of the overall agreement showed a strong correlation according to Cohen's kappa table, despite the

borderline group of patients with lower prevalence, sensitivity, and PPV ratios. Huang et al. performed a study that included a meta-analysis of 13 articles and an analysis of 1577 borderline cases; they found that the sensitivity and PPV ratios (82.5% and 81.1%, respectively) were low (6). However, borderline histology can only be seen in epithelial tumors and only approximately 10% of epithelial tumors are borderline histology (10). Therefore, borderline histology has a lower prevalence rate than benign and malignant histology. This negatively affects the PPV rates of the IFS method for borderline histology.

Some studies reported in the literature have used the kappa test to evaluate the histologic grade and concordance between endometrial biopsy and final pathology results of endometrial cancer (11, 12). Similarly, the power of the endometrial biopsy to determine the histologic grade was evaluated with predictive tests; however, contradictory results were obtained because of the low prevalence of grade 2 and grade 3 histology (13). A literature search also showed that the low prevalence of borderline histology in adnexal masses causes low borderline PPV and low overall concordance rates (Table 6) (14-18). Moreover, to overcome the negative effects of borderline histology on overall concordance, a Cochrane review that compiled 38 studies involving the data of 11,181 patients with ovarian masses attempted to calculate the predictive value of IFS by including borderline cases in the benign or malignant groups (19). We think that the importance of IFS (19), which has 90% accuracy, for managing adnexal masses should be evaluated not only with predictive tests that are used to evaluate a single scan but also with the kappa test in future studies.

The missing diagnosis rates indicated a range between 2.5% and 11.9%, whereas overdiagnosis rates showed a range between 0% and 3.0% (14-18, 20). The rates of missing diagnoses and overdiagnoses in our study were also between these reported ranges. For adnexal masses evaluated with IFS, a missing diagnosis increases the risk of insufficient treatment and raises the risk of morbidity and mortality. An overdiagnosis increases the risk of not being able to perform conservative surgery, especially for premenopausal patients, possibly resulting in mortality or morbidity caused by unnecessary

debulking surgery. Therefore, some studies have published histological (20), clinical (18), and laboratory (CA-125 levels) (21) data to explain disagreements between the IFS and final pathology results. Gultekin et al. (21) found that the diagnostic mismatch in cases in which CA-125 levels appeared to be ≤ 35 U/mL was seen 3.3-times more often than usual. However, we found that CA-125 levels were significantly higher in the no-agreement group. Most of the frozen analyses and all of the final pathological analyses were performed by gynecopathologists who had at least 5 years of experience, which strengthened the results of our study. However, our study was limited because it involved fewer borderline cases than other studies. Nevertheless, we think that we were able to overcome this problem by using a prevalence-independent kappa test as the statistical method. Other limitations of this study were that none of the cases had preoperative CA-125 levels, and there were differences in the expression of terms used by the pathologists who recorded comments in the medical records. In future studies related to this subject, to prevent data loss due to the aforementioned limitations, every gynecology clinic should establish a diagnostic protocol for adnexal masses, and adnexal mass cases should be prepared for surgery according to that established protocol. Additionally, to minimize the differences between pathology reports, a common template should be created with the guidance of pathologists.

In summary, the prevalence differences among benign, borderline, and malignant histology of adnexal masses affect the predictive values of IFS. When the agreement between IFS and final pathology results was evaluated with the kappa test, the strong correlation was determined to be reliable even in borderline histology cases, which had the lowest prevalence and predictive rates.

REFERENCES

1. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 3-14.
2. Dora SK, Dandapat AB, Pande B, Hota JP. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass. *J Ovarian Res* 2017; 10: 55.
3. Kim K, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Clinical impact of under-diagnosis by frozen section

- examination is minimal in borderline ovarian tumors. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 969-73.
4. Bozdag H, Guzin K, Gocmen A, Kabaca S, Usta A, Akdeniz Duran E. The diagnostic value of frozen section for borderline ovarian tumours. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 626-30.
 5. Hayran M. Saglik arastirmalari icin temel istatistik. Ankara: Omega Arastirma; 2nd edition 2018. p. 29.
 6. Huang Z, Li L, Li CC, Ngaujah S, Yao S, Chu R, et al. Diagnostic accuracy of frozen section analysis of borderline ovarian tumors: a meta-analysis with emphasis on misdiagnosis factors. *J Cancer* 2018; 9: 2817-24.
 7. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1897-901.
 8. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015; 51: 620-31.
 9. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med* 2012; 22: 276-82.
 10. Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 41: 49-59.
 11. Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1367-71.
 12. Martinelli F, Ditto A, Bogani K, Signorrelli M, Chiappa V, Lorusso D, et al. Accuracy of pre-operative hysteroscopic guided biopsy for predicting final pathology in uterine malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 1275-9.
 13. Garcia TS, Appel M, Rivero R, Kliemann L, Wender MC. Agreement between preoperative endometrial sampling and surgical specimen findings in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 473-8.
 14. Arora RS, Patel SM, Dave PS, Patel BM, Parikh CD, Poddar P. Role of Intraoperative Frozen Section in the Diagnosis of Ovarian Tumors: Experience at Gujarat Cancer and Research Institute. *Indian J Gynecol Oncol*. 2018;16(4), 63.
 15. Morton R, Anderson L, Carter J, Pather S, Saidi SA. Intraoperative frozen section of ovarian tumors: A 6-year review of performance and potential pitfalls in an Australian tertiary referral center. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 17-21.
 16. Hashmi AA, Naz S, Edhi MM, Faridi N, Hussain SD, Mumtaz S, Khan M. Accuracy of intraoperative frozen section for the evaluation of ovarian neoplasms: an institutional experience. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 91.
 17. Acikalin A, Torun G, Bagir E, Bayram F, Zeren H, Gulec U, et al. Intraoperative frozen section in ovarian neoplasms; a tertiary center experience. *Turk Patoloji Derg* 2014; 30: 184-8.
 18. Sukumaran R, Somanathan T, Mathews A, Kattor J, Sambasivan S, Nair PR. Role of frozen section in intraoperative assessment of ovarian masses: A tertiary oncology center experience. *Indian J Surg Oncol* 2014; 5: 99-103.
 19. Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJ, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD010360.
 20. Subbian A, Devi UK, Bafna UD. Accuracy rate of frozen section studies in ovarian cancers: A regional cancer institute experience. *Indian J Cancer* 2013; 50: 302-5.
 21. Gultekin E, Gultekin OE, Cingillioglu B, Sayhan S, Sanci M, Yildirim Y. The value of frozen section evaluation in the management of borderline ovarian tumors. *J Can Res Ther* 2011; 7: 416-20.

The long-term oncological results of patients under 55-year-old who underwent radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer

Lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uyguladığımız 55 yaş altındaki hastalarımızda uzun dönem onkolojik sonuçlarımız

Süleyman Bulut, Samet Şenel, Yalçın Kızılkıran, Cüneyt Özden, Binhan Kağan Aktaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.01.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 05.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.30316

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Prostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve özellikle ileri yaşlarda görülmektedir. Çalışmamızda 55 yaş altında PK tespit ettiğimiz ve Radikal retropubik prostatektomi (RRP) uyguladığımız hastaların uzun dönem onkolojik sonuçları sunuldu.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ocak 2000 ile Haziran 2017 tarihleri arasında PK tanısı almış ve RRP uygulanmış 346 hasta çalışmaya dahil edildi ve dataları retrospektif olarak incelendi. Hastalar 55 yaş altı (n: 64 (%18.5)) ve 55 yaş üstü (n: 282 (%81.5)) olmak üzere iki gruba ayrıldı. RRP yapılan hastaların gleason skor (GS), pozitif cerrahi sınır (PCS), seminal vezikül invazyonu (SVİ), lenf nodu invazyonu (LNİ), ekstrasapsüler yayılım (EKY) sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamızda ortalama takip süresi 80.1±36.1 ay idi ve takip esnasında hastaların % 22.3'ünde (n: 77) BCR tespit edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de BCR ile ilişkili faktörler; serum PSA düzeyinin >20 ng/ml, EKY, SVİ, PCS ve RRP spesmeninde GS olarak tespit edildi (p<0.05). Yaş grupları arasında (55 yaş altı ve üstü) BCR'siz sağkalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.9).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda literatüre paralel olarak yüksek PSA düzeyi, EKY, SVİ, PCS varlığı ve GS yüksekliği ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur; ancak yaş grupları ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, prostat kanseri, biyokimyasal rekürrens

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer (PK) is the most common type of cancer in men and is seen especially in older ages. In this study we presented the long-term oncological results of patients who are under 55-year-old underwent radical retropubic prostatectomy (RRP).

METHODS: In this study we diagnosed with PK in 346 patients between January 2000 and June 2017 and underwent RRP in our clinic and their datas were analyzed retrospectively. Patients were divided into two groups (under (n: 64 (%18.5)) and over (n: 282 (%81.5)) 55-year-old). The results of gleason score (GS), positive surgical margin (PSM), seminal vesicle invasion (SVI), lymph node invasion (LNI, extracapsular invasion (ECI) were evaluated.

RESULTS: In our study, the mean follow-up was 80.1 ±36.1 months and BCR was detected in %22.3 (n: 77) of patients during follow-up. In multivariate logistic regression analysis, BCR-related factors were; serum PSA level was >20 ng/ml, ECI, SVI, PSM and GS in RRP spesimens (p<0.05). There was no statistically significant difference in BCR-free survival rates between age groups (under 55-year-old and older) (p: 0.9).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In our study statistically significant relationship was found between BCR and presence of high PSA level, ECI, SVI, PSM and GS in parallel with the literature; however there was no statistically significant between age groups and BCR.

Keywords: Cancer, prostate cancer, biochemical recurrence

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK) erkeklerde akciğerden sonra en sık rastlanan ve sıklıkla yaşlı erkeklerde görülme bir hastalıktır(1). Yapılan araştırmalarda Avrupa ve Amerika'da ölümlere yol açan kanser sıralamasında da ikinci sıradadır (2). Genel olarak etiyojide ırk, yaş,

aile öyküsü başlıca suçlanan faktörlerdir (1). Gelişen dünyada yaşam süresi uzadıkça daha çok prostat kanseri teşhisi konulacağı aşikar görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu 60 yaş ve üzeri nüfus 1990'larda %10 iken 2050 yılında %22 oranlarda olacağı beklenmektedir(3). Diğer yandan ise 1970'lerde

50 yaş altında prostat kanser yakalanma oranı %1 iken prostat spesifik antijenin (PSA) kullanıma girmesiyle bu oran %5'lere çıkmıştır(4). Bunun doğal sonucu olarak genç yaşlarda giderek PK tanısının artması ile birlikte tedavi modaliteleri ile ilgili de önemli sorular artmaktadır. Tedavi kararını vermede yaş önemli bir parametredir, ileri yaş düşük risk grubunda aktif izlem ön plandayken, gençlerde benzer senaryoda radikal tedavi daha ön plana çıkmaktadır. PK tedavisinde 70 yaş sınır kabul edilirken beklenen yaşam beklentisi 10 yıl ve üzeri ise küratif tedavi hastaya seçenek olarak sunulmalıdır. Avrupa Üroloji Kılavuzunda retropubik radikal prostatektomi (RRP) yapmak için üst yaş sınırı yoktur(5). Günümüzde gençlerde PK ile ilgili tedavi sonuçları tartışmalıdır. Önceki dönemlerde yapılan çalışmalarda gençlerde PK'nın daha agresif ve daha kötü prognozlu olduğu söyleniyorken son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu gençlerde RRP sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmektedir(6). Biz de bu çalışmamızda 55 yaş ve altında RRP uyguladığımız hastalarımızdaki patolojik bulguları ve onkolojik sonuçlarını yaşlı grupla karşılaştırmak istedik.

HASTALAR ve METOD

Çalışmaya Ocak 2000 ile Haziran 2017 arasında klinik lokalize PK nedeniyle RRP uyguladığımız 346 hasta alındı. Yapılan taramada hastaların 64'ü 55 yaş ve altında idi (%18,5). Kanser tanısı genel olarak PSA yüksekliği nedeniyle alınan biyopsilerle az bir grup hastada da yapılan transüretal prostat rezeksiyonu sonrası insidental konulmuştu. Tanı konulan hastalara RRP dışında tedavi seçenekleri olan aktif izlem, radyoterapi anlatıldı ve tedavi seçimi komorbiditeler, tümör karakteristiği ve hasta tercihi bırakıldı. Klinik özellikler olarak PSA, klinik evre (akciğer grafisi, şüphe varsa tomografi ve kemik taraması), rektal tuşe, biyopsi patoloji özellikleri incelendi. RRP yapılan hastalarda çıkarılan spesimende gleason skor (GS) dışında pozitif cerrahi sınır (PCS), seminal vezikül invazyonu (SVİ), lenf nodu invazyonu (LNİ), ekstrapapsüler yayılım (EKY) sonuçları değerlendirildi. Biyopsi ve cerrahi spesimende patolojik incelemede 2002 TNM sistemi kullanılmıştır. Tedavi sonrası takip ilk yıl 3 ayda bir, sonraki 5 yıl altı ayda bir ve sonrasında yılda bir yapıldı. BCR olarak RRP sonrası en az 4

hafta geçtikten sonra arka arkaya iki kere bakılan PSA değerinin 0,2 ng/mL veya üzerinde olması kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik ve biyopsi parametreleri Tablo 1'de gösterildi. Hastaların %18.5'inin (n=64) yaşı ≤55 idi ve %81.5'inde (n=282) ise yaşı >55 idi. Yaş grupları arasında PCS, SVİ, LNİ, biyokimyasal relaps (BCR) oranları ve serum PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Parametreler	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	62.4±6.5
PSA (ng/ml)	10.9±7.2
Prostat volümü	46.3±21.5
Biopsi GS	5.7±1.4
RRP spesimeninde GS	6.2±1.3

Evre, PCS, LNİ	n (%)
Klinik Evre	
kT1a	12 (3.5)
kT1b	28 (8.1)
kT1c	145 (41.9)
kT2a	87 (25.1)
kT2b	53 (15.3)
kT2c	21 (6.1)
Patolojik Evre	2 (0.6)
pT0	92 (26.6)
pT2a	88 (25.4)
pT2b	49 (14.2)
pT2c	71 (20.5)
pT3a	44 (12.7)
pT3b+T4	
PCS	60 (17.3)
LNİ	16 (4.6)

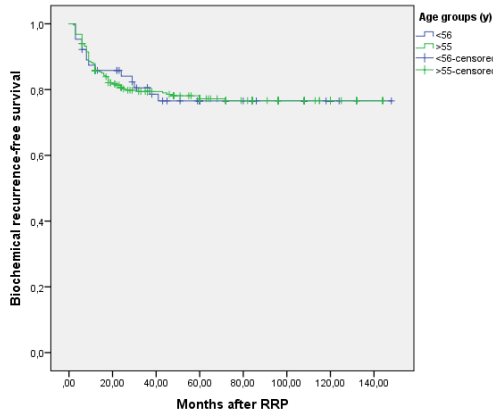
PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi,

GS: Gleason skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvazyonu

Tablo 2: Yaş gruplarında kötü patolojik özellik ve biyokimyasal relaps oranları

	≤ 55 Yıl (n=64)	>55 Yıl (n=282)	
	n (%)	n (%)	p
EKY	15 (23.4)	78 (27.7)	0.5
SVİ	5 (7.8)	35 (12.4)	0.4
PCS	8 (12.5)	52 (18.4)	0.4
LNİ	3 (4.7)	13 (4.6)	0.5
RRP Spesmeninde GS			
≤3+4	51 (79.4)	214 (76.2)	0.6
≥4+3	13 (20.3)	67 (23.8)	0.6
BCR	14 (21.9)	63 (22.3)	0.5

*Ki-kare testi, PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi, EKY: Ekstra Kapsüler Yayılım, GS:Gleason skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvasyonu, BCR: Biyokimyasal Relaps



Şekil 1: Yaşa göre biyokimyasal rekürrensizsağkalım eğrileri

Çalışmamızda ortalama takip süresi 80.1 ± 36.1 ay idi ve takip esnasında hastaların % 22.3'ünde ($n=77$) BCR tespit edildi. Tüm hastalar için ortalama biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım süresi 117.3 ± 3.1 ay, 3 ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranı sırasıyla %91 ve %85.1 idi. Yaş grupları arasında biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.9$, Kaplan Meier metot, Şekil-1). Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde BCR ile ilişkili faktörler incelendiğinde serum PSA düzeyi, ekstra kapsüler yayılım (EKY), SVİ, PCS, LNİ ve RRP spesmeninde GS anlamlı olarak ilişkili bulundu. Hasta yaşı ise BCR ile ilişkili bulunmadı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de BCR ile ilişkili faktörler; serum PSA düzeyinin >20 ng/ml, EKY, SVİ, PCS ve RRP spesmeninde GS olarak tespit edildi. Hasta yaşı, serum PSA <20 olması ve LNİ içeren faktörler BCR ile ilişkili değildi (Tablo 3).

Tablo 3: BCR ile ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	RR (CI 95%)	p	RR (CI 95%)	p
Hasta yaşı (yıl)				
≤55	1		1	
>55	1.0 (0.6-1.8)	0.9	0.7 (0.4-1.4)	0.4
PSA (ng/ml)				
<10	1	0.0001	1	
10-20	2.2 (1.3-3.6)	0.003	1.7 (1.0-2.9)	0.05
>20	3.7 (2.1-6.7)	0.0001	2.2 (1.1-4.1)	0.01
EKY	4.2 (2.7-6.6)	0.0001	2.5 (1.5-4.0)	0.0001
SVİ	7.2 (4.6-11.5)	0.0001	2.2 (1.2-4.1)	0.01
PCS	7.9 (5.1-12.5)	0.0001	2.5 (1.4-4.6)	0.003
LNİ	6.8 (3.6-12.9)	0.0001	1.7 (0.8-3.6)	0.1
RRP Spesmeninde GS				
≤3+4	1		1	
≥4+3	4.4 (2.8-6.8)	0.0001	1.9 (1.2-3.2)	0.009

PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi, GS: Gleason

skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvasyonu, BCR: Biyokimyasal Relaps

TARTIŞMA

Kanser hastalarında prognostik faktörlere bakıldığında yaş önemli bir parametredir ayrıca ürolojik açıdan da yaş ile birlikte PK insidansı da artmaktadır (7). Bu sebeple daha da önemli hale gelmektedir. Aynı zamanda giderek toplumlarda yaş ortalamasının artmasından dolayı doğal olarak her geçen yıllarda görülme sıklığı da artmaktadır. Buna ek olarak geçmiş yıllarda daha çok ileri evre veya metastatik PK tanısı konuluyorken, PSA'nın da yaygın kullanılması sonucu özellikle T1c prostat kanser sıklığı artmıştır (8). Buna karşılık 70 yaş ve üzerindeki erkeklerde PK tespit edilenlerde hastalığın daha az invaziv ve erken evrede olması sebebiyle gereksiz aşırı tanıya sebep veriliyor endişesi içeren çalışmalarda vardır (9,10). Fakat şu da unutulmamalıdır ki sağlıklı yaşlı erkekler bu hastalıkta kür şansını kaybetmemelidirler bu yüzden şüphelenilen

durumlarda mutlaka inceleme yapılması gerekmektedir. Burada önemli olan hastanın kronolojik yaşı değil sağlık durumu ve komorbiditeleridir. Bir hastadaki kanser tespit edildiğinde yaş malignitenin ana lokalizasyonuna göre en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Önceki çalışmalarda genç yaşlarda prostat kanseri olan hastalarda tümörün daha agresif ve kötü prognozlu olduğu belirtiliyorken günümüzdeki çalışmalarda bunun tam tersi tespitlere rastlanmaktadır. Huang ve ark.nın karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada 50 yaş ve altındakilerle 50 yaş üstü grup arasında tümör derecesi, evresi, PSA değerleri, genel sağkalım ve BCR arasında benzer sonuçlar bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda da RRP yapılan ≤55 ve >55 üstü hastalar arasında PCS, SVİ, LNİ, biyokimyasal relaps (BCR) oranları ve serum PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Fakat bu bulgulara zıt olarak Çin'de yapılmış bir çalışmada Xu ve ark.ları 55 yaş altı PK'lı hastalarda daha ileri evre ve daha kötü patoloji bulgular raporlamışlardır (12). Mun Su Chung ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada da prostat biyopsi patolojisinde GS genç yaş grubunda daha düşükken RR spesmeninde her iki yaş grubunda da benzer çıkmıştır (13). BCR süresi bakımından Becker ve ark.ları < 50 yaş, 5 ve 10 yıllık süreleri sırasıyla %80.7 ve %63.0 bulmuşlar ve bu değerler yaşlı gruba göre anlamlı çıkmış (14). Aynı şekilde Freedland ve ark.ları da 6 yıllık BCR süresini <50 yaş grubunda daha anlamlı bulmuşlardır (15). Bizim ise tüm hastalarımız için ortalama biyokimyasal rekürrensizsağkalım süresi 117,3±3.1 ay, 3 ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranı sırasıyla %91 ve %85.1 idi ama yaş grupları arasında biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Milanos ve ark.larının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla aynı sonucu bulmuşlardır (16). Çalışmamızda BCR ile ilişkili faktörler incelendiğinde ise serum PSA düzeyi (>20 ng/ml), ekstra kapsüler yayılım (EKY), SVİ, PCS, LNİ ve RRP spesmeninde GS istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızın kısıtlılığı eleştirebileceğimiz bir konu total hasta sayımız 346 iken düşük yaş

grubumuzun 64 kişi (%18,5) olmasıdır fakat diğer çalışmaları da taradığımızda örneğin Avustralya çalışmasında bu oran %2,6 idi ayrıca %3,3 ve %10,8 olan çalışmalar da vardır (14,17,18). Tabi bunda etkenlerden en büyüğü PK'nın daha çok ileri yaşta görülmesidir. Günümüzde Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) sırasıyla 54 ve 50 yaş üstünde rutin PSA bakılmasını önermektedirler (19,20). Daha düşük yaşlar için PSA bakılması önerilmemektedir fakat ailede PK öyküsü olanlarda veya Afrika-Amerikalılarda bu yaş altında da PSA bakılabileceği söylenmektedir.

SONUÇ

Genç erkeklerde PSA rutin olarak bakılması önerilmese de özellikle aile hikayesi olan kişilerde bakılmalıdır. Çalışmamızda literatüre paralel olarak yüksek PSA düzeyi, EKY, SVİ, PCS ve GS ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Yaş grupları arasında fark çıkmamasının sebebi hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Bu sebeple genç yaş grubunda olup PK tanısı almış hastalarda yapılan daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

REFERANSLAR

1. Knudsen BS, Vasioukhin V. Mechanisms of prostate cancer initiation and progression. *Adv Cancer Res.* 2010; 109: 1-50
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics.* CA Cancer J Clin 2009;59(4):225-49
3. Cheung FM. Ageing population and gender issues. In: Yeung YM, ed. *New challenges for development and modernization: Hong Kong and the Asia-Pacific region in the new millennium.* Hong Kong: Chinese University Press; 2002; 207-23
4. Li J, German R, King J et al. Recent trends in prostate cancer testing and incidence among men under age of 50. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36: 122-7
5. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. *European Association of Urology EAU guidelines on prostate cancer.* Eur Urol. 2005;48(4):546-51.
6. Khan MA, Han M, Partin AW, et al. Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology.* 2003; 62: 86-92
7. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med.* 1993; 118:793-803
8. Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, et al. *Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: Common ground for therapeutic trials and TNM subgroups.* JUrol. 1998; 159: 2009-12
9. Ciatto S, Zappa M, Villers A, et al. *Contamination by opportunistic screening in the European randomized study of prostate cancer screening.* BJU international. 2003; 92: 97-100.
10. deKoning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, et al. *Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial.* Int J Cancer. 2002; 97: 237-44
11. Huang TH, Kuo JY, Huang YH, et al. *Prostate cancer in young adults-seventeen-year clinical experience of a single center.* J Chin Med Assoc. 2017;80(1):39-43
12. Xu Y, Yang X, Si T, et al. *Clinicopathological and prognostic factors in 106 prostate cancer patients aged ≤55 years: a single-center study in China.* Med Sci Monit. 2016;22:3935-42
13. Chung MS, Shim M, Cho JS, et al. *Pathological Characteristics of Prostate Cancer in Men Aged < 50 Years Treated with Radical Prostatectomy: a Multi-*

- Centre Study in Korea. J Korean Med Sci. 2019;18:34(10):e78
14. Becker A, Tennstedt P, Hansen J et al. Functional and oncological outcomes of patients aged <50 years treated with radical prostatectomy for localised prostate cancer in a European population. BJU International. 2014;114(1):38–45
 15. Freedland SJ, Presti JC, Kane CJ, et al. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? Urology. 2004;63(3):518–522
 16. Milonas D, Venclovas Z, Gudaviciene I, et al. Long-Term Oncological Outcomes for Young Men Undergoing Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. BioMed Research International. 2017
 17. Kinnear NJ, Kichenadasse G, Plagakis S, et al. Prostate cancer in men aged less than 50 years at diagnosis. World J Urol. 2016;34(11):1533-9
 18. Samadi DB, Seibrow D, Hobbs AR, et al. Clinicopathological, functional, and immediate oncologic outcome assessment in men aged ≤50 years with prostate cancer after robotic prostatectomy. Urol Oncol. 2017;35(1):30.e17-24
 19. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol 2013;190(2):419-26
 20. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2017;71(4):618-29

The Results of Single Bone Forearm Procedure for Malignant Proximal Radius Tumors

Malign Proksimal Radius Tümörlerinde Single Bone Forearm Prosedürü Sonuçları

Abdullah Merter, Mustafa Onur KARACA, Kerem Başarır, Yusuf Yıldız

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Acta Oncol Tur.. 2020; 53(2): 225-230 | DOI: [10.5505/aot.2020.32032](https://doi.org/10.5505/aot.2020.32032)

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Proksimal radius tümörlerinin rezeksiyonu sonrasında, birçok rekonstrüksiyon tekniği tanımlanmış olmasına rağmen, hangi tekniğin en uygun olduğu konusu hala tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı geniş yumuşak doku ve kas tutulumu olan olgularda single bone forearm tekniğinin sonuçlarının araştırılmasıdır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2008-2014 yılları arasında 9 hastaya en bloc proksimal radius rezeksiyonu ve sonrasında single bone forearm prosedürü uygulandı. Ortalama takip süresi 49.1 ay(46-52)dı. Hastalarda VAS(Visual Analog Scale), Quality of Life (SF-30) skoru, modified musculoskeletal tumor society (MSTS) skoru ve diğer üst ekstremitesiyle kıyaslanmak üzere eklem hareket açıklığı(ROM) ve kavrama güçleri karşılaştırıldı. Ayrıca kaynama zamanı, ek cerrahi operasyonlara ihtiyaç ve nüks açısından da değerlendirildi.

BULGULAR: 6.aydaki ortalama eklem hareketleri açısından, 70°(60°-75°) el bileği ekstansiyonu, 90° (70°-95°) el bileği fleksiyonu, 25° (15°-35°) radial deviasyonu, 25° (15°-29°) ulnar deviasyonu ve 0° supinasyon ve pronasyon olarak ölçüldü. VAS ve SF-30 skorlarında iyileşme sağlanmış olup, ortalama modifiye MSTS skoru % 72,77(63-82) olarak ölçüldü. Akciğer metastazından ötürü bir hasta öldü. Rekürrens gözlenmedi. Neoadjuvan radyoterapi almış 3 hasta pseudoartroz sebebiyle yeniden opere edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Single bone forearm tekniği, geniş yumuşak doku tutulumu olan proksimal radius tümörlerinin rezeksiyonu sonrasında rekonstrüksiyon tekniği olarak alternatif ve akılda tutulması gereken bir tekniktir.

Anahtar Kelimeler: Single-bone forearm procedure, Proximal radius kemik tümörleri, Proksimal radius rekonstrüksiyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite several surgical techniques introduced for the treatment of malignant tumors of proximal radius, the most appropriate treatment remains to be undiscovered. The aim of the study is to analyze the results of patients who underwent proximal radius resection and reconstruction with the single bone forearm procedure in malignant tumors involving the proximal radius with large muscle and soft tissue.

METHODS: Between 2008 and 2014, 9 patients with malignant tumors involving the proximal radius were treated by en bloc resection and reconstruction with the single bone forearm procedure. Patients were followed for 49.1(46-52) months. VAS (Visual Analog Scale), Quality of Life (SF-30), modified musculoskeletal tumor society (MSTS) scoring system, range of motion (ROM) and grip strength compared to contralateral side were measured. Also, time of union, need for further operations and recurrence of the tumor were evaluated.

RESULTS: The mean ranges of the ROM of extremity at the follow up of sixth month was 70°(60°-75°), wrist extension, 90° (70°-95°) palmar flexion, 25° (15°-35°) radial deviation, 25° (15°-29°) ulnar deviation, 0° supination, and 0° pronation. VAS and SF-30 were improved dramatically. The mean modified MSTS score was 72.77(63-82)%. Death from lung metastasis occurred in one patient. Recurrence did not occur. Three patients who had been given neoadjuvant radiotherapy underwent pseudoarthrosis surgery.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Single bone forearm technique after proximal radius resection is a good alternative procedure in proximal radius malignant tumors with advanced soft tissue involvement.

Keywords: Single-bone forearm procedure, Proximal radius bone tumours, surgical techniques for proximal radius resection

INTRODUCTION

Radius was only involved in 3.7 % (benign 3.4 %, malignant 0.3 %) in all musculoskeletal tumors (1,2). Ozturk et al also reported that 1.2% of bone metastases and 1.8% of all bone tumors were located in the radius (3). Primary bone tumors of the proximal radius are even rarer.

The proximal radius is a major stabilizer for resisting valgus, rotatory, and axial forces of the elbow. The proximal radioulnar articulation also plays an important role in the rotation. In addition, 60 % of the upper limb load is transferred through the radiocapitellar joint (4,5). Injury of the proximal radius may adversely affect the forearm function. Therefore, a new pathway to carry the load must be reconstructed, which is necessary after proximal radius resection.

Multiple techniques have been used to reconstruct the proximal radius due to tumoral lesions, including free vascularized fibular bone graft (6), bipolar type floating radial head prosthesis (7), and vascularized iliac crest graft (8). However, all of these techniques are suitable for proximal radius tumors moderate or mild destruction limited only to the bone or limited soft tissue involvement. If the malignant lesion in the proximal radius is advanced and has spread into the surrounding tissues (extensor, pronator and supinator muscles and posterior interosseous nerve involvement), a single bone forearm technique may be preferred as a salvage, instead of rotation preserving surgical interventions.

In this retrospective study, the long term results of (9) patients with malignant tumors involving the proximal radius with large soft tissue involvement who underwent proximal

radius resection and reconstruction with the single bone forearm procedure were reported with at least 2 year follow up. A long follow-up study of this procedure for malignant lesions of proximal radius has not yet been described in literature.

MATERIAL METHOD

A total of 9 patients were collected from January 2008 to August 2016 for the study. All of them were initially assessed at a multidisciplinary oncoteam committee, evaluating the history, radiographs and the results of biopsies.

The inclusion criteria for this procedure was malignant tumor with large soft tissue involvement in the proximal radius with a longitudinal axis of more than 10 cm and a axial diameter of more than 5 cm and no previous surgery.

The patients were examined clinically and radiologically by the same surgeon every 3 months until the second year. After the second year, a follow up of every 6 months were performed. The range of motion (ROM) of upper extremity, SF-30 score, Musculoskeletal Tumor Society score (MSTS) (9) and the Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand score (DASH) (10) were performed to evaluate the function of the forearm at last follow up.

The written informed consent was obtained from the patients, and the study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee.

Surgical Technique

A wide resection was done at least one centimeter away from the distal border of the tumor using volar Henry approach. After dissection and resection of wide soft tissue component of the tumor, ulnar osteotomy was made at the same level and proximal ulna was

fixed to the remnant radial shaft with a 3.5 mm locking compression plate (LCP) while the forearm was in the neutral position. Distal radioulnar joint was fixed with a 3.5 mm nonlocking cortical screw to prevent subluxation when it is necessary. Necessary tendon transfers for finger and wrist extension was performed using the tendons that not involved by the tumour at the proximally, if posterior interosseous nerve involvement existed. A long arm plaster cast was used to keep the elbow immobilized for about 3 weeks. The patient began functional training when the plaster cast was removed.

RESULTS

Of the 9 patients analyzed, there were 6 males and 3 females with 4 dominant sided involvement of the proximal radius. The mean age of patients included in the analysis was 38.1 years (25-45 years). The mean follow-up period was 49.1 (range, 46–52) months.

Characteristics of the patients at the latest follow-up are presented in Table 1. There was no local recurrence. One patient who had been diagnosed to have pulmonary metastasis at the preoperative examination died of disease at 54 months. Radiological union was achieved in six patients after a mean of 8 (range, 6–10) weeks (Figure 1). The other three patients who had been given neoadjuvant radiotherapy had pseudoarthrosis six months after surgery. Two of them were performed iliac bone grafting and implant revision, the other one was performed vascularized fibula grafting (Figure 2) and radiological union was achieved in all cases at the final follow-up.



Figure 1: Patient No 4. 36 y F. Malign giant cell tumour (13,5*8*8 cm) with pulmonary metastases. **a)** Axial T1 MRI view **b)** Sagittal STIR MRI view **c)** Coronal T2 view **d)** Preoperative X-ray AP view **e)** Preoperative X-ray Lateral view **f)** Postoperative first week X-ray AP view **g)** Postoperative first week X-ray Lateral view **h)** Postoperative 8. week X-ray Lateral view



Figure 2: Patient No 1. 45 Y M. Ewing Sarcoma (12*7*7). **a)** Preoperative x-ray view. **b)** Preoperative sagittal and axial T1 MRI showed large soft tissue involvement **c)** X-ray view demonstrated atrophic pseudoarthrosis 8 months after surgery **d)** Complete union was achieved with vascularized fibular bone graft after 6 months.

Table 1 The characteristics of patients

Patient No	Age	G	Dominant hand	Histopathological diagnosis	Metastases at the time of diagnosis	Neoadjuvant chemotherapy	Neoadjuvant radiotherapy	Tumour size(cm)	Resection length(cm)	PIN involment	Tendon transfer surgery	Surgery time (minute)
1	45	M	+	Ewing sarcoma	-	+	+	12*7*7	13	+	+	150
2	42	F	-	Sinovial sarcoma	-	+	+	10*5*5	11	+	+	160
3	25	M	-	Ewing sarcoma	-	+	+	11*6*5	12	+	+	150
4	36	F	-	Malign Giant Cell Tumour	Lung	-	-	13,5*8*8	14	-	-	160
5	42	F	-	Sinovial sarcoma	-	+	+	10*5*5	10	-	-	140
6	41	M	+	Ewing sarcoma	-	+	+	10*6*5	11	+	+	150
7	39	M	+	Sinovial sarcoma	-	+	+	12*5*5	13	+	+	140
8	44	M	-	Ewing sarcoma	Lung	+	+	11*4*4	12	+	+	140
9	29	M	+	Osteosarcoma	-	+	-	10*5*4	11	+	+	150

G Gender, F Female, M Male, PIN Posterior interosseous nerve

Table 2 Clinical results of patients

Patient No	Length of hospital stay(day)	Adjuvant chemotherapy	Adjuvant radiotherapy	Follow Up time(months)	Pre/PO VAS score	Pre/PO SF-30 Score	PO MSTS Score	PO DASH Score	Recurrence	Pseudoarthrosis
1	7	+	+	48	6/2	42.5/70.2	63	34.2	-	-
2	5	+	+	52	7/2	44/75.2	75	33.5	-	+
3	6	+	+	46	5/1	43.2/72.1	82	35.0	-	+
4	6	+	-	48	6/3	39.1/68.4	66	30.1	-	-
5	6	+	+	50	8/2	38.2/69	75	29.4	-	-
6	5	+	+	48	8/2	41/72	71	18.4	-	-
7	5	+	+	50	7/3	40.5/66.4	78	10.5	-	+
8	5	+	+	52	8/1	41.3/68.4	76	12.6	-	-
9	7	+	-	48	7/1	41.5/69	69	30.4	-	-

Pre/PO Preoperative/ Postoperative 2nd year, VAS Visual Analog Scale, SF-30 Short Form 30 (The quality of life scoring system), MSTS Musculoskeletal Tumor Society, DASH Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand

The mean active range of motion in the wrist at the sixth month follow up was 70° dorsiflexion, 90° palmar flexion, 25° radial deviations, 25° ulnar deviations and in the forearm, 0° supination, and 0° pronation. Compared with the contralateral wrists, the operated wrists regained 80% of the function except for the loss of pronation and supination, with satisfactory grip strength, and normal finger and thumb movements and hand sensation. The mean 2nd year Visual Analog Scale(VAS) score was 1.88(range, 1-3), SF 30 score was 70.07(range, 66,4-75.2), MSTS score was 72.77 (range, 63-82), DASH score was 26.01 (range, 10.5-35.0) (Table 2).

DISCUSSION

The treatment of malignant and aggressive forearm tumors is complex and challenging for the surgeon. The primary goal is to achieve complete resection of the tumor without increasing the risk of local recurrence and the secondary goal is to

preserve or reconstruct hand and upper limb function as possible. Nowadays, with the advances of chemotherapy, radiotherapy and surgical techniques, limb-sparing procedures are the preferred options in the treatment of musculoskeletal tumors.

After intra-articular resection of the proximal radius, reconstruction is required to avoid from instability of the elbow and secondary problems at the wrist (11). It can be reconstructed with various techniques, including vascularized/non-vascularized fibular grafts(6), osteoarticular allografts(12), allograft-prosthesis composites(13), endoprosthesis(14) and single-bone forearm reconstruction(15-17)

Biologic reconstruction using size-matched osteoarticular allograft is not straightforward and has been reported to produce unsatisfactory results (12). Vascularized fibular grafts appear to be effective at restoring bone stock, but reports of successful humeroradial joint reconstruction are scarce. It has also been pointed out in

literature that vascularized fibular grafts functionally preserve the desired forearm rotation movements after reconstruction of the tendon insertions attached to the radius and interosseous membrane with tumor resection (18). On the other hand, allograft prosthesis composites have been reported to produce excellent results for up to 4 years (13).

In our 9 cases, we had to have at least 10*5 cm in size resection as mentioned before; a single bone forearm technique was performed because all of the forearm rotation group muscles (except for the pronator quadratus muscle) and most of the interosseous membrane were excised and forearm rotation could not be achieved because of the advanced soft tissue involvement in these patients. This technique has advantage because of the shorter duration of surgery compared to vascular fibular technique, no need for microsurgical experience, the short hospitalization period and the need for the patient to begin adjuvant treatment soon. It is known that long segment allograft reconstructions in the bones that do not carry incur in a longer period in terms of the union time (19). In the reconstructed endoprosthesis after resection, single bone forearm technique makes more sense because prosthesis survival is low and probability of infection is high. Also clinically, when the MSTS and DASH scores are examined together, we can say that the results of the single bone forearm technique are acceptable.

A review of literature revealed that no series had been performed with the number of patients as in this study and the follow-up times were not as long. Pseudoarthrosis developed 33% in our series. However, we view this rate as high due to the neoadjuvant and adjuvant radiotherapy. After the completion of adjuvant therapies, pseudoarthrosis surgery with iliac wing grafting and vascularized fibular graft was performed in these three patients. The disadvantage of this technique over other techniques is that the forearm rotation can

not be maintained. The point that we want to emphasize is that the rotation tried to be provided other by techniques such as vascularized fibular graft or endoprosthesis reconstruction is below the expectation of the patient in case of wide resection of the pronator supinator muscle groups. Therefore, it is necessary to keep in mind the single bone forearm technique after resection as a very good alternative procedure in huge proximal radius malign tumors.

The low incidence of malignant tumors in radius bone is one of the limitations of this study. Secondly, a prospective study to compare this procedure with other techniques will show more reliable results.

CONCLUSION

Proximal radius tumors are very rare and reconstruction after resection is the key point in terms of quality of life. This procedure is an acceptable alternative method in contrast to rotation preserving techniques in terms of better clinical results, shorter operation time and hospitalization for large proximal radius malign tumors.

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Acknowledgments: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Bergovec M, Kubat O, Smerdelj M, Seiwerth S, Bonevski A, Orlic D. Epidemiology of musculoskeletal tumors in a national referral orthopedic department. A study of 3482 cases. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(3):298-302. doi:10.1016/j.canep.2015.01.015
2. Picci P. Epidemiology. In: *Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions*. Cham: Springer International Publishing; 2014:3-8. doi:10.1007/978-3-319-01748-8-1
3. 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(3):189-194 doi:10.1016/j.aott.2019.03.008

4. Shepard MF, Markolf KL, Dunbar AM. Effects of radial head excision and distal radial shortening on load-sharing in cadaver forearms. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83A(1):92-100.
5. Li SL, Lu Y, Wang MY. Is cross-screw fixation superior to plate for radial neck fractures? *Bone Joint J.* 2015;97B(6):830-835. doi:10.1302/0301-620X.97B6.34868
6. Nonnenmacher J, Bahm J, Laforest P, Kempf I. Aneurysmal cyst of the proximal radius: resection and free vascularized fibular bone graft. *Microsurgery.* 1993;14(4):280-284.
7. Sakayama K, Sugawara Y, Kidani T, Miyawaki J, Yamamoto H. Bipolar-type floating radial head prosthesis for the treatment of giant cell tumor of the proximal radius: A case report. *J Shoulder Elb Surg.* 2006;15(5):9-12. doi:10.1016/j.jse.2005.06.001
8. Leung PC, Hung LK. Bone reconstruction after giant-cell tumor resection at the proximal end of the humerus with vascularized iliac crest graft. A report of three cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(247):101-105.
9. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(286):241-246.
10. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). *Am J Ind Med.* 1996;29(6):602-608. <http://0.133.224.88>.
11. Li Y-A, Chang M-C, Chen T-S. Extreme comminuted fracture of the radial head fixed with multiple Kirschner wires: case report. *J Trauma.* 2009;67(4):E124-8. doi:10.1097/TA.0b013e318047e03e
12. Karlstad R, Morrey BF, Cooney WP. Failure of freshfrozen radial head allografts in the treatment of EssexLopresti injury. A report of four cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(8):1828-1833. doi:10.2106/JBJS.D.02351
13. Crawford EA, Brooks JSJ, Ogilvie CM. Osteosarcoma of the proximal part of the radius in Mazabraud syndrome. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(4):955-960. doi:10.2106/JBJS.H.00212
14. Sakayama K, Sugawara Y, Kidani T, Miyawaki J, Yamamoto H. Bipolar-type floating radial head prosthesis for the treatment of giant cell tumor of the proximal radius: A case report. *J Shoulder Elb Surg.* 2006;15(5):e9-e12. doi:10.1016/j.jse.2005.06.001
15. Castle ME. One-bone forearm. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56(6):1223-1227.
16. Haddad RJ, Drez D. Salvage procedures for defects in the forearm bones. *Clin Orthop Relat Res.* 1974;(104):183190.
17. Murray RA. The one-bone forearm: a reconstructive procedure. *J Bone Joint Surg Am.* 1955;37-A(2):366-370.
18. Sato R, Hamada Y, Hibino N, et al. Restoration of the Active Forearm Rotation Using Vascularized Free Fibular Graft and Radial Head Arthroplasty for a Wide Defect of the Proximal Radius. *J Hand Surg (Asian-Pacific Vol.* 2017;22(04):531-534. doi:10.1142/0218810417720406
19. Saini R, Bali K, Bachhal V, Mootha AK, Dhillon MS, Gill SS. En bloc excision and autogenous fibular reconstruction for aggressive giant cell tumor of distal radius : a report of 12 cases and review of literature. *J Orthop Surg Res.* 2011;6(1):14. doi:10.1186/1749-799X-6-14

Clinical And Pathological Characteristics Of pT0 Patients After Robot Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy

Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi Sonrası pT0 Hastaların Klinik Ve Patolojik Karakteristikleri

Bahri Gök, Erdem Koç

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi:10.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.36036

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) ve genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta serimizde patoloji spesmeninde pT0 hastaların oranı ile bu hastaların patolojik ve klinik özelliklerini belirlemek.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2009-2019 tarihleri arasında tek merkezde RYLRP ve bilateral genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan toplam 1950 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.. RYLRP sonrası spesmenler patolojik olarak incelendi ve pT0 olanlar kaydedildi. pT0 olan hastaların yaşı, preoperatif serum PSA düzeyi, klinik evresi, prostat biyopsi sonuçları (Gleason derecesi, biyopsi sayısı, toplam kor ve pozitif kor sayısı, tümör uzunluğu ve kordaki yüzdesi), patolojik spesmendeki prostat ağırlığı ve diğer patoloji verileri kaydedildi. Postoperatif takiplerde PSA düzeyinin iki kez 0.2 ng/ ml üzerine ölçülmesi biyokimyasal rekürrens olarak kabul edildi.

BULGULAR: RYLRP yapılan 1950 hastanın 16'sı pT0 olarak raporlandı. Ortalama PSA değeri 9.3 ± 1.06 ng/ml (0.25-34.6) idi. RYLRP sonrası pT0 patolojisi sahip 10 hastanın neoadjuvan hormon tedavisi (NHT) ve 1 hastanın TUR-P öyküsü vardı. 5 hastada NHT veya TUR-P öyküsü yoktu ve biyopside düşük riskli prostat kanseri nedeniyle yapılan RYLRP' de pT0 olarak raporlandı. Ortalama prostat ağırlığı 60.3 ± 30.8 gr (26-154) idi. Ortalama takip süresi 18.64 ± 4.66 (12-80) ay idi. 1 hastada PSA rekürrensi gözlemlendi ve radyoterapi aldı. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** Hem açık hem de robotik radikal prostatektomi sonrası pT0 nadir görülmektedir. Cerrahi öncesi tedavi alan küçük bir hasta grubunda takipler rekürrens ve sistemik progresyon açısından dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Robotik cerrahi, patolojik T0 evre

ABSTRACT

INTRODUCTION: To determine the pathological and clinical characteristics of these patients with pT0 ratio in the pathology specimen of patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection.

METHODS: The data of 1950 patients who underwent robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy and bilateral dilated pelvic lymph node dissection in a single center between 2009-2019 were analyzed retrospectively. Patients' age, preoperative serum PSA, clinical stage, prostate biopsy results (Gleason grade, biopsy number, total core and positive core number, tumor length and percentage in core), weight of pathological specimen and other pathology data were recorded. Increasing PSA level above 0.2 ng / ml in postoperative follow-up was accepted as biochemical recurrence.

RESULTS: 16 of the 1950 patients who underwent robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy were reported as pT0. The mean PSA value was 9.3 ± 1.06 ng / ml (0.25-34.6). Ten patients with pT0 pathology after RYLRP had neoadjuvant hormone therapy (NHT) and 1 patient had a history of TUR-P. Five patients had no history of NHT or TUR-P and were reported as pT0 in RYLRP due to low-risk prostate cancer in biopsy. The average prostate weight was 60.3 ± 30.8 g (26-154). The mean follow-up was 18.64 ± 4.66 (12-80 months). Recurrence of PSA was observed in 1 patient and received radiotherapy.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Both open and robotic radical prostatectomy pT0 is rare. In a small group of patients receiving preoperative treatment, follow-up should be done carefully in terms of recurrence and systemic progression.

Keywords: Prostate Cancer, Robotic surgery, pathological T0 stage

GİRİŞ

Prostat kanserininin (PKa) tedavisinde radikal prostatektomi (RP) altın standart tedavi yöntemlerinden biridir (1). RP açık, laparoskopik ve robotik tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir. İlk robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) 2000 yılında Almanya’ da Binder ve Kramer tarafından gerçekleştirilmiştir. Roborik cerrahi üç boyutlu görüntüleme ve enstrüman hareketlerinde serbestlik gibi avantajları geleneksel yöntemlere karşı güçlü bir alternatif sunmaktadır. Bu avantajlar RYLRP’ yi günümüzde lokalize prostat kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir operatif teknik haline gelmiştir (2).

pT0 veya vanishing Pka önceden Pka tanısı almış olan erkeklerin RP spesmenlerinde kanser bulunmaması olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda çok küçük tümör volümü, neoadjuvan hormon tedavisi (NHT) kullanımı, yanlış tanı ve inkomplet cerrahi rezeksiyonun pT0 Pka’nin potansiyel nedenleri olabileceği rapor edilmiştir (3-5). Literatürde bu nedenler arasında yaygın olarak transüretral prostat cerrahisi (TUR-P) ve NHT kullanımı görülmektedir. pT0 Pka insidansı; önceden TUR-P hikayesi olan hastalarda % 4-16 ve NHT sonrası % 5-15 olarak rapor edilmiştir. Diğer kalan nedenlere bağlıda % 0.07-0.5 arasında değişmektedir (6-8).

Özellikle RP serilerinde rezidüel kanserin bulunmadığı pT0 hastaların incelendiği çeşitli çalışmalar literatürde bildirilmiştir (9-12). Ancak bugüne kadar pT0 prostat kanseri ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğu açık radikal prostatektomi serilerinde yapılmıştır. Bizim bildiğimiz kadarıyla RYLRP serilerinde yapılan çalışmalar azdır. Biz bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle RYLRP yapılan hastalarımız arasında prostatektomi spesmeninde pT0 olan hastaların prevalansı ve klinik özelliklerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

2009-2020 tarihleri arasında tek merkezde RYLRP ve endikasyon bulunması halinde bilateral genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan toplam 1950 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. RYLRP operasyonlarının tamamı 6 cerrah tarafından yapıldı. Operasyon öncesi sadece 1 hastanın tanısı TUR-P ile konuldu. Kalan 15 hastada ultrason eşliğinde transrektal prostat biyopsisi

ile tanı aldı. RYLRP sonrası tüm spesmenler patolojik incelemeye gönderildi.

RYLRP yapılan tüm hastaların postoperatif patoloji spesmen raporları hastane bilgi sisteminden tarandı ve patoloji spesmeninde rezidü tümör olmayan hastalar kaydedildi. Patoloji spesmeninde rezidü tümör olmayan hastalar pT0 olarak kabul edildi. Patoloji spesmeninde rezidü tümör olmayan hastaların yaşı, preoperatif serum PSA düzeyi, klinik evresi, prostat biyopsi sonuçları (Gleason derecesi, biyopsi sayısı, toplam kor ve pozitif kor sayısı, tümör uzunluğu ve tümörün kordaki yüzdesi), postoperatif patoloji spesmenindeki prostat ağırlığı ve diğer patoloji verileri kaydedildi.

Hastalar postoperatif 2 yıllık dönemde 3 ayda bir, daha sonra 5. yıla kadar 6 aylık dönemlerde ve sonrasında da yıllık olarak takip edildi. PSA düzeyinin 2 kez 0.2 ng/ml üzerinde ölçülmesi biyokimyasal rekürrens olarak kabul edildi (13). Takiplerde adjuvan hormon ve radyoterapi alan hastalar kaydedildi.

İstatistiksel yöntem

Verilerin analizinde ortalama, standart sapma ve range gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı.

BULGULAR

RYLRP operasyonu sonrası 16 hasta pT0 olarak tanı aldı. Tablo 1’ de bu hastaların demografik ve patolojik özellikleri tanımlanmıştır. Ortalama hasta yaşı 63 (53-77), ortalama preoperatif PSA değeri 9.3 ± 1.06 ng/ml (0.25-34.6) idi. 1 hastanın tanısı TUR-P ile konuldu. Diğer 15 hastaya biyopsi ile tanı konuldu. 16 hastanın 13 (% 81)’ ünün tanısı ilk biyopsi, 1 hastanın dördüncü, 1 hastanın ikinci biyopside konuldu. Preoperatif biyopsilerin 10 (% 62)’ u gleason 3+3, 2 (% 12.5)’ si 3+4, 3 (% 18.7)’ ü 4+3 ve 1 (% 6.2) tanesi de 5+4 idi. pT0 olan tüm hastalardan 2 hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. 10 hastanın NHT ve 1 hastanın TUR-P öyküsü vardı. Ortalama prostat ağırlığı 60.3 ± 30.8 gr (26-154) idi. Ortalama takip süresi 18.64 ± 4.66 (12-80) ay idi. Bir hastanın 12. ay takiplerinde biyokimyasal rekürrens gelişti ve hasta radyoterapiye yönlendirildi.

Tablo 1. Postoperatif Patolojik Spesimde pT0 olan hastaların demografik ve patolojik özellikleri

Hasta sayısı	Yaş	Preop klinik Evre	PSA (ng/ml)	Biyopsi sayısı	Total /Pozitif kor	Gleason skoru	mm	% Biyopsi tümör yüzdesi	Patolojik spesmen prostat ağırlığı	Rapor	Takip Süresi (Ay)
1	66	1C	9.5	1	12/2	3+3	2.8	25	59	ASAP+HGPN	54
2	59	1C	6.5	4	27/1	3+3	1	7	55	ASAP	80
3	64	2A	10.2	1	12/1	3+3	5	30	57		60
4	66	2C	5.97	1	12/1	3+3	10	50	54		48
5	54	1C	5.24	1	12/1	3+3	6	30	30	PIN	36
6	57	1C	16	2	15/4	3+3	9	45	65	PIN	36
7	59	1C	6.55	1	12/4	3+4	5	25	40		48
8	57	1C	2.31	1	12/3	3+3	6	25	52	ASAP	30
9	69	2B	9.07	1	12/1	3+3	0.5	5	103		30
10	53	1C	7.37	1	12/3	3+4	9	50	48		24
11	61	1A	0.256	-	TUR-P	3+3	1	4	26	ASAP+HGPN	36
12	68	2A	9.68	1	12/5	3+3	7	25	74	DISPLAZI	12
13	69	1C	34.6	1	12/2	4+3	3	15	154		12
14	65	1C	15	1	12/6	4+3	5	25	62		24
15	75	1C	6	1	12/12	5+4	0,6	5	36		20
16	77	1C	11	1	12/9	4+3	1	3	50		18

Tablo 2. pT0 hastalarla ilgili literatür ve mevcut çalışmanın karşılaştırılması

Yapılan Çalışma ve yılı	Çalışma dizayını	Preop NHT sonrası	Preop TUR- P sonrası	Sadece Preoperatif Biyopsi sonrası	Takip Süresi	pT0 hasta(n)	Rekürrens olan hasta sayısı
Bessedé ve ark. (15), 2010	Multisentrik Toplam 7693 RP pT0: 30	-	-	30	82 ay	30 (%0,3)	-
Kadono ve ark. (19), 2013	Tek merkez pT0:32 Non-pT0: 100	32	-	-	42 ay	32 (-)	4 (%12,5)
Joung ve ark. (27), 2015	Tek Merkez pT0: 6 Non-pT0: 105	6	-	-	54 ay	6 (-)	-
Moreira ve ark. (28), 2015	Tek merkez pT0: 62 Non- pT0:20160	21	17	veri yok	10 yıl	62 (%0,3)	7 (%11)
Bostwick ve ark. (26), 2004	Tek merkez pT0: 38	2	-	36	9,6 yıl	38 (%0,5)	-
Gök ve ark.	Tek merkez pT0: 16	10	1	5	18 ay	16 (% 0,8)	1 (%6,2)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Mevcut çalışmada 2009 ile 2020 arasında kliniğimizde RYLRP yapılan 1950 hastanın verileri incelendi. Robotik serimizde 16 hasta patoloji spesmeninde pT0 olarak rapor aldı. Literatür incelendiğinde önceki prostat biyopsisinde pKa olan ve RP yapılan hastalarda pT0 hastalık insidansı % 0.2 ile 0.8 arasında değişmektedir (14). Bizim çalışmamızda RYLRP serimizde pT0 insidansı % 0.8 olarak literatürle uyumlu bulundu.

Evre pT0 prostat kanseri NHT, TUR-P veya prostat biyopsisi sonrası görülebilmektedir (15). Önceki çalışmalarda postoperatif patoloji spesmeninde pT0 pKa; preoperatif biyopside düşük evre, düşük dereceli ve düşük volümlü pKa ile ilişkili bulunmuştur. Descazeaud (16) ve arkadaşları ile Park (17) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda pT0 pKa; biyopside düşük gleason skoru, biyopside pozitif kor sayısının düşük olması ve pozitif korun uzunluğunun daha kısa olması ile ilişkili bulunmuş. Aynı zamanda her iki çalışmada da büyük prostat volümü ile pT0 pKa ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada PSA düzeyinin 7.5 ng/ml ve altında olması, klinik evre T1c, biyopsi gleason skoru 6, <1mm bir pozitif kor ve pozitif korda kanserli dokuların %

1' inden az olması RP sonrası pT0 hastalık ile ilişkili bulunmuştur(18). Bizim serimizde NHT veya TUR-P öyküsü olmayan önceki prostat biyopsisinde pKa tespit edilen ve RP spesmeni pT0 olan 5 hasta bulunmaktadır. Bu 5 hastanın verileri incelendiğinde literatürle uyumlu olarak (16-18) hepsinin ortak özelliği klinik evre T1c, gleason skoru 6 ve tek pozitif kor sayısına sahipti. Ancak bu 5 hastanın 3' ünde psa değeri 7.5 ng/ml altında idi ve pozitif kor uzunluğu hepsinde 1 mm altında değildi. Bahsedilen çalışmalarda RP sonrası spesmenler başka bir patolog tarafından tekrar değerlendirilmiştir (16-18). Bizim serimizde sadece 1 patolog tarafından değerlendirildi. Bu yüzden literatürdeki prediktif faktörlerin tamamını bizim serimiz karşılamıyor olabilir.

Bizim serimizdeki 10 hasta NHT aldı. Bunların RP spesmenlerinde rezidüel tümöre rastlanmadı. Daha önceki çalışmalarda cerrahi öncesi neoadjuvan hormonoterapi alan hastalarda pT0 insidansı %2.25 ile 25 arasında değiştiği rapor edilmiştir (19-22). Yapılan çalışmalarda NHT sonrası RP yapılanlarda biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım açısından bir avantaj elde edilememiştir (23). İtalyan grubunun bir çalışmasında da NHT alan ve almayanlar karşılaştırıldığında klinik sonuçlar

NHT alanlarda almayanlardan daha kötü bulunmuştur (24). Bizim RP öncesi NHT alan 10 hastamızdan 1' inde takiplerinde psa rekürrensi görüldü ve hastaya radyoterapi verildi.

TUR-P sonrası RP spesmeninde pT0 hastalık çıkma olasılığının yapılan çalışmalarda arttığı gösterilmiştir. Klinik evrelere göre değerlendirildiğinde pT0, klinik T1a' da % 6-25, T1b' de ise %3-9 olarak görüldüğü raporlanmıştır (25). Bostwick ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada TUR-P sonrası RP yapılan hastaları 9.6 yıl takip etmişler ve hiçbir hastada biyokimyasal rekürrens görülmemiştir (26). Bizim serimizde 16 pT0 hasta arasından 1 hasta TUR-P ile tanı aldı ve 36 aylık takibinde rekürrens gözlenmedi.

Literatürde radikal prostatektomi sonrası pT0 hasta serilerini içeren çalışmalar mevcuttur. Bessede ve ark. (15) yaptıkları çalışmada toplam 7693 RP spesmeninden 30' u pT0 olarak raporlanmış. Bu 30 hastanın hiçbirisinde NHT ve TUR-P öyküsü yok iken, tamamı preoperatif TRUS eşliğinde biyopsi sonrası tanı almış. Kadono ve ark. (19) 2013 yılında yayınladıkları bir çalışmada tamamı NHT alan ve RP spesmeninde pT0 ile ilişkili 32, non-pT0 ile ilişkili 100 hastayı karşılaştırmışlar. Kırk iki aylık takiplerinde 4 hastada rekürrens gözlenmiş ve sonuç olarak pT0 grubunda NHT' sinin düşük riskli pKa ' de rekürrens üzerine olumlu etkisi olduğunu rapor etmişler. Joung ve ark. (27) yine 6 hasta pT0 ve 105 hastada non-pT0 olarak 2 grubu karşılaştırmışlar. Elli dört aylık takiplerde hiçbir pT0 hastada rekürrens gözlenmemiş. pT0 hastaların tamamı NHT almış. Moreira ve ark. (28) 62 pT0 ve 20.160 non-pT0 hastayı karşılaştırmışlar. On yıllık takip süresinde; pT0 hastalardan RP öncesi 21 hasta NHT almış, 17 hastaya TUR-P ile tanı konulmuş. pT0 grubunda sadece 7 hastada rekürrens gözlenmiş. Bostwick ve ark. (26) 38 pT0 hastasının 9.6 yıl takip etmişler. 2 hasta NHT almış. Hiçbir hastada rekürrens gözlenmemiş. Bizim çalışmamızda 16 pT0 hastasında 18 ay

takipte 1 hastada biyokimyasal rekürrens meydana geldi ve hasta radyoterapiye yönlendirildi. Literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamızı içeren özet bilgiler Tablo 2' de verilmiştir.

Bugüne kadar radikal prostatektomi spesmenlerinde pT0 ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında tamamının açık radikal prostatektomi serilerinde yapıldığı gözlenmektedir. Bizim pT0 ile ilgili yaptığımız bu çalışma robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi serilerinde yapılan ilk çalışma olma özelliği göstermektedir. Çalışmamızın limitasyonları arasında patoloji spesmeninin başka bir patolog tarafından incelenmemesi, hasta sayısının düşüklüğü, sağkalım ve rekürrens gibi klinik sonuçlar açısından bazı hastaların takip sürelerinin kısalığı ve çalışmamızın retrospektif olması sayılabilir. Bu konuda literatüre bakıldığında pT0 hasta sayıları tek serilerde oldukça düşük gözlenmektedir. Bu yüzden bu konuda multisentrik bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Hem literatürde hem de bizim çalışmamızda olan bir diğer eksiklikte pT0 hastalarda takiplerinde cinsel fonksiyonlar ve inkontinansı içeren fonksiyonel sonuçların olmamasıdır. Bu konuda RP spesmeninde pT0 olarak raporlanan hastaların fonksiyonel sonuçlarıyla ilgili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylelikle biyopside düşük riskli pKa, TUR-P ya da NHT alan ve RP yapılması planlanan hastalarda spesimde rezidü tümör olmayabileceği, kontinans ve cinsel fonksiyonların etkilenebileceği aktif izlemin de bir seçenek olduğu bilgisi hastalara verilebilir.

Sonuç olarak pT0 prostat kanseri nadir bir fenomen olmakla birlikte düşük riskli prostat kanseri ve cerrahi öncesi tedavi almış olmakla ilişkilidir. pT0 prostat kanseri iyi prognoza sahip olmakla birlikte önceden tedavi alan küçük bir grupta hastalık rekürrensi ve sistemik progresyon açısından dikkatli olunmalı takiplerinde uygun adjuvan tedavi verilmelidir.

Teşekkür: yok

Çıkar çatışması: yok

REFERANSLAR

1. Schirrmacher S, Kallidonis P, Horn LC, et al. Stage pT0 after radical prostatectomy: a diagnostic dilemma. World J Urol. 2015;33(9):1291-6.(1)
2. Bedir F, Keske M, Demirdogen SO, et al. Robotic radical prostatectomy in 93 cases: Outcomes of the first ERUS robotic urology curriculum trained surgeon

in Turkey. Turk J Urol. 2019;45(3):183-8.

3. DiGiuseppe JA, Sauvageot J, Epstein JI. Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol. 1997;21(2):174-8.
4. Cao D, Hafez M, Berg K, Murphy K, Epstein JI. Little or no residual prostate cancer at radical

prostatectomy: vanishing cancer or switched specimen?: a microsatellite analysis of specimen identity. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(4):467-73.

5. Loeb S, Schaeffer EM, Epstein JI. The vanishing prostate cancer phenomenon. *Urology.* 2010;76(3):605-7.

6. Capitanio U, Briganti A, Suardi N, et al. When should we expect no residual tumor (pT0) once we submit incidental T1a-b prostate cancers to radical prostatectomy? *Int J Urol.* 2011;18(2):148-53.

7. Kollermann J, Feek U, Muller H, et al. Nondetected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. *Eur Urol.* 2000;38(6):714-20.

8. Gross JL, Masterson TA, Cheng L, Johnstone PA. pT0 prostate cancer after radical prostatectomy. *J Surg Oncol.* 2010;102(4):331-3.

9. Tombal B, De Visccher L, Cosyns JP, et al. Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int.* 1999;84(9):1015-20.

10. Masue N, Deguchi T, Nakano M, Ehara H, Uno H, Takahashi Y. Retrospective study of 101 cases with incidental prostate cancer stages T1a and T1b. *Int J Urol.* 2005;12(12):1045-9.

11. Magheli A, Rais-Bahrami S, Carter HB, Peck HJ, Epstein JI, Gonzalgo ML. Subclassification of clinical stage T1 prostate cancer: impact on biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1277-80; discussion 80-1.

12. Melchior S, Hadaschik B, Thuroff S, Thomas C, Gillitzer R, Thuroff J. Outcome of radical prostatectomy for incidental carcinoma of the prostate. *BJU Int.* 2009;103(11):1478-81.

13. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42.

14. Knipper S, Tilki D, Mazzone E, et al. Contemporary clinicopathological characteristics of pT0 prostate cancer at radical prostatectomy: A population-based study. *Urol Oncol.* 2019;37(10):696-701.

15. Bessede T, Soulie M, Mottet N, et al. Stage pT0 after radical prostatectomy with previous positive biopsy sets: a multicenter study. *J Urol.* 2010;183(3):958-62.

16. Descazeaud A, Zerbib M, Flam T, Vieillefond A, Debre B, Peyromaure M. Can pT0 stage of prostate cancer be predicted before radical prostatectomy? *Eur Urol.* 2006;50(6):1248-52; discussion 53.

an American Population. *Curr Urol.* 2013;7(1):14-8.

19. Kadono Y, Yaegashi H, Izumi K, et al. Efficacy of androgen deprivation therapy for localized prostate cancer: analysis of pT0 evaluated by radical prostatectomy specimen. *Anticancer Res.* 2013;33(3):1147-51.

20. Kollermann J, Caprano J, Budde A, et al. Follow-up of nondetectable prostate carcinoma (pT0) after prolonged PSA-monitored neoadjuvant hormonal therapy followed by radical prostatectomy. *Urology.* 2003;62(3):476-80.

21. Schulman CC, Sassine AM. Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy. *Clin Invest Med.* 1993;16(6):523-31.

22. Noguchi M, Noda S, Nakashima O, Kojiro M. No residual tumor in a radical prostatectomy specimen after neoadjuvant hormonal therapy for localized prostate cancer. *Oncol Rep.* 2002;9(5):1075-80.

23. Kollermann J, Hopfenmuller W, Caprano J, et al. Prognosis of stage pT0 after prolonged neoadjuvant endocrine therapy of prostate cancer: a matched-pair analysis. *Eur Urol.* 2004;45(1):42-5.

24. Prayer-Galetti T, Gardiman M, Sacco E, Fracalanza S, Betto G, Pinto F. Finding of no tumor (pT0) in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Anal Quant Cytol Histol.* 2007;29(2):79-86.

25. Herkommer K, Kuefer R, Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol.* 2004;45(1):36-41.

26. Bostwick DG, Bostwick KC. 'Vanishing' prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow-up in 38 cases. *BJU Int.* 2004;94(1):57-8.

27. Joung JY, Kim JE, Kim SH, Seo HK, Chung J, Park WS, et al. The prevalence and outcomes of pT0 disease after neoadjuvant hormonal therapy and radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *BMC Urol.* 2015;15:82.

28. Moreira DM, Gershman B, Rangel LJ, Boorjian SA, Thompson RH, Frank I, et al. Evaluation of pT0 prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *BJU Int.* 2016;118(3):379-83.

17. Park J, Jeong IG, Bang JK, et al. Preoperative Clinical and Pathological Characteristics of pT0 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy. *Korean J Urol.* 2010;51(6):386-90.

18. Bream MJ, Dahmouch L, Brown JA. pT0 Prostate Cancer: Predictive Clinicopathologic Features in

Advanced age in non-metastatic prostate cancer: does it matter on the oncological outcomes?

Metastatik olmayan prostat kanserinde ileri yaş onkolojik sonuçları etkilemekte midir?

Özer Ural Çakıcı¹, Nurullah Hamidi², Abdullah Erdem Canda³, Serkan Altınova¹

¹ Yüksek İhtisas University, Department of Urology, Ankara, Turkey

² Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Urology, Ankara, Turkey

³ Koc University, School of Medicine, Department of Urology, Istanbul, Turkey.

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26/02/2020 Dergiye Kabul Tarihi: 11/04/2020 Doi: 10.5505/aot.2020.38890

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda radikal prostatektomi (RP) yapılmış, metastatik olmayan prostat kanseri hastalarında ileri yaşın onkolojik sonuçlara etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Toplamda 593 hastanın verileri geriye dönük incelendi. Hastalar 70 yaş altı (n=454) ile 70 yaş ve üzeri (n=139) olarak iki gruba ayrıldı. Demografik, patolojik ve cerrahi sonrası onkolojik sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı. Birincil hedef nokta olarak ileri yaşın biyokimyasal nüks olmaksızın sağ kalım (BNOS) ve genel sağ kalım (GS) üzerine etkisi değerlendirildi. BNOS ve GS üzerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi yapıldı. 10 yıllık takiplerde BNOS ve GS oranlarını gösteren Kaplan-Meier eğrileri oluşturuldu.

Sonuçlar: GS oranları sırasıyla 5 ve 10 yıllık takiplerde daha genç yaşta hasta grubu ile ileri yaşta hasta grubu karşılaştırıldığında %85,2'ye karşı %64 ve %67,2'ye karşı %23,7 olarak bulundu (her iki karşılaştırma için de p < 0.001). BNOS oranları sırasıyla 5 ve 10 yıllık takiplerde daha genç yaşta hasta grubu ile ileri yaşta hasta grubu karşılaştırıldığında %83,9'a karşı 80.9% ve %85,2'ye karşı %39,4 olarak bulundu (sırasıyla p = 0.29 ve p < 0.001). RP sonucundaki Gleason skorunun 7 ve üzerinde olması, seminal vezikül invazyonu ve ileri evre hastalık BNOS üzerine etkin faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise ileri patolojik evre (pT3) ve yüksek Gleason skoru (8 ve üzeri) BNOS üzerine etkili faktörler olarak bulundu. Genel sağ kalım ileri yaşta hastaları içeren grupta daha düşük bulundu ve yaş GS üzerine etkin birincil faktör olarak saptandı.

Sonuç: Metastaz yapmamış prostat kanseri hastalarında radikal prostatektomi sonrası onkolojik sonuçlar üzerine ileri yaşın bir etkisi görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: prostat kanseri, radikal prostatektomi, biyokimyasal nüks, prostat spesifik antijen

ABSTRACT

Purpose: We evaluated the effect of advanced age on oncological outcomes after radical prostatectomy (RP) in non-metastatic prostate cancer (PCa) patients.

Materials and Methods: Totally 593 patients' data was retrospectively evaluated. All patients were divided into two groups: <70 (n=454) and ≥70 (n=139) years of age. Demographic, pathological and post-operative oncological outcomes were compared between these two groups. The primary endpoint was to evaluate the effect of advance age on biochemical recurrence free survival (BRFS) and overall survival (OS). Logistic regression analysis was performed to predict BRFS and OS. Kaplan-Meier plots are provided for BRFS and OS up to ten years.

Results: The OS rates were 85.2% vs. 64%, and 67.2% vs. 23.7% in comparing the younger group to the older group at the 5th, and 10th year of follow-ups, respectively (p < 0.001 for the both comparisons). The BRFS rates were 83.9% vs. 80.9%, and 85.2% vs. 39.4% when comparing the younger group to the older group at the 5th, and 10th year of follow-ups, respectively (p = 0.29, and p < 0.001, respectively). Factors of a Gleason score higher than 7 on radical prostatectomy, seminal vesicle invasion, and advanced stage were found to be significant factors affecting BRFS, in univariate analysis. In the multivariate analysis, it denoted advanced pathological stage (T3) and high Gleason score (≥8) as prognostic factors affecting BRFS. OS was found to be worse in the older patients' group and age was found as a primary factor in prediction of OS.

Conclusions: There is no relationship between advanced age and oncological outcomes after RP in non-metastatic PCa patients.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, prostate specific antigen

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) has been holding a major place in the aging men's healthcare and is still the leading cancer diagnosis in males (1). The diagnosis of the disease has evolved from purely clinical to mostly laboratory-directed prostate biopsy with the global usage of the Prostate Specific Antigen (PSA) tests. The implication of the PSA screening in clinical practice has enhanced patient awareness, and advancement in the treatment options have led to high survival levels as well as diagnosis of the disease in the lower stages. Whether a screening in the population level should be carried out or not is a matter of debate, while the primary concern is the potential harms of the treatment options (2). Thus, watchful waiting and active surveillance protocols are defined for elders who would not be faced with the complications of the disease in their natural lifetime and young patients with low-risk disease who may postpone the potential side-effects of the radical treatment under close follow-up without losing the surgical cure chance, respectively (3, 4).

One of the main determinants in the decision of the screening necessity and treatment modality is the patient's life expectancy, which is affected by the patient's age, comorbidities, family history, and the expected life of the general male population. Current guidelines suggest consideration of the radical treatment for patients who have at least ten years of active life expectancy remaining (5, 6). Considering the contemporary average lifetime in males as 80 years, there are many reports on the biochemical recurrence free survival (BRFS) rates of the patients who have undergone radical prostatectomy using the 70 years of age as the cut-off point between two groups (7-10).

In this study, we aimed to evaluate whether any difference exists between older and younger patients in term of oncological outcomes after radical prostatectomy (RP) in non-metastatic PCa patients.

MATERIALS and METHODS

Ethical approval for this study was obtained from Local Ethics Committee with approval number 161 and the date of 23rd June 2015.

Written informed consent was obtained from all patients and the study was conducted according to World Medical Association Declaration of Helsinki.

Our study cohort comprises patients who have undergone radical prostatectomy (RP) with either open or robotic assisted laparoscopic techniques between 2006 and 2015 at our clinic. In total 842 patients' data was reviewed. Patients whose follow-up was not available or less than one year, and who have undergone immediate adjuvant therapy (because of the presence of surgical margin positivity and/or lymph node involvement) protocols were excluded from the analysis. These remaining 593 patients were included in the analysis.

Patients' demographics, prostate biopsy results, final pathology results, and PSA surveys were obtained from the electronic records and patient charts. Patients were divided into two groups: <70 (n=454) and ≥70 (n=139) years of age at the time of the surgical treatment. Our primary endpoint was to evaluate the effect of advance age on biochemical recurrence free survival (BRFS) and overall survival (OS) as well as other oncological outcomes; namely extra-prostatic extension (EPE), seminal vesicle invasion (SVI), and capsule invasion without EPE.

BCR was defined based on two consecutive PSA measurements of ≥0.2 ng/mL after RP.

Survival rates were compared between the groups in up to 12 years of follow-ups. Survival data was collected using electronic record queries and telephone surveys while required on the December of 2019. Overall survival (OS) is defined as being alive while BRFS is defined as never experiencing a confirmed PSA level ≥0.2 ng/mL after RP and being alive at the time of follow-up, namely 5th and 10th years postoperatively. Cause and time of death, and history of androgen deprivation was collected when available and appropriate. Patients whose cause of death was reported to be associated with PCa in the electronic records are classified as cancer-related deaths, which constitute the difference between the OS and CSS.

Statistical analysis

SAS University Edition (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) was used for the statistical calculations. Fisher's exact test or χ^2 test was used for comparisons depending on the expected values of the cells in the table analysis. Cox regression analyses conducted to identify variables predictive of BCR. The statistical significance was deemed as *p* value lower than 0.05.

RESULTS

The mean PSA value, age, body mass index (BMI) of our cohort were 9.54 (1.09 – 51.5) ng/ml, 62.9 (40 – 79) years and 27.8 (19 – 36) kg/m², respectively. The mean follow-up time for patients who had no BCR was 98 (12 – 120) months, while mean follow-up time for all cohorts was 57 (1 – 120) months.

EPE, SVI and capsule invasion without EPE were detected in 159 (26.8%), 62 (10.5%) and 83 (14%) patients. All demographic, pathological and other oncological variables of the cohort were detailed in Table 1. When we divided all patients into two groups; there were no statistical differences between groups in terms of EPE (*p*=0.07), SVI (*p*=0.2) and capsule invasion without EPE (*p*=0.25).

Logistic regression analysis included age, BMI, total PSA value, suspicious findings at digital rectal examination, number of positive cores, Gleason score, pathological stage, presence of EPE, presence of capsule invasion, and presence of SVI. These variables were analyzed to determine factors associated with BRFS, and OS. Higher total PSA value, higher (≥ 8) Gleason score, higher (pT3) pathological stage and presence of seminal vesicle invasion were found to be associated with BRFS in univariate analysis. In the multivariate logistic analysis, higher (≥ 8) Gleason score and presence of seminal vesicle invasion were associated with BRFS. Logistic regression analysis is detailed in Table 2.

The OS rates were 91.7%, 89.8%, and 87.2% for patients under 70 years of age on the 5th, 10th, and 12th years of follow-ups, respectively. Based on the outpatient and phone interviews, the most common causes of death were acute deterioration of the patient due to previously unknown coronary disease or

traffic accidents. Three-fourths of the deceased patients were under androgen-deprivation therapy while they passed away.

The OS rates were 78.2%, 58.5%, and 29.2% for patients who were 70 years of age or older on the 5th, 10th, and 12th year of follow-ups, respectively. The most common cause of death was global loss of systemic functions and increased debility. Intensive-care unit admission history was available in roughly half of the deceased patients while androgen-deprivation therapy history was prevalent in one-fifth of these patients.

The OS rates showed significant differences between two groups for the postoperative 5th and 10th years (*p* < 0.001 for the both comparisons).

The BRFS rates were also similar for both groups, being 80.9% in the patients under 70 years of age and 80.9% in the older ones in the 5th year of follow-up. Further BRFS rates were 85.2% vs. 60.6% at the postoperative 10th year for the younger vs. the older patient groups (*p* = 0.29 and *p* < 0.001, respectively).

For the patients younger than 70 years of age, in the first 5 years of the follow-up, a total of 33 PCa related deaths and 15 deaths not related to the PCa were observed in patients who had BCR during the first five years of the follow-up. Between the fifth and the tenth year of the follow-up, 38 PCa related deaths and 16 deaths not related to the PCa were observed in patients who had BCR during the follow-up period. Among the patients who did not have BCR, 19 deaths in the first five years and 28 deaths in the second five years of the follow-up was observed. In the younger patient group 387 (62 of them had BCR) were alive at the end of the 5 years while 305 patients (45 of them had BCR) were alive after the end of 10 years of follow-up.

For the patients who were at 70 years of age or older, in the first 5 years of the follow-up, a total of 16 PCa related deaths and 10 deaths not related to the PCa were observed in patients who had BCR during the first five years of the follow-up. Between the fifth and the tenth year of the follow-up, 2 PCa related death and 7 deaths not related to the PCa were observed in patients who had BCR during the follow-up period. Among the patients who did not have BCR, 24 deaths in the first five year and 57 deaths in the second five years of the follow-up were observed. In the older patients'

group 89 patients (17 of them had BCR) were alive at the end of the 5 years while 33 patients (13 of them had BCR) were alive after the end of 10 years of follow-up.

Kaplan-Meier pilots of OS, and BRFs are given in Figure 1.

DISCUSSION

PCa is the leading cancer diagnosis, avoiding cutaneous neoplasms, in the male with significant morbidity and even mortality. This past century has witnessed an evolution of the diagnosis, treatment and prognosis of the PCa. While the diagnostic capabilities were expanding from digital rectal examination to PSA screening, the stage of the disease at the time of the diagnosis fell from a metastatic to a localized disease (11). The contemporary guidelines endorse tailoring a treatment based on the clinical staging and the risk grouping of the disease, as well as the patients' life expectancy. In the aging world, urologists are faced with septuagenarian or octogenarian prostate cancer patients who might benefit from the radical treatment. The main aim of our study was comparing the oncological benefit, in terms of the BRFs and OS, of the RP in patients younger than 70 years of age vs. the patients who are at 70 years of age or beyond. Thus, providing an evidence on the benefit of the radical treatment in the healthy seniors.

The potential harm or benefit of the prostate cancer screening in an asymptomatic individual is a matter of debate. The National Comprehensive Cancer Network, European Association of Urology and American Urology Association clinical guidelines suggests considering screening in an informed fashion for people who have ten years or more life expectancy (5, 6, 12). Previously, US-Preventive Services Task Force (USPSTF) opposed the screening due to potential harms without any evident benefits. However, USPSTF's most current point of view is in favor of offering PSA screening for healthy individuals younger than 70 years of age. On the other hand, USPSTF still recommends avoiding the screening after 70 years of age (13). In our study, 137 patients were diagnosed during the screening in the outpatient health-care service, which makes 23.1% of the study cohort. Patients diagnosed during screening

were 32, 24, 55, 17, and 9 for pathological stages T2a, T2b, T2c, T3a, and T3b, respectively. Drawing a conclusion is far beyond the aim of this study. However, we can speculate that the screening can result in diagnosis of the disease before initiation of the symptoms even in advanced tumors.

Our results indicate that the OS is primarily affected by the age. The BRFs is found to be similar between two groups at the 5th year of follow-up but was significantly different at the 10th year of follow-up using χ^2 square test. However, variant analyses did not reveal differences. This contrary statistical result is because of the unbalanced distribution of the high number of patients who passed away during the follow-up period in the older patients' group. After ten years of follow-up, roughly one fourth of the seniors were alive and among them more than half did not experience BCR. Thus, we can suggest that a healthy male at the 70 years or slightly beyond this, has a 23.7% chance of being alive, and a 60.6% chance of living with a cured PCa after successful radical surgical treatment at the 10 year if the individual survives. The decrement of OS to one-third while BRFs decline to two-third between 5th and 10th year of follow-ups may reflect the benefit of surgical treatment. OS rates are also reported in the literature. Overall survive rates may be more prone to be affected by age rather than cancer specific survive rates. The OS rates were significantly worse in the older age group in our study which reflects the natural course of the life. Previous papers are all congruous with each other at this point as well as our results. Comparing the potential benefit with other management modalities is a matter of future studies. The younger patient group also had good BRFs rates which was over eighty percent during the whole follow-up. Considering the decrease from 85.2% to 67.2% of OS, increase of BRFs from 83.9% to 85.2% reflects the vivid benefit of radical surgery in this patient group.

Daskivich et al. investigated the effects of age, comorbidities, and PCa risk groups to CSS and OS in their prospective study that included 3183 patients. They concluded that age and comorbidities are affecting the OS without any effect on the CSS. Our results are compatible with the Daskivich and colleagues' and we can report that the age is not a sole

prognostic factor for both BRFS, while the age is a primary predictor for OS (14). Maggio et al. reported the results of 1002 PCa patients who have undergone conformational radiotherapy as the primary treatment. They grouped these patients into the age groups of under 65 years of age, between 65 and 70 years of age, between 70 and 75 years of age, and above 70 years of age. After 90 months of prospective follow-ups, they found that 72 years of age was a cut-off point for prognostic importance for both CSS and OS (15). The contrary results between our study and Maggio's may be because of the difference of the treatment modalities, and the different patient groups. Gangdaglia et al. conducted a retrospective review of the health-care system records of 205551 patients. They evaluated the effect of age on PCa mortality in the different pathological stages. As a result, they reported the age as a prognostic factor that affects the cancer specific mortality in patients with a Gleason score between 5 and 7, and pathological stage pT2. However, prognostic value of the age was not validated in patients with a Gleason score 8 and above, and pT3 stage (16). The effect of age to the BRFS is not observed in any pathological stage sub-group in our study. This contrary result may be a result of a significant difference of the cohort size, and the follow-up period. Even though Bechis et al. have reported significantly higher mortality rates in older patients, this difference was not observed in their study after correction due to pathological stages and treatment modalities (17). The results of their case-series comprised 305 patients were recently reported by a tertiary health-care center in Turkey. In this paper Ozden et al. concluded that age was not an absolute prognostic factor for BRFS in prostate cancer; but the pathological stages, Gleason scores, and PSA levels are. They also reported less organ-confined disease in the older group (18). Our patient number exceeds Ozden's study, our follow-up time is also reasonable, our results are compatible, the age cut-off used is the same, and both studies involve the Turkish population. Thus, we can indicate that age seems to not be an influencing factor to oncological results after RP for non-metastatic PCa in Turkish population based on our and Ozden's results.

Drawing an exact cut-off for prostate cancer treatment or screening seems not

possible with the current available evidence; and individualization is probably the best way to undertake a healthy senior's healthcare. However, using 70 years of age as a cut-off between older and younger patients was also considered by different authors. Ko et al. published their match-paired analysis results between patients who are older than 70 years of age vs. the range of 50 and 70 years of age. They concluded that seniors have significantly higher risk of adverse pathological results and clinical outcomes (19). Kim et al. also reported worse outcomes in older patients using 70 years of age as the cut-off between the two groups. Their cohort comprised 1333 patients from a single institution and they reported significantly higher BCR in the older patients' group (20). Results akin to Kim's and Ko's were also reported by Masuda and colleagues, who have used 70 years of age as the cut-off between older and younger patients. Their results showed that age is a predictor of worse outcomes in pT2 patients with no significant impact on the results of pT3 patient group (21). Liesenfield et al. also reported the age as a prognostic factor in their study that comprises the data of 2480 patients (22). Our results were contradictory to these results. We did not observe any significant difference between the groups in terms of BRFS rates. This difference can be a result of different demographics of the cohorts, such as used neoadjuvant therapy in the Liesenfield's cohort, or inclusion of only Japanese men in the Madusa's patient group.

Evaluating the potential benefit of RP or RT over watchful waiting in these age group is beyond our paper and an important area of further research.

Other limitations of our study were its retrospective design and respectively low patient numbers in subgroups. However, we think that our study brings important evidence to predict senior individuals further oncological results after RP performed for non-metastatic PCa.

In an intermediate-sized patient cohort of a single institution and retrospective analysis, we observed no significant effects of age on the BRFS rates using 70 years of age as the cut-off point. OS was primarily affected by age. A healthy senior individual has a 15% percent of being alive with a surgical cure at the tenth year postoperatively due to our results. Therefore, we can conclude that the

healthy septuagenarians or even octogenarians may benefit from radical surgical treatment of the PCa. Comparison of the benefit with other modalities and confirmation of the benefit in different populations necessitate further

studies.

Conflict of Interest: None.

Çıkar çatışması: Yok.

Table 1. Patient characteristics and comparison of the two groups

Parameters	All patients (n=593)	<70 years of age (n=454)	≥70 years of age (n=139)	p value
Mean Age (years), (min-max)	62.9 (40-79)	61.1 (40-69)	64 (70-79)	0.2
Mean BMI (kg/m ²), (min-max)	27.8 (19-36)	29 (21-36)	26 (19-36)	0.84
Mean Total PSA (ng/mL), (min-max)	9.54 (1.09-51.5)	9.1 (1.09-30)	9.8 (3-51.5)	0.45
Gleason scores on radical prostatectomy specimens, n (%)				
ISUP grade I	301 (50.7%)	237 (52.2%)	64 (46%)	0.2
ISUP grade II	134 (22.6%)	105 (23.1%)	29 (20.1%)	0.57
ISUP grade III	98 (16.5%)	71 (15.6%)	27 (19.4%)	0.29
ISUP grade IV				
Gleason score 4+4	26 (4.4%)	19 (4.2%)	7 (5%)	0.66
Gleason score 3+5	14 (2.4%)	9 (2%)	5 (3.6%)	0.27
Gleason score 5+3	4 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.7%)	-
ISUP grade V	16 (2.7%)	10 (2.2%)	6 (4.3%)	0.17
Suspicious finding at DRE, n (%)	194 (32.7%)	146 (32.2%)	48 (34.5%)	0.67
Number of positive cores, n (%)				0.004
< 3 core positivity	247 (41.6%)	204 (44.9%)	43 (30.9%)	
≥ 3 core positivity	346 (58.4%)	250 (55.1%)	96 (69.1%)	
Presence of EPE, n (%)	159 (26.8%)	67 (14.8%)	30 (21.6%)	0.07
Presence of SVI, n (%)	62 (10.5%)	43 (9.5%)	19 (13.7%)	0.2
Presence of capsule invasion, without EPE, n (%)	83 (14%)	59 (13%)	24 (17.3%)	0.25
BCR development, n (%)	153 (25.8%)	110 (24.2%)	43 (30.9%)	0.11

BCR, Biochemical recurrence; BMI, Body mass index; DRE, Digital rectal examination; EPE, Extraprostatic extension; ISUP, International society of urological pathology; PSA, Prostate-specific antigen; SVI, Seminal vesicle invasion

Table 2. Univariate and Multivariate regression analysis for predicting biochemical recurrence free survival.

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Age (≥ 70)	1.4	0.822-3.804	0.4	1.1	0.874-3.534	0.43
BMI (Higher)	0.8	0.184-1.962	0.2			
Suspicious finding at DRE	1.2	0.248-1.634	0.09			
Number of positive cores (≥ 3)	1.4	0.664-2.158	0.1			
Total PSA value (Higher)	1.9	1.03-6.174	*0.001	1.5	0.352-1.936	0.1
Gleason score (≥ 8)	2.6	1.462- 5.639	*0.001	2.2	1.018-5.116	*0.001
Pathological stage ($> pT2$)	3.2	2.258-6.082	*0.001	1.8	0.436-3.502	0.2
Presence of EPE	1.2	0.556-2.706	0.2			
Presence of SVI	3.6	2.019-6.552	*0.001	3.2	1.524-5.808	*0.001
Presence of capsule invasion without EPE	1.1	0.543-4.162	0.46			

*Statistically significant

BCR, Biochemical recurrence; BMI, body mass index; DRE, Digital rectal examination; EPE, Extraprostatic extension; ISUP, International society of urological pathology; PSA, Prostate-specific antigen; SVI, Seminal vesicle invasion; CI, Confidence interval; OR, Odds ratio

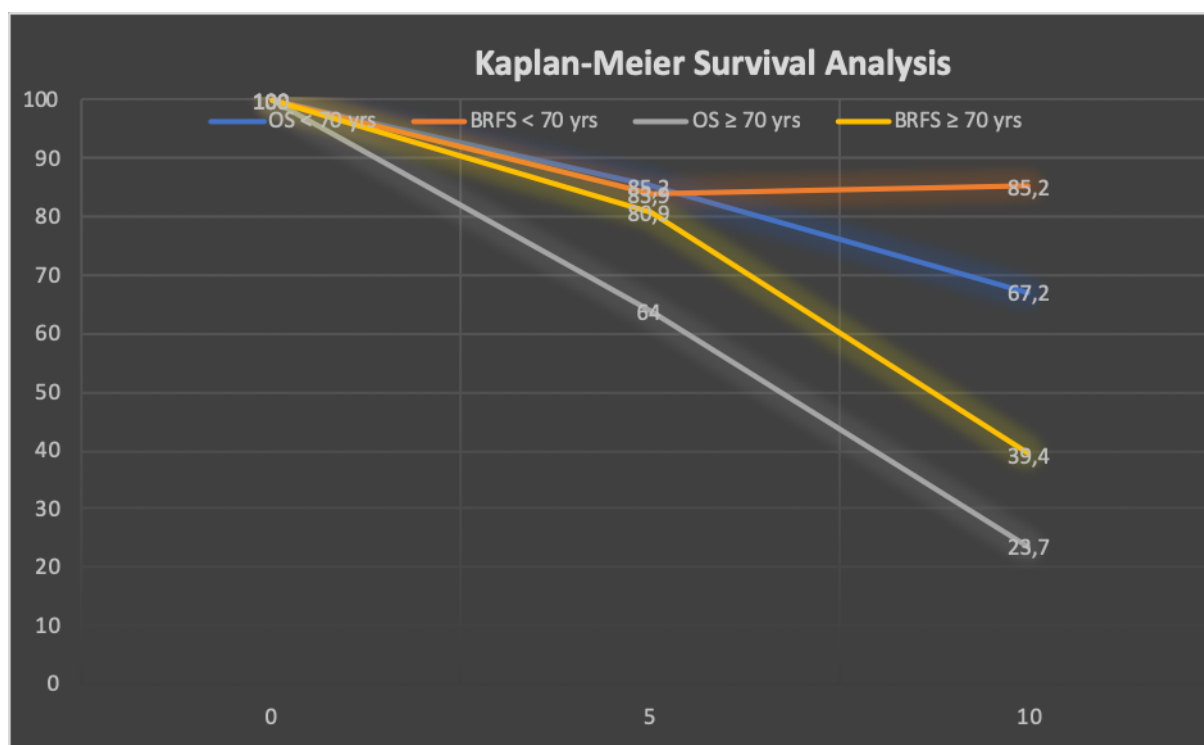


Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis of the cohort.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30
2. Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future. *Int J Urol*. 2015 Jun;22(6):524-32
3. Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2015 Apr; 16(4):24
4. Filson CP, Marks LS, Litwin MS. Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jul-Aug;65(4):265-82
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-629
6. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 5; JCO1800606
7. Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, et al. Inequalities in Life Expectancy Among US Counties, 1980 to 2014: Temporal Trends and Key Drivers. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul 1;177(7):1003-1011
8. Arias E. Changes in Life Expectancy by Race and Hispanic Origin in the United States, 2013-2014. *NCHS Data Brief*. 2016 Apr;(244):1-8
9. Tokudome S, Hashimoto S, Igata A. Life expectancy and healthy life expectancy of Japan: the fastest graying society in the world. *BMC Res Notes*. 2016 Oct 28;9(1):482
10. Bakar C, Oymak S, Maral I. Turkey's Epidemiological and Demographic Transitions: 1931-2013. *Balkan Med J*. 2017 Aug 4;34(4):323-334
11. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016 Mar 15;138(6):1388-400
12. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 May;14(5):509-19
13. Cooperberg MR. The New US Preventive Services Task Force "C" Draft Recommendation for Prostate Cancer Screening. *Eur Urol*. 2017 Sep;72(3):326-328
14. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a U.S. population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2013 May 21;158(10):709-17
15. Maggio A, Panaia R, Garibaldi E, et al. Impact of age at diagnosis on overall and disease-free survival in men with prostate cancer following conformal 3D radiation therapy. *Tumori*. 2012 Nov;98(6):722-7
16. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Abdollah F, et al. The effect of age at diagnosis on prostate cancer mortality: a grade-for-grade and stage-for-stage analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Dec;40(12):1706-15
17. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):235-41
18. Ozden C, Aktas BK, Bulut S, et al. Effect of age on biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Feb;33(2):91-95
19. Ko J, Falzarano SM, Walker E, et al. Prostate cancer patients older than 70 years treated by radical prostatectomy have higher biochemical recurrence rate than their matched younger counterpart. *Prostate*. 2013 Jun;73(8):897-903
20. Kim JK, Cho SY, Jeong CW, et al. Patients aged more than 70 had higher risk of locally advanced prostate cancers and biochemical recurrence in Korea. *BJU Int*. 2012 Aug;110(4):505-9
21. Masuda H, Fukushima H, Kawakami S, et al. Impact of advanced age on biochemical recurrence after radical prostatectomy in Japanese men according to pathological stage. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Apr;43(4):410-6
22. Liesenfeld L, Kron M, Gschwend JE, Herkommer K. Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2017 Jan;197(1):143-148

Quality of Life in Chronic Myeloid Leukemia Patients in the Era of Generic Imatinib

Jenerik İmatinib Çağında Kronik Myeloid Lösemi Hastalarında Yaşam Kalitesi

Abide Günnur BALCI GUCLU¹, Nur OGUZ DAVUTOGLU², Beyhan DURAK ARAS³, Eren GUNDUZ²

¹Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Internal Medicine, Eskisehir, Turkey

²Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Hematology, Eskisehir, Turkey

³Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Genetics, Eskisehir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.11.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 10.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.40316

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Günümüzde birçok kronik miyeloid lösemi (KML) hastası için primer tedavi imatinib mesilatıdır. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan dasatinib ve nilotinib 1. basamakta da etkin olmakla birlikte sıklıkla dirençli ya da intoleran hastalarda kullanılır. Tedavi oral olarak kullanılan bu ilaçlara sıkı uyum ve düzenli kan kontrolleri yapılmasını gerektirir. Ömür boyu tedavi yanısıra düzenli kontroller hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir. Yeni kuşak tirozin kinaz inhibitörleriyle yaşam kalitesine ait veriler daha azdır. Ayrıca ülkemizdeki KML hastalarının hemen tümü fiyat farkı nedeniyle artık orijinal olmayan imatinib kullanmaktadır. Çalışmamızda KML tanısıyla takip ve tedavisi yapılan ve halen TKİ (imatinib, dasatinib, nilotinib) kullanmakta olan hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada KML tanısıyla takip edilen toplam 120 hastanın yaşam kalitesi değerlendirildi. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla EORTC QLQ-CML24 ve EORTC QLQ-C30 (versiyon 3.0) ölçekleri kullanıldı.

BULGULAR: Nilotinib için hesaplanan uykusuzluk ölçeği imatinib ölçeğinden anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0.027$). İmatinib kullanan hastalar için hesaplanan günlük hayata etki ölçeği dasatinib kullanan hastalar ile kıyaslandığında daha düşüktü ($p=0.007$). Diğer parametreler için gruplar arasında fark saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda jenerik imatinib, dasatinib ve nilotinib alan kronik miyeloid lösemi hastaları arasında yapılan karşılaştırma sonuçlarının büyük oranda benzer bulunması daha potent olan 2.kuşak TKİ'lerin imatinib kadar iyi tolere edildiğini ve yaşam kalitesine benzer etki yaptığını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, yaşam kalitesi, imatinib, dasatinib, nilotinib

ABSTRACT

INTRODUCTION: The first line treatment for chronic myeloid leukaemia (CML) is still imatinib mesylate in many countries. Dasatinib and nilotinib are also effective in first line treatment but often used in resistant or intolerant patients. The treatment requires strict drug compliance and regular blood tests. Lifelong treatment as well as regular controls may negatively affect the quality of life. The aim of this study was to evaluate the quality of life of CML patients taking tyrosine kinase inhibitors (TKI).

METHODS: A total of 120 patients were included in the study and divided into 3 groups according to the TKI they take generic imatinib ($n=72$), dasatinib ($n=23$) or nilotinib ($n=25$). EORTC QLQ-CML24 and EORTC QLQ-C30 (version 3.0) scales were used to evaluate the quality of life.

RESULTS: Insomnia in nilotinib group was lower than the dasatinib group (16.00 ± 23.80 vs 28.70 ± 35.25 , $p=0.027$). The satisfaction with care information of imatinib group was lower than dasatinib group (75.46 ± 17.00 vs 84.78 ± 20.66 , $p=0.007$). No difference was found between the 3 groups for other parameters.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The comparison of chronic myeloid leukemia patients under generic imatinib, dasatinib and nilotinib suggested that the second generation TKIs are generally well tolerated and have nearly similar effects with imatinib on quality of life.

Keywords: chronic myeloid leukemia, quality of life, imatinib, dasatinib, nilotinib

INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is the first disease in which a specific karyotypic abnormality was detected, and is the most well-characterized leukemia type at molecular level (1, 2). It contributes 20% of all adult leukemias (3). The annual incidence has been determined as 1.6 / 100000 (4). CML cases are usually diagnosed at a chronic stage in which the disease can be effectively controlled by standard treatment and the patients have little or no symptoms at diagnosis (5).

Imatinib, the first oral target-specific agent in the treatment of CML, has transformed the disease into a chronic disease with long remission periods. After the approval of imatinib as the initial treatment of CML; second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI), bosutinib, ponatinib and non-TKI omacetaxine were approved for the treatment of refractory CML patients in 2012 (6). Although dasatinib and nilotinib are also effective in as first line therapy, they are often used in resistant or intolerant patients in many countries.

While the 5-year relative survival rate of CML patients was found 21% between 1973-1979, this rate increased to 80% in patients diagnosed between 2001 and 2008 due to progress achieved through TKIs (7). It is estimated that the number of CML patients will be more than 180000 in 2050 in the USA (8).

Originator imatinib has been used in Turkey since 2003. However, the generic formulations of drugs are increasing, since treatment costs give a great additional burden to the national economy and generic imatinib formulations have been used since 2012 (9).

It has been shown that imatinib is generally well-tolerated and the most important side effect that negatively affects the quality of life is chronic fatigue. Data on new generation TKIs is scarce. We believe that the quality of life data regarding generic imatinib and new generation TKIs are important. In our study, we aimed to evaluate the quality of life of CML patients who are still taking a TKI (imatinib, dasatinib or nilotinib).

MATERIALS and METHODS

In this study, a total of 120 patients with CML were evaluated. Sociodemographic characteristics and laboratory results were retrospectively obtained from the existing

records, and the quality of life was evaluated during the last routine control visit. EORTC QLQ-CML24 and EORTC QLQ-C30 (version 3.0) scales were used to evaluate the quality of life. The study was approved by local ethical committee and is in accordance with the current version of the Helsinki Declaration.

EORTC-QLQ-C30 (version 3.0) has 30 items. Measured areas are; physical, role, cognitive, emotional, social and global quality of life. High overall score refers to better function. High symptom score expresses higher symptom distress. The EORTC QLQ-C30 (version 3.0) has been found reliable and valid for Turkish patients (10).

Efficace et al. (11) have published EORTC QLQ-CML24 for CML patients in 2014. EORTC QLQ-CML24 is used with the EORTC QLQ-C30. Twenty four items are added to QLQ-C30 (54 items totally). Measured areas are; symptoms associated with illness and treatment, psychosocial issues, infertility, body image, treatment program distress and satisfaction.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed by using SPSS v.21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). *Pearson Exact Chi-square* test was performed on categorical data comparison of the patients and *independent sample t* test was applied to compare the differences between groups. Data are expressed either as frequencies (*n*), *mean ± standard deviation* ($\bar{x} \pm sd$). *Pearson* correlation analysis was applied to determine the relationship between laboratory parameters and the scales. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

All patients participated in the survey were at chronic stage. The mean age was 55 ± 14.4 years. The mean duration of disease at the time of the survey was 6.7 ± 4.5 years. Fifty six percent of the patients were female and 44% were male. The sokal risk was found low in 69% and moderate in 31% of the patients.

The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score was 0 in 105 patients, 1 in 12 patients, and 2 in 3 patients. Responses were recorded as complete hematologic response (CHR) in 87% and major molecular response (MMR) in 81% of patients. Seventy (60%) patients were using imatinib, 25

(21%) patients were using nilotinib and 23 (19%) patients were using dasatinib at the time of evaluation.

When we evaluated hematological and biochemical parameters most parameters were found similar between 3 groups. The different parameters were as follows:

- 1) Mean corpuscular volume (MCV) was highest in imatinib group (91.31 ± 5.11 fl for imatinib, 84.10 ± 6.71 fl for dasatinib, 86.82 ± 6.72 fl for nilotinib ($p=0.000$).
- 2) Calcium was lowest in dasatinib group (10.41 ± 10.62 mg/dl for imatinib, 9.11 ± 0.50 mg/dl for dasatinib, 9.30 ± 0.58 mg/dl for nilotinib) ($p=0.01$).
- 3) Total protein was lowest in imatinib group (6.76 ± 0.62 g/dl for imatinib, 7.13 ± 0.49 g/dl for dasatinib, 7.33 ± 0.46 g/dl for nilotinib) ($p=0.000$).
- 4) Total bilirubin was highest in nilotinib group (0.38 ± 0.17 mg/dl, 0.52 ± 0.31 mg/dl, 0.84 ± 0.62 mg/dl for nilotinib) ($p=0.000$).
- 5) Gamma glutamyl transpeptidase (GGT) was highest in nilotinib group (16.41 ± 7.96 U/L for imatinib, 27.00 ± 18.18 U/L for dasatinib, 43.52 ± 29.53 U/L for nilotinib) ($p=0.000$).
- 6) Alkaline phosphatase (ALP) was highest in nilotinib group (74.02 ± 35.52 U/L for imatinib, 69.75 ± 31.60 U/L for dasatinib, 86.84 ± 19.21 U/L for nilotinib) ($p=0.003$).
- 7) Creatine kinase (CK) was highest in imatinib group (206.10 ± 194.80 U/L for imatinib, 176.35 ± 134.20 U/L for dasatinib, 94.64 ± 43.23 U/L for nilotinib) ($p=0.000$).
- 8) Amylase was highest in dasatinib group (70.07 ± 20.49 U/L for imatinib, 81.95 ± 33.54 U/L for dasatinib, 63.52 ± 19.72 U/L for nilotinib) ($p=0.035$).

The satisfaction with care information was higher in dasatinib group when compared with imatinib (75.46 ± 17.00 for imatinib, 84.78 ± 20.66 for dasatinib, $p=0.007$). All other scales were found similar between groups. There were no correlations between scales and haematological and/or biochemical parameters and molecular responses.

DISCUSSION

In this study, we evaluated 120 CML patients totally. Responses were recorded as CHR in 87% and MMR in 81% of patients. This finding was related with the shorter treatment duration

at the time of evaluation for some patients.

When we examined biochemical parameters we saw that calcium was lowest in dasatinib group so we suggest that patients under dasatinib should be monitored more carefully for calcium supplementation. Highest bilirubin, GGT and ALP in nilotinib group was correlated with the well known adverse event profile of nilotinib. Lowest protein and the highest MCV in imatinib group suggested an effect of imatinib on protein synthesis.

Highest CK in imatinib group was correlated with the observation of more frequent muscle cramps in our patients under imatinib. Although pancreatitis is usually observed with nilotinib, amylase was highest in dasatinib group but this was not clinically significant.

World Health Organization (WHO) defines health as; physical, spiritual and social aspects of a complete well-being. Based on this definition, the goal of health services is not only to improve or prevent diseases, but also to provide a high quality of life for the patients to maintain their role in the society.

Patient-reported outcome (PRO) tools for measuring the quality of life in CML patients treated with TKIs are as follows:

1. General Tools, Non-Specific to cancer: European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D), Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)
2. Tools specific to cancer, non-specific to CML: Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ), EORTC Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), Functional Assessment of Cancer Therapy – Biologic Response Modifiers (FACT-BRM), Functional Assessment of Cancer Therapy-Anti angiogenesis Therapy (FACT-Anti-A)
3. Specific Tools for Leukaemia or CML: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukaemia (FACT-Leu), MDASI-CML, EORTC QLQ-CML24 (10-12).

In our study, the life quality of 120 patients with CML was evaluated with EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and EORTC QLQ CML-24 scales. To our knowledge there is no similar study in the literature, comparing 3 treatment groups (imatinib, dasatinib and nilotinib) and using the same scales.

Ugur et al. (13) evaluated the quality of life of patients under dasatinib and nilotinib by only EORTC QLQ-C30 questionnaire. In this study, the general health scale was found lower than dasatinib for nilotinib. The physical function scale was similar for imatinib, dasatinib and nilotinib. There was no significant difference between the groups for the role function scale. The emotional and perceptual function scale and the symptom fatigue scale was lower than dasatinib for nilotinib, no difference was found between groups for social function and nausea-vomiting scales. Uğur et al. (13) found no significant difference between the patients using imatinib, dasatinib, nilotinib and all 2nd generation TKIs for symptom pain scale. They could not find a significant difference between the groups under imatinib, dasatinib, nilotinib and all 2nd generation TKIs, for dyspnea symptom scale and for symptom loss of appetite, constipation, diarrhea and financial difficulties scales also. In our study, the results were found similar for all groups.

Unnikrishnan et al. (14) evaluated 221 CML patients with the scales used in our study but evaluated only patients using imatinib. The general health scale was higher in patients who show adherence to the treatment than those who do not. The physical function and role function scales were found higher in patients who are adherent with imatinib. On the other hand, the symptom nausea and vomiting scale was lower in adherent patients. The symptom pain scale was higher in patients who were adherent than those who were not. In our study, we did not evaluate results according to treatment adherence so it is difficult to make comment.

Although Ugur et al. (13) could not found a significant difference between the groups for the symptom insomnia scale, insomnia scale in nilotinib group was lower than the dasatinib group in our study (16.00 ± 23.80 for nilotinib and 28.70 ± 35.25 for dasatinib) ($p = 0.027$). Concomitant drug side effects may have an impact on this point but we unfortunately did not examine the side effects specifically.

The satisfaction with care information was higher in dasatinib group when compared with imatinib (75.46 ± 17.00 for imatinib, 84.78 ± 20.66 for dasatinib, $p = 0.007$). Maybe this difference can be explained by the relationship with food intake because it is easier to inform the patient if the drug has no

relationship with the stomach being empty or not. All other scales were found similar between groups suggesting that the more potent 2nd generation TKIs were well tolerated as imatinib and had a similar effect on quality of life.

Unfortunately, comparisons could be made mainly with 2 studies. Distinct results were suggested to be associated with the size of patient population, different sociodemographic characteristics, lack of consideration of adherence to therapy, and differences in the imatinib preparations. Since heterogeneous patient groups and different scales were used in other available quality of life studies, direct comparison was not found appropriate. However, we believe that our study may raise the interest for further studies with the same scales.

In conclusion, a good quality of life is a rising target of therapy for all patients. The number of studies investigating the quality of life with first and second generation TKIs can lead to developments in the era of individualized therapy in CML.

REFERENCES

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-172.
2. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB, Keating MJ, Trujillo J, Gutterman J. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987;69:1280-1288.
3. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:973-988.
4. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007;357:258-265.
5. Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8:iii, 1-120.
6. Cortes J, Lipton JH, Rea D, Digumarti R, Chuah C, Nanda N, Benichou AC, Craig AR, Michallet M, Nicolini FE, Kantarjian H; Omacetaxine 202 Study Group. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* 2012;120:2573-2580.
7. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjöberg J, Andersson T, Hoglund M, Richter J, Landgren O, Kristinsson SY, Dickman PW. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol* 2011;29:2514-2520.
8. Richard A Van Etten M. Clinic manifestations

and diagnosis of chronic myeloid leukemia 2014.

9. Eskazan AE, Ayer M, Kantarcioglu B, Arica D, Demirel N, Aydin D, Yalniz FF, Elverdi T, Salihoglu A, Ar MC, Ongoren Aydın S, Baslar Z, Aydin Y, Tuzuner N, Ozbek S, Soysal T. First line treatment of chronic phase chronic myeloid leukaemia patients with the generic formulations of imatinib mesylate. *Br J Haematol* 2014;167:139-141.
10. Guzelant A, Goksel T, Ozkok S, Tasbakan S, Aysan T, Bottomley A. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13:135-144.
11. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Saussele S, Abel G, Caocci G, Guilhot F, Cocks K, Naeem A, Sprangers M, Oerlemans C, Chie W, Castagnetti F, Bombaci F, Sharf G, Cardoni A, Noens L, Pallua S, Salvucci M, Nicolatou-Galitis O, Rosti G, Mandelli F. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid

leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res* 2014;23:825-836.

12. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Dobrez DG, Hensley ML, Cella D; IRIS Investigators. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003;21:2138-2146.
13. Ugur MC, Kutbay YB, Ozer Kaya O, Ceylan C. Assessment of Quality of Life of Chronic Myeloid Leukemia Patients by Using the EORTC QLQ-C30. *Turk J Haematol* 2017;34:197-199.
14. Unnikrishnan R, Veeraiah S, Mani S, Rajendranath R, Rajaraman S, Vidhubala Elangovan GS, Radhakrishnan V, Ganesan TS, Sagar TG, Ganesan P. Comprehensive Evaluation of Adherence to Therapy, Its Associations, and Its Implications in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:366-371 e3.

The Prognostic Impact of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Small-Cell Lung Cancer

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik Önemi

Mustafa Altınbaş¹, Mevlüde İnanç², Cengiz Karaçin³

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

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24.07.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 01.08.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.49369

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Son dönemde immünoterapilerin sağkalıma küçük bir katkısı olsa da küçük hücreli akciğer kanserinde halen yeni tedavilere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) bilinen prognostik faktörlere ek olarak bir sistemik inflammatuar indeks olan nötrofil-lenfosit oranının (NLO) prognostik önemi göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Toplam 203 KHAK'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, tedavi rejimleri, hastalık progresyon ve eksitus tarihleri hastane otomasyon sisteminden veya hasta dosyalarından elde edildi. Genel sağkalımı (OS) etkileyen faktörler tek değişkenli analizle saptandıktan sonra bağımsız prognostik faktörlerin tespiti için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR: Ortalama yaş 58±9,3 idi. Hastaların %91,6'sı erkek idi. Hastaların %64,5'i yaygın hastalık evresindeydi. En sık uygulanan kemoterapi rejimi cisplatin + etoposid, ortalama kür sayısı 6 idi. Objektif yanıt oranı (ORR) %65,7 idi. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda yaygın hastalık evresi, ileri yaş (≥65), yüksek NLO (≥5) ve yüksek LDH düzeyi (≥550) OS için bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: NLO'nun genel sağ kalımı (OS) etkileyen bağımsız prognostik faktörlerden biri olabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), Prognostik faktör, Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), Sağkalım

ABSTRACT

INTRODUCTION: Although immunotherapies have made a small contribution to survival in recent years, there is a need for new treatments for small cell lung cancer (SCLC). We aimed to show the prognostic importance of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), which is a systemic inflammatory index, in addition to the known prognostic factors in SCLC in this study.

METHODS: We retrospectively evaluated a total of 203 SCLC patients. Demographic data, treatment regimes, disease progression and date of exitus were retrieved from patient files and the hospital automated records system. After the determination of factors affecting overall survival (OS) with univariate analysis, Cox regression model was performed to demonstrate the prognostic factors affecting OS.

RESULTS: The patients comprised 91.6% males and 8.4% of females with a mean age of 58±9.3 years. One-hundred-thirty-one (64.5%) patients had extensive-stage disease. The most frequently applied chemotherapy regime was cisplatin+etoposide, with a median of 6 cycles. The objective response rate (ORR) was 65.7%. As a result of Cox regression analysis, the extensive-stage disease, advanced age (≥65 years), high NLR (≥5), and high LDH level (≥550) were determined to be independent poor prognostic factors for OS.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The results of the study showed that high NLR has negative impact on OS in patients with SCLC.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Prognostic factor, Small cell lung cancer (SCLC), Survival

INTRODUCTION

Lung cancer is one of the most frequently seen cancers throughout the world (1). Small cell lung cancer (SCLC) shows different biological behavior than other histopathological types and responds well to chemotherapy(1).However, resistance to treatment develops after a short time and the disease progresses(1).With the usage of immunotherapy and chemotherapy (CT) combinations in extensive-stage disease, an advantage has been obtained of approximately 2 months in overall survival (OS) compared to CT alone (2). Nevertheless, the median OS has not exceeded 12 months (2).

Limited-stage disease, ECOG performance status of 0-1, female gender, absence of brain metastasis at the time of diagnosis, no dose reduction in chemotherapy and normal serum LDH values have been determined as independent good prognostic factors determining OS in SCLC patients (3-5). A high complete response rate and a long duration of response time to progression are markers of good prognosis in SCLC patients (6).Smoking has a negative effect on OS(4) with significantly lower survival reported for smokers compared to non-smokers (7). An advantage of 9 months OS has been reported for non-smokers compared to patients who smoke (7).

The prognostic importance of systemic inflammatory response has been shown in several cancer types(8, 9). Laboratory markers of systemic inflammation include a high C-reactive protein (CRP), hypoalbuminemia, neutrophilia, thrombocytosis, and lymphopenia. Previous studies have also shown that the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), as another systemic inflammatory marker, could be used as a prognostic factor in lung cancer, just as it is in other cancer types(10-13). The majority of studies on this subject have been conducted on patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC), and there are very few studies with a

limited number of patients that have been conducted on SCLC patients (10-15).Therefore, we aimed to demonstrate the prognostic importance of NLR in a large SCLC populationin this multicentric study.

MATERIAL METHOD

The presented study was approved by the ethics committee of the Erciyes University Faculty of Medicine. We retrospective reviewed a total of 203 patients with SCLC between February 2005 and February 2018 in Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital and Erciyes University Faculty of Medicine Hospital. The patients included were aged ≥ 18 years with a histopathologically confirmed diagnosis with SCLC. Patients were excluded if they had a previously known diagnosis of non-small cell lung cancer, if mixed cancer cells (non-small cell) were determined in the histopathological diagnosis, if they withdrew from follow-up during the treatment period or if data were not available.

Data were obtained from the patient files and hospital automated system and were added to the database, including age, gender, disease stage, treatment regimes applied and durations, hemogram (neutrophil count, lymphocyte count), serum lactate dehydrogenase (LDH), coagulation parameters, date of disease progression, exitus or final follow-up examination. The OS of all the patients was calculated, defined as the time from diagnosis to death of any cause. The NLR was calculated as the neutrophil absolute count divided by the total lymphocyte count.

Statistical Analysis

Statistical analysis were done via IBM SPSS vn. 20 software. Parametric variables were stated as mean $\pm$ standard deviation (SD) values and nonparametric variables as median (range). In the determination of factors affecting

survival, ROC analysis was applied to determine the optimal cutoff values in respect of age and laboratory values. In the survival analyses, the Kaplan-Meier survival analysis was used, and Cox Regression analysis was used to demonstrate the independent prognostic factors affecting survival. All the analyses were made two-way and a value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The patients comprised 91.6% males and 8.4% of females with a mean age of 58 ± 9.3 years. One-hundred-thirty-one (64.5%) patients had extensive-stage disease. The most common metastatic site was the liver. The most frequently applied chemotherapy regimen was cisplatin+etoposide, with a median of 6 cycles. The objective response rate (ORR) in a total of 198 treated patients was 65.7% (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients		
		n:203
Age, mean $\pm$ sd		58 $\pm$ 9.3
Sex, male, n(%)		186 (91.6)
Stage		
	Limited, n(%)	72 (35.5)
	Extensive, n(%)	131 (64.5)
Metastatic site		
	Liver, n(%)	54 (26.6)
	Lung, n(%)	24 (11.8)
	Bone, n(%)	31 (15.3)
	Brain, n(%)	23 (11.3)
	Adrenal, n(%)	20 (9.8)
	Other, n(%)	23 (11.3)
Chemotherapy regimen		
	Cisplatin + Etoposide, n(%)	187 (92.1)
	Other, n(%)	10 (4.9)
	No, n(%)	6 (3.0)
Response to treatment		
	Complete, n(%)	8 (4.0)
	Partial, n(%)	61 (30.8)
	Stable, n(%)	61 (30.8)
	Progressive, n(%)	67 (34.3)
	Not appliciabe, n(%)	6 (3.0)

The median follow-up period was 9 months (range, 1-107 months). The median OS

of the whole patient group was 9 months (95% CI, 7.8-10.1 months). A total of 190 (93.5%) patients died due to SCLC. The result of the univariate survival analysis of factors affecting

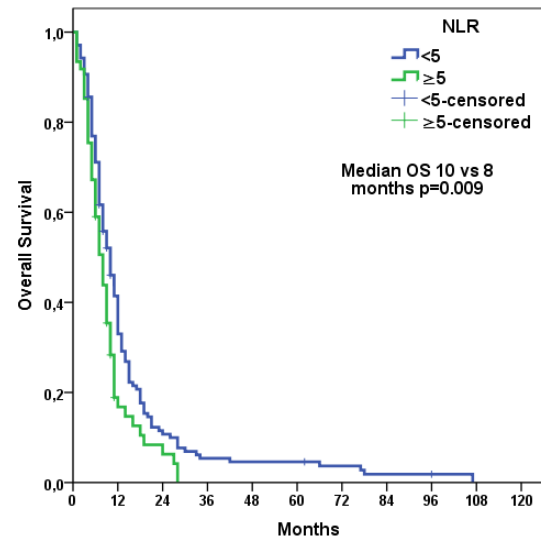


Figure 1: Overall survival according to neutrophile-lymphocyte ratio

OS are shown in Table 2. In patients with the extensive-stage disease, advanced age, high neutrophil count, high NLR or high LDH, OS was shorter. The median OS of patients with $NLR \geq 5$ was 8 months (range, 6.3-9.6 months) and for those with $NLR < 5$, median OS was 10 months (range 8.2-11.7 months) ($p = 0.009$) (Fig. 1).

Table 2: The univariate survival analysis of factors affecting OS			
		Median OS – months, (%95 CI)	p-value
Sex			
	Male	9 (7.7-10.2)	0.587
	Female	8 (4.3-11.7)	
Stage			
	Limited	11 (9.3-12.6)	<0.001
	Extensive	8 (6.8-9.1)	
Age, year			
	<65	10 (8.6-11.3)	0.006
	≥ 65	7 (5.6-8.3)	
Leukocytecount			

	<11000	9 (7.6-10.4)	0.069
	≥11000	8 (6.1-9.8)	
Neutrophilcount			
	<7000	10 (8.1-11.8)	0.009
	≥7000	7 (5.1-8.8)	
Lymphocytecount			
	<2000	9 (7.7-10.2)	0.189
	≥2000	8 (6.2-9.7)	
NLR			
	<5	10 (8.2-11.7)	0.009
	≥5	8 (6.3-9.6)	
LDH			
	<550	10 (8.6-11.3)	0.001
	≥550	7 (5.8-8.2)	
Abbreviations: OS, Overall survival; CI, Confidence interval; NLR, Neutrophil-lymphocyte ratio; LDH: lactate dehydrogenase.			

As a result of Cox regression analysis, the extensive-stage disease, advanced age (≥65 years), high NLR (≥5), and high LDH level (≥550) were determined to be independent prognostic factors for SCLC.

p=0.019)(14). Although NLR was seen to be higher in patients with the extensive-stage disease compared to those with the limited-stage disease, multivariate analysis showed that high NLR had negative impact on survival independent of disease stage (HR:1.46, p=0.043) (14). Similarly in the current study, OS was shorter in patients with high NLR (≥5) compared to those with low NLR (8 vs 10 months, p=0.009). The results of multivariate analysis also showed that high NLR was an independent poor prognostic factor (HR: 1.06, p<0.001). Wang et al found that high NLR (≥3) was related to poor prognosis only in SCLC with mixed histopathology diagnosis (HR:1.70, p=0.030), and NLR did not show prognostic importance in pure SCLC (15). Therefore, because of the differences between these studies, there is a need for additional studies to be able to show the prognostic importance of NLR in SCLC.

Table 3. Multivariate Cox regression analysis to determine independent prognostic factors affecting OS				
	OS	Confidence interval (CI %95)		
	HR	Lower limit	Upper limit	p-value
Stage (Extensive vs limited)	1.53	1.11	2.11	0.009
Age (≥65 vs <65)	1.03	1.02	1.05	<0.001
Leukocytecount (≥11000 vs <11000)	1.00	1.00	1.00	0.376
Neutrophilcount (≥7000 vs <7000)	0.98	0.92	1.05	0.675
Lymphocyte count (<2000 vs ≥2000)	1.22	0.93	1.61	0.139
NLR (≥5 vs <5)	1.06	1.02	1.09	0.001
LDH (≥550 vs <550)	1.02	1.01	1.03	0.043
Abbreviations: OS, Overall survival; CI, Confidence interval; NLR, Neutrophil-lymphocyte ratio; LDH: lactate dehydrogenase.				

DISCUSSION

We aimed to investigate the prognostic importance of NLR in SCLC. The results of the study demonstrated that NLR was an independent prognostic factor in addition to disease stage, age, and LDH level.

In a study of 187 SCLC patients by Kang et al, NLR was shown to be an independent prognostic factor, and OS was shorter in those with NLR ≥4 compared to those with NLR <4 (median OS: 9.2 vs. 11.1 months,

Previous studies have shown that NLR is not only prognostic but can also be used as a predictive marker(16, 17). In a study of NSCLC patients treated with nivolumab, Diem et al showed that NLR could predict the response to treatment and in those with NLR >5, OS was shorter than those with NLR <5 (NLR corresponding to 5.1 months, p=0.013) (16). Similar results were shown in patients with malignant melanoma (17). Capone et al reported that malignant melanoma patients who had NLR ≥5 at the time of diagnosis had worse survival (17). As the use of immunotherapies in

SCLC is still not widespread, the predictive importance of NLR is still not known.

In a study that used atezolizumab in combination with CT in SCLC, longer survival was obtained in the combination arm compared to the only CT arm(2). When the subgroup analyses were evaluated there was seen to be a survival advantage especially in patients aged >65 years and in those with ECOG performance status of 1(2). Age and ECOG performance status are known to be prognostic markers in SCLC(4). From this point, it was thought that as NLR was shown to be a prognostic marker in the current study, it could have predictive importance in patients applied with immunotherapy, and studies could be designed on this subject.

Li et al showed that extensive stage disease had a significant negative effect on survival(5). As a result of multivariate analysis, the extensive-stage disease was shown to be a poor prognostic factor (5). In a retrospective study by Wahba et al, similar results were obtained (4). Brueckl et al reported longer survival in those with the limited-stage disease compared to those with the extensive-stage disease (3). As expected, we showed that patients with extensive-stage disease had shorter OS. This result was attributed to the higher tumor load in the extensive-stage disease.

In a study by Wahba et al, advanced age was found to be related to a poor prognosis for SCLC(4). OS was determined to be significantly shorter for patients aged ≥ 65 years compared to those <65 years ($p=0.03$) (4). In a study by Bremnes et al, no difference was determined between patients older and younger than 65 years in respect of OS (18). Similar to the Wahba et al study, older age was associated with poor prognosis in the current study, with OS determined as 7 months in patients aged ≥ 65

years and 10 months in <65 years ($p=0.006$). In a retrospective study of 106 patients by Brueckl et al, elevated LDH was found to be related to non-response to treatment in SCLC (3). Wahba et al obtained similar results and as a result of multivariate analysis, a high LDH level was shown to be a poor prognostic factor(4). Similarly, Bremnes et al reported that an LDH level of ≥ 540 significantly shortened survival (18). In the current study, OS was seen to be shorter in patients with LDH ≥ 550 (7 months vs. 10 months, $p=0.001$).

There were some limitations to this study. As factors such as corticosteroid use and infection, which could affect neutrophil and lymphocyte counts, were not taken into consideration, this could have affected the results of the analyses. In addition, there was insufficient data about smoking, so the factor of smoking could not be added to the survival analyses. Finally, as there was a lack of information about side-effects related to the chemotherapy applied and post-treatment tests, the effect on survival of changes in neutrophil and lymphocyte counts and the NLR could not be shown in this study.

CONCLUSION

The results of this study showed that NLR, which is a simple, inexpensive and readily available test that can be calculated from a hemogram, can be used as a prognostic marker in SCLC. There is a need for additional validation studies to determine the optimal cutoff value for NLR.

Acknowledgements The authors thank all participants of the study.

Funding: The authors report no sponsorship or funding.

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

References

1. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Res.* 2016;170:301-22.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2220-29.
3. Brueckl WM, Herbst L, Lechler A, et al. Predictive and prognostic factors in small cell lung carcinoma (SCLC)-analysis from routine clinical practice. *Anticancer Res.* 2006;26:4825-32.
4. Wahba HA, El-Hadaad HA, Anter AH, Ahmad MA-S, Ghazy HFA-EH. Outcomes and Prognostic Factors of Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Advances in Lung Cancer.* 2018;7:21-31.
5. Li J, Dai C-H, Chen P, et al. Survival and prognostic factors in small cell lung cancer. *Med Oncol.* 2010;27:73-81.
6. Sedef AM, Çalikuşu Z, Bahçeci A, Gökçay S, Sümbül AT. The Prognostic Significance of Complete Response Rates in Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Turkish Journal of Oncology.* 2019;34:45-8.
7. Chen J, Jiang R, Garcés YI, et al. Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: a study of 284 patients. *Lung Cancer.* 2010;67:221-26.
8. Hizal M, Sendur MA, Yasar HA, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for survival in patients with advanced renal cell carcinoma (Turkish Oncology Group Study). *J Oncol Pharm Pract.* 2020;1078155219900908.
9. Imamoglu GI, Eren T, Baylan B, Karacın C. May High Levels of Systemic Immune-Inflammation Index and Hematologic Inflammation Markers Suggest a Further Stage in Testicular Tumours? *Urol Int.* 2019;103:303-10.
10. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2009;137:425-28.
11. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:5237-42.
12. Pinato D, Shiner R, Seckl M, Stebbing J, Sharma R, Mauri F. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2014;110:1930-35.
13. Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:280-85.
14. Kang MH, Go S-I, Song H, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2014;111:452-60.
15. Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics.* 2015;70:524-30.
16. Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2017;111:176-81.
17. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer.* 2018;6:74.
18. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebø U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer.* 2003;39:303-13.

Address for correspondence:

e-mail: cengizkaracin@yahoo.com

Available at www.actaoncologicatursica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Accompanying prostate pathologies in patients undergoing radical cystoprostatectomy due to bladder cancer

Mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda eşlik eden prostat patolojileri

Cevahir Özer¹, Bermal Hasbay²

¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Üroloji Bölümü, Adana

²Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Patoloji Bölümü, Adana

Dergiye Ulaşma Tarihi:01.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi:17.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.54765

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada ürotelyal mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda eşlik eden prostat patolojilerini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Retrospektif çalışmada, 2001 - 2019 tarihleri arasında mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan 197 hasta değerlendirildi. Non-ürotelyal mesane kanseri nedeniyle opere edilenler, kadınlar, prostat korunarak sistektomi yapılanlar ve operasyon öncesinde prostat kanseri tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ürotelyal mesane tümörü nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan toplam 169 erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 64.9 ± 8.2 (38 – 86) yılıdır. Eşlik eden prostat patolojilerinin dağılımı 80 (%47.3) hastada benign prostat patolojileri, 38 (%22.5) hastada yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi ve 51 (%30.2) hastada prostat kanseri şeklindeydi. 47 (%27.81) hastada mesane kanserinin prostata invazyonu mevcuttu. Prostat kanseri saptanan hastaların prostat spesifik antijen değerleri (3.5 ± 3.0) prostat kanseri olmayanlara göre (2.6 ± 4.0) anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.014$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Mesane kanseri nedeniyle opere edilecek erkek hastaların yönetiminde prostat kanserinin, prostat kanseri prekürsörü lezyonların ve prostata mesane kanseri invazyonun eşlik edeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Prostat koruyucu sistektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi prostatın ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Mesane kanserine eşlik eden prostat kanserinin klinik önemi tartışmalı olsa da, Gleason skoru yüksek ileri yaşlı hastaların prostat kanseri açısından takibi göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: mesane kanseri, sistoprostatektomi, prostat kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to evaluate the accompanying prostate pathologies in patients undergoing radical cystoprostatectomy for urothelial bladder cancer.

METHODS: In the retrospective study, 197 patients who underwent radical cystectomy due to bladder tumor between 2001 and 2019 were evaluated. Those who were operated for non-urothelial bladder cancer, women, those who underwent prostate-sparing cystectomy, and those diagnosed with prostate cancer before the operation were excluded. A total of 169 male patients who underwent radical cystoprostatectomy due to urothelial bladder tumor were included in the study.

RESULTS: The mean age of the patients was 64.9 ± 8.2 (38 – 86) years. Distribution of concomitant prostate pathologies was benign prostate pathologies in 80 (47.3%), high grade prostatic intraepithelial neoplasia in 38 (22.5%) and prostate cancer in 51 (30.2%) patients. Prostate specific antigen values (3.5 ± 3.0) of patients with prostate cancer were significantly higher than those without prostate cancer (2.6 ± 4.0) ($p = 0.014$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In the management of male patients who will be operated for bladder cancer, it should be considered that prostate cancer, prostate cancer precursor lesions and prostate invasion might accompany bladder cancer. Prostate should be evaluated in detail before the operation in patients who are planned to undergo prostate-sparing cystectomy. Although the clinical importance of prostate cancer accompanying bladder cancer is controversial, the follow-up of patients with advanced Gleason score in terms of prostate cancer should not be ignored.

Keywords: bladder cancer, cystoprostatectomy, prostate cancer

GİRİŞ

Mesane kanseri dünya genelinde en sık

görülen dokuzuncu kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 3 kat daha sık görülen mesane kanseri, üriner sistem kanserleri



Orijinal Makale

arasında, prostat kanserinden sonra, ikinci sırada yer almaktadır (1). Primer mesane kanserlerinin %90-95'i ürotelyal karsinomdur, kalan %5-10'u ise diğer histolojik tipdeki epitelyal ve/veya mezenkimal tümörler oluşturmaktadır (2). Mesane kanserlerinin yaklaşık %25'i tanı anında kasa invazedir (3). Kasa invaze ve çok yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin tedavisinde optimal seçenek radikal sistektomidir (4,5). Erkeklerde, standart radikal sistektomi mesane ile birlikte prostat, seminal veziküller ve vaz deferenslerin distal ucu da çıkartılarak radikal sistoprostatektomi şeklinde yapılmalıdır (6). Bu durum, mesane kanserine eşlik eden prostat patolojilerinin klinik açıdan değerlendirilmesini önemli hale getirmektedir. Bu patolojilerden en önemlisi, erkeklerde akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen kanser olan, prostat kanseridir (1). Bununla birlikte, radikal sistektomi yapılan olgulara eşlik eden prostat kanseri olgularının büyük çoğunluğu organa sınırlı ve klinik olarak önemsizdir (7,8,9,10).

Bu çalışmada, mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi uyguladığımız hastalarımızda eşlik eden prostat patolojilerini güncel literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, 2001 - 2019 tarihleri arasında sistektomi yapılan 197 hasta değerlendirildi. Ürotelyal mesane tümörü nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan 169 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Non-ürotelyal mesane tümörü nedeniyle opere edilen 7 hasta, kadın hastalar (toplam 17 hasta), prostat korunarak sistektomi uygulanan 2 hasta, eozinofilik sistit nedeniyle opere edilen 1 hasta ve öncesinde prostat kanseri tanısı olan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan operasyon öncesi aydınlatılmış onam formu alındı. Tüm hastalara standart açık radikal sistoprostatektomi uygulandı. Cerrahi örnekler %10'luk formalin ile fikse edildikten sonra mesanede tümörden, ön ve arka duvarda, sağ ve sol domdan, ureter ve lenf nodlarından örnekler alındı. Prostat ise 2-3 mm aralıklarla

dilimlenerek, apeks ve seminal veziküller dahil haritalandırılarak örneklendirildi. Parafin bloklanan örnekler 3-5 µm aralığında kesilip, Hematoksilen-Eozin ile boyandıktan sonra değerlendirildi. Mesane tümörü patolojik tümör (pT) evrelemesi için TNM sınıflaması, histopatolojik tiplendirmesi ve derecelendirmesi için ise Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması kullanıldı (11,12). Eşlik eden prostat kanseri ise Gleason sistemine göre derecelendirilmiştir (13). Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: KA19/432) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi. Yaş, operasyon öncesi prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, mesane kanserlerinin pT evresi, eşlik eden prostat patolojileri (benign prostat patolojileri, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi [PIN], prostat kanseri), mesane kanserinin prostata invazyonu ve prostat kanseri tespit edilen olgularda patolojik tümör derecesi (Gleason skoru) kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi ve ya Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U ve ya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 64.9 ± 8.2 (38 – 86) yılı. Eşlik eden prostat patolojilerinin dağılımı 80 (%47.3) hastada benign prostat patolojileri (benign prostat hiperplazisi, granülomatöz prostatit gibi), 38 (%22.5) hastada yüksek dereceli PIN ve 51 (%30.2) hastada prostat kanseri şeklindeydi. 47 (%27.8) hastada mesane kanserinin prostata stromal invazyonu



mevcuttu. invazyon görülen hastalarda, 33 (%19.5) hastaya benign prostat patolojileri, 9 (%5.3) hastaya prostat kanseri ve 5 (%3.0) hastaya ise yüksek dereceli PIN eşlik ediyordu. 47 (%27.8) hastada sadece benign prostat patolojileri mevcuttu. Hastaların ortalama PSA değeri 2.8 ± 3.7 (0.14 – 29.91) ng/mL idi. Prostat kanseri saptanan hastaların PSA değerleri (3.5 ± 3.1 , 0.30 – 12.97) hem prostat kanseri olmayanlara göre (2.6 ± 4.0 , 0.14 – 29.91) hem de yüksek dereceli PIN (2.4 ± 3.0 , 0.17 – 10.62) ve diğer (benign patolojiler ve izole invazyon) (2.6 ± 4.4 , 0.14 – 29.91) gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.014$) (Resim 1). Bununla birlikte, hasta sayısının az olması nedeniyle, prostat kanseri

tespiti için PSA eşik değeri belirlenemedi. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Prostat kanseri tespit edilen hastaların sonuçları değerlendirildiğinde, sadece 1 hastada Gleason skoru >7 (Grade grup 5) iken, 3 hastada Gleason skoru 7 (Grade grup 2), kalan 47 hastada ise Gleason skoru <7 (Grade grup 1) idi. Ürotelyal karsinomun prostata invazyonu 4 hasta mukozal, 43 hastada ise stromal invazyon şeklindeydi. Mukozal invazyon görülen hastalardan 2 tanesinin mesane tümörü pT evresi 0, 1 tanesinin 1, kalan 1 tanesinin ise 3 idi. Stromal invazyon görülen olguların tamamı evre 4 idi.

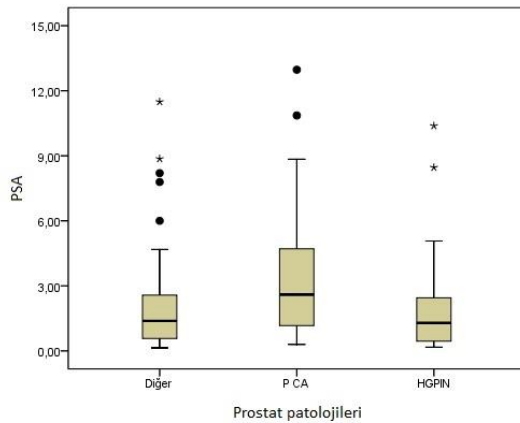
Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

	PCa	HG-PIN	Diğer	Toplam	p
n (%)	51 (30.2)	38 (22.5)	80 (47.3)	169 (100)	-
Yaş (yıl)	62.9±8.4 (45-86)	64.8±7.7 (44-85)	66.4±8.4 (38-86)	64.9±8.2 (38-86)	0.140
Mesane T evresi, n (%)					0.065
T0	3 (1.8)	6 (3.6)	5 (3)	14 (8.3)	
Tis	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	8 (4.7)	
T1	3 (1.8)	7 (4.1)	7 (4.1)	17 (10.1)	
T2	16 (9.5)	11 (6.5)	18 (10.5)	45 (26.6)	
T3	12 (7.1)	7 (4.1)	15 (8.9)	34 (21.1)	
T4	14 (8.3)	4 (2.4)	33 (19.5)	51 (30.2)	
Prostat invazyonu, n (%)	9 (17.6)	5 (13.2)	33 (41.3)	47 (27.8)	0.001
PSA (ng/mL)	3.5±3.1 (0.30-12.97)	2.4±3.0 (0.17-10.62)	2.6±4.4 (0.14-29.91)	2.8±3.7 (0.14-29.91)	0.014



Gleason skoru, n (%)		-	-	-	-
<7	47 (92.2)				
7	3 (5.8)				
>7	1 (2.0)				

n: sayı, PCa: prostat kanseri, HGPIN: yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, T: tümör, is: in-situ



Resim 1. Farklı prostat patolojilerindeki PSA düzeyleri.

TARTIŞMA

İnvaziv mesane kanseri olan hastalardan elde edilen sistoprostatektomi örneklerinin dikkatli bir patolojik değerlendirmesi, eşlik eden prostat lezyonlarının sıklığını değerlendirmek için mükemmel bir fırsat sağlar (14). Ayrıca, mesane kanserli erkek hastaların ameliyat öncesi ve sonrası dönemdeki yönetimine önemli katkıda bulunur.

Literatürde, radikal sistoprostatektomi uygulanan hastalarda eş zamanlı prostat kanseri sıklığı %10 ile %60 arasında bildirilmektedir (15). Oranlar arasında bu değişkenlik çalışmalarda epidemiyolojik, hastaların etnik kökenleri ve patolojik örneklem tekniklerindeki farklılıklar ile açıklanabilir (7,16-18). Batı ülkelerinde bu oran yaklaşık %28'dir (19). Ülkemizden bildirilen yayınlara baktığımızda ise bu oranın %9 ile %22.6 arasında değiştiğini görmekteyiz (20- 27). Bizim çalışmamızda ise 51 hastada (%30.2) prostat kanseri tespit edilmiştir. Bu oran Batı ülkeleri için bildirilen oran ile uyumlu

iken ülkemizden bildirilen oranların üzerindedir. Bu farklılığı hastaların ikamet yerlerindeki farklılıkla açıklamak mümkün görünmemektedir (28). Bununla birlikte, bu durumun patolojik değerlendirme farklılıklarından kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Prostat kesitlerinin kalınlığı ve prostatın tamamının ya da bir kısmının örneklenmesi oranlar arasındaki farklılığa neden olabilir (10). Balcı ve ark. (20), ince kesit aralıkları ile her kadrardan örneklem yaptıklarını belirtirken, Hızlı ve ark. (24) ile Türk ve ark. (22) ise 3 mm kalınlıkta kesitlerle örneklem yapmışlardır. Hızlı ve ark. kesit aralığı bilgisi vermez iken Türk ve ark. her kadrardan örneklem yaptıklarını belirtmişlerdir. Selimoğlu ve ark. (27) çalışmasında kesit aralığı bilgisi verilmeden, her kadrardan örneklem yapıldığı vurgulanmıştır. Sonuçlarımızı karşılaştırdığımız diğer çalışmalarda ise patolojik değerlendirme ile kesit ve kadrant bilgisi verilmemiştir (21,23,25,26). Bizim çalışmamızda ise prostat dokusu 2-3 mm aralıklarla ve haritalama ile



Orijinal Makale

değerlendirilmiştir. PSA düzeyi yüksek olan olguların preoperatif prostat biyopsisi ile değerlendirilmeden çalışmaya dahil edilmesi yalancı rastlantısal prostat kanserine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ülkemizden bildirilen yayınlara baktığımızda, sadece Turan ve ark. peroperatif prostat kanseri şüphesi olan olguları çalışma dışında bırakmışlardır ve rastlantısal prostat kanseri oranlarını %22.6 olarak bildirmişlerdir (23). Fahmy ve ark. tarafından yapılan ve 13140 hastanın değerlendirildiği ve prostat kanseri şüphesi olan olguların da çalışmaya dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analizde rastlantısal prostat kanseri oranı %22.4 olarak bildirilmiştir ve şüpheli olgularda preoperatif prostat biyopsisinin sinir koruyucu ya da prostat koruyucu cerrahi planlanan hastalar dışında klinik katkısının düşük olduğu vurgulanmıştır (18).

Radikal sistoprostatektomilere eşlik edebilen bir diğer prostat patolojisi olan yüksek dereceli PIN, prostat adenokarsinomlarının öncü lezyonları olarak kabul edilirler (29). Prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık %5'inde ve radikal prostatektomi materyallerinin hemen tamamında görülürler. İğne biyopsisinde görülen yüksek dereceli PIN, prostat biyopsisi tekrarında karsinom bulma oranının %25 olduğunu gösterir (30). Literatürde radikal sistoprostatektomi yapılan olgularda izole yüksek dereceli PIN görülme oranı 14% ile %75 arasında değişmektedir (31,32). Ülkemizden bildirilen yayınlarda ise bu oran sadece 2 yayında bildirilmiştir ve görülme oranı yaklaşık %10'dur (20,24). Bizim çalışmamızda 38 hastada (%22.5) prostat kanseri olmadan yüksek dereceli PIN mevcuttu. Bu oranın ülkemizden bildirilen en yüksek oran olması dikkat çekicidir.

Radikal sistoprostatektomi serilerinde prostatta ürotelyal kanser görülme sıklığı %12 ile %48 arasında bildirilmektedir (14,33). Ülkemizden bildirilen yayınlarda ise bu oran %11.4 ile %22.4 arasındadır (20,21). Bizim çalışmamızda bu oran %27.8 bulunmuştur. Sadece 4 hastamızda mukozal invazyon varken 43 hastamızda (%25.4) stromal invazyon mevcuttu ve stromal invazyon olgularının tamamı evre pT4 idi. Stromal invazyon varlığı azalmış sağkalım ve

artmış lenf nodu metastazı ile ilişkili kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir (5). Toplam 122 (%72.2) hastada prostat kanseri (42 hasta izole, 9 ürotelyal kanser ile birlikte), yüksek dereceli PIN (33 hasta izole, 5 hasta ürotelyal kanser ile birlikte) ve izole ürotelyal kanserin prostata invazyonu (33 hasta) mevcuttu. Bu sonuçlar ortotopik üriner diversiyonlarda daha iyi kontinans ve erektile fonksiyon elde etmeye yönelik planlanan prostat koruyucu radikal sistektomilerde operasyon öncesi ayrıntılı değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır (34). Prostat koruyucu sistektomi planlanan hasta grubunda operasyon öncesi, PSA değerlerinden bağımsız olarak, transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi planlanmalıdır (7). Bu hasta grubunun hazırlık aşamasında multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme/ultrasonografi füzyon biyopsinin rutin kullanımı bildirilmemiş olsa da bu yöntemin gelecekte hasta seçim kriterlerini iyileştirebileceği düşünülmektedir (35).

Radikal sistoprostatektomi sırasında rastlantısal tespit edilen prostat kanserlerinin klinik önemi, bu kanserlerin büyük çoğunluğunun iyi diferansiye ve organa sınırlı olması ve sağkalımın temelde mesane kanseri ile ilişkili prognostik parametrelere bağlı olmasından dolayı tartışma konusu olmaya devam etmektedir (7,8,9,10). Bununla birlikte, Gleason skoru 7 ve üzerinde olan 60 yaş üzeri olgularda, özellikle büyük kribriform/intraduktal morfoloji varlığında, eşlik eden prostat kanserinin sağkalımı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (10). Çalışmamızın retrospektif ve hasta sayısının nispeten az olması temel dezavantajlarıdır. Her ne kadar, bu çalışma sağkalım analizine yönelik olmasa da, prostat kanserli olgularda kanser hacminin ölçümünün yapılması bize daha fazla bilgi sağlayabilirdi. Prostat kanseri dışındaki prostat patolojilerinin de tartışılması ise çalışmamızın güçlü yanını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, radikal sistoprostatektomi yapılan hastaların büyük bölümünde prostat kanseri, yüksek dereceli PIN ve mesane kanserinin prostata invazyonunun eşlik etmesi prostat koruyucu sistektomi planlanan hastalarda operasyon



öncesi prostatın ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin önemini bir kere daha ortaya koymaktadır. Mesane kanserine eşlik eden prostat kanserinin klinik önemi tartışmalı olsa da, Gleason skoru yüksek ileri yaşlı hastaların prostat kanseri açısından takibi göz ardı edilmemelidir.

REFERANSLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386.
2. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guille F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int* 2005;95:497-502.
3. Kamat AM, Hahn NM, Efsthathiou JA, Lerner SP, Malmstrom PU, Choi W, Guo CC, Lotan Y, Kassouf W. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388:2796-2810.
4. Leow JJ, Bedke J, Chamie K, Collins JW, Daneshmand S, Grivas P, Heidenreich A, Messing EM, Royce TJ, Sankin AI, Schoenberg MP, Shipley WU, Villers A, Efsthathiou JA, Bellmunt J, Stenzl A. SIU-ICUD consultation on bladder cancer: treatment of muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37:61-83.
5. Monteiro LL, Witjes JA, Agarwal PK, Anderson CB, Bivalacqua TJ, Bochner BH, Boormans JL, Chang SS, Dominguez-Escrig JL, McKiernan JM, Dinney C, Godoy G, Kulkarni GS, Mariappan P, O'Donnell MA, Rentsch CA, Shah JB, Solsona E, Svatek RS, van der Heijden AG, van Valenberg FJP, Kassouf W. ICUD-SIU International Consultation on Bladder Cancer 2017: management of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37:51-60.
6. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, Lotan Y, Meeks JJ, Michalski JM, Morgan TM, Quale DZ, Rosenberg JE, Zietman AL, Holzbeierlein JM. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;198:552-559.
7. Malte R, Kluth LA, Kaushik D, Boorjian SA, Abufaraj M, Foerster B, Rink M, Gust K, Roghmann F, Noldus J, Vordos D, Hagiwara M, Kikuchi E, Ikeda M, Matsumoto K, Karakiewicz PI, Roupert M, Briganti A, Scherr DS, Shariat SF, Seebacher V. Frequency and prognostic significance of incidental prostate cancer at radical cystectomy: Results from an international retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:2193-2199.
8. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdoni S, D'Armiento M, Autorino R. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol* 2007;52:648-657.
9. Tang S, Hao H, Fang D, Zheng W, Ge P, Su X, He Q, Yang X, Shen Q, Li X, Yu W, Lin J, Zhou L. Prostate cancer incidentally discovered at the time of radical cystoprostatectomy does not decrease overall survival: Results from a large Chinese medical center. *Int Braz J Urol* 2018;44:258-266.
10. Lopez-Beltran A, Cheng L, Montorsi F, Scarpelli M, Raspollini MR, Montironi R. Concomitant bladder cancer and prostate cancer: challenges and controversies. *Nat Rev Urol* 2017;14:620-629.
11. Eble JN, World Health O, International Academy of P. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, IARC Press, 2004.
12. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn I. Histological typing of urinary bladder tumours. Berlin; New York, Springer, 1999.
13. Tannenbaum M. Urologic pathology: the prostate. Philadelphia, Pa, Lea & Febiger, 1977.
14. Saad M, Abdel-Rahim M, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Concomitant pathology in the prostate in cystoprostatectomy specimens: a prospective study and review. *BJU Int* 2008;102:1544-1550.
15. Tanaka T, Koie T, Ohyama C, Hashimoto Y, Imai A, Tobisawa Y, Hatakeyama S, Yamamoto H, Yoneyama T, Horiguchi H, Kodama H, Yoneyama T. Incidental prostate cancer in patients with muscle-invasive bladder cancer who underwent radical cystoprostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:1078-1082.
16. Zhu YP, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhang HL, Shen YJ, Zhu Y, Shi GH. Prevalence of incidental prostate cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy: data from China and other Asian countries. *Asian J Androl* 2009;11:104-108.
17. Mazzucchelli R, Barbisan F, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, van der Kwast TH, Cheng L, Montironi R. Is incidentally detected prostate cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy clinically significant? *Am J Clin Pathol* 2009;131:279-283.
18. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Stenzl A, Gakis G. Clinicopathological features and prognostic value of incidental prostate adenocarcinoma in radical cysto-prostatectomy specimens: a systematic review and meta-analysis of 13140 patients. *J Urol* 2017;197:385-390.
19. Kurahashi T, Miyake H, Furukawa J, Kumano M, Takenaka A, Fujisawa M. Characterization of prostate cancer incidentally detected in radical cystoprostatectomy specimens from Japanese men with bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 2010;42:73-79.
20. Balci MBC OO, Hazar AI, Ozkan A, Cilesiz NC, Arslan B, Nuhoglu B. Incidental Prostate Cancer Frequency and Features of Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy. *JAREM* 2016;6:15-18.



21. Sari A EM, Calli A, Girgin C. Overview of Histopathologic Features in 191 Radical Cystectomy Specimens with Urothelial Carcinoma. *Journal of Inonu University Medical Faculty* 2007;14:75-80.
22. Turk H KM, Un S, Tarhan H, Yalbuздag ON, Bayol NU, Suelozgen T, Isoglu CS, Zorlu F. Incidence and clinical importance of prostate cancer in patients who underwent radical cystoprostatectomy. *Ege Journal of Medicine* 2015;54:65-69.
23. Turan T DY, Sendogan F, Atis RG, Caskurlu T, Yildirim A. The frequency of the incidental prostate cancer of the patients that were diagnosed as bladder cancer and underwent radical cystectomy and the oncological outcomes. *The New Journal of Urology* 2018;13:16-21.
24. Hizli F AA, Basay S, Benzer E, Uygur MC. The Rate Of Incidental Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy For Bladder Cancer. *Turk J Urol* 2005;31:490-494.
25. Ceylan Y SV, Polat S, Gunlusoy B, Degirmenci T, Topcu YK, Bolat D, Kozacioglu Z. The Incidence of Prostate Adenocarcinoma in Patients Who Underwent Cystoprostatectomy for Invasive Bladder Cancer and Histopathological Examination. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:61-64.
26. Ugurlu O OV, Kosan M, Doluoglu OG, Adsan O, Cetinkaya M. The Impact of Co-Existing Prostate Adenocarcinoma with Bladder Carcinoma on Disease Specific Survival of the Patients in Our Radical Cystoprostatectomy Series. *JCAM* 2010;1:1-4.
27. Selimoglu A TA, Hamarat MB, Saglam E, Aslan H, Tarhan F. The Frequency of Incidentally-Detected Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy for Urothelial Bladder Carcinoma. *J Kartal TR* 2014;25:53-57.
28. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9125-9130.
29. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology* 2012;60:4-27.
30. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2018;31:S71-79.
31. Wiley EL, Davidson P, McIntire DD, Sagalowsky AI. Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1997;49:692-696.
32. Han KS, Jeong IG, Joung JY, Yang SO, Chung J, Seo HK, Park WS, Lee KH. Prevalence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in prostate gland of Korean men: comparisons between radical prostatectomy and cystoprostatectomy. *Urology* 2007;70:1100-1103.
33. Abbas F, Biyabani SR, Pervez S. Incidental prostate cancer: the importance of complete prostatic removal at cystoprostatectomy for bladder cancer. *Urol Int* 2000;64:52-54.
34. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002;168:2413-2417.
35. Avulova S, Chang SS. Role and Indications of Organ-Sparing "Radical" Cystectomy: The Importance of Careful Patient Selection and Counseling. *Urol Clin North Am* 2018;45:199-214.

The Effects Of Bevacizumab Treatment On Thyroid Gland And Pancreas

Bevasizumab Tedavisinin Tiroid Bezi Ve Pankreas Üzerine Etkileri

Özlem Demircioğlu¹, Fatma Buğdaycı Başal²

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

²S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:19.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi:08.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.56933

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bevasizumab, kanser tedavisinde kullanılan ve anjiogenezi inhibe eden bir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörüdür. Bu etkisinden dolayı bazı deneysel çalışmalarda tiroid ve pankreas boyutlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu doğrultuda çalışmada bevasizumab kullanan hastalarda tedavinin tiroid ve pankreas boyutlarının ve fonksiyonları üzerine etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Malignite tanısıyla başvuran 50 hastanın evreleme ve takip amacı ile çekilmiş toraks ve abdomen tomografileri retrospektif değerlendirilmiş ve tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki tiroid sağ ve sol lob antero-posterior (AP) çapları ve pankreas baş, gövde ve kuyruk AP çapları ölçülmüştür. Ayrıca hastaların hastane kayıtlarındaki tetkiklerinden kan amilaz, lipaz değerleri ve tiroid fonksiyon testleri aynı zaman dilimlerinde değerlendirilerek karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Yapılan tüm ölçüm değerlerinde bevasizumab tedavisi ile ortalama değerlerde bir miktar azalma gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yine yapılan tetkik incelemelerinde sadece 1 hastada tedavinin 6. ayında kan lipaz değerinde yükselme, 3 hastada da tiroid fonksiyon testlerinde bozulma izlenmiş ve anlamlı fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bevasizumab kullanımı, tiroid ve pankreas boyut ve fonksiyonlarında anlamlı değişiklik yapmamıştır. Fakat anlamlı fark olmasa da yaptığımız ölçümlerde tiroid bezi ve pankreas boyutlarında azalma saptadık. Bu nedenle daha geniş populasyon ve daha fazla hasta sayıları ile yapılacak ayrıntılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bevasizumab, Tiroid bezi, Pankreas

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bevacizumab is a vascular endothelial growth factor receptor used in cancer treatment that inhibits angiogenesis. Due to this effect, it has been shown in some experimental studies that the thyroid and pancreas sizes are reduced. Accordingly, the effects of Bevacizumab treatment on thyroid and pancreatic dimensions and functions were investigated in this study.

METHODS: Thorax and abdominal tomography taken from 50 patients with malignancy for staging and follow-up were evaluated retrospectively and thyroid right and left lobe AP diameters and pancreatic head, trunk and tail AP diameters were measured before treatment and at the 6th month of treatment. In addition, blood amylase, lipase values and thyroid function tests were evaluated from patients' tests on the system and compared in the same time frames.

RESULTS: Although a slight decrease in average values was observed with Bevacizumab treatment in all measurement values, there was no statistically significant difference. Again, in the examination studies, only 1 patient showed an increase in blood lipase value and 3 patients have a deterioration in thyroid function tests in the 6th month of treatment and there was no significant difference.

DISCUSSION AND CONCLUSION: It has been observed that bevacizumab use does not significantly change thyroid and pancreatic size and functions. However, even though there is no significant difference, it is thought that detailed prospective studies with more patient groups may be required due to the decrease in the measurements.

Keywords: Bevacizumab, Thyroid gland, Pancreas.

GİRİŞ

Bir insan monoklonal antikoru olan bevasizumab, ilk olarak 2004 yılında ileri evre kanserli hastalarda sağkalımı artırmak için

onaylanmıştır (1). Bevasizumab, bir kimerik vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörü olarak çalışır ve VEGF'i bloke ederek kanser hücrelerinin buraya bağlanmasını önler (2). Böylece tümör hücrelerinin büyümesi için

gerekli olan endotelial hücre çoğalmasını ve yeni kan damarı oluşumunu önler. Bu antitümöral etkinin yanısıra, bevasizumab'ın kanama, bağırsak perforasyonu ve tromboembolik olaylar gibi yaşamı tehdit eden ciddi yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir (3). Bu olumsuz etkilerin yanında bevasizumab'ın tiroid yan etkileri hastalarda rapor edilmemiş fakat yapılan hayvan deneylerinde bevasizumab uygulanan ratlarda tiroid ve pankreas volümünde azalma gösterilmiştir (4). Bu doğrultuda çalışmamızda, onkolojik tedavilerinde bevasizumab kullanan hastalarda tiroid bezi ve pankreas boyutlarında değişim olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca bu hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve amilaz, lipaz değerlerindeki değişimler de incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmaya 2017-2019 yılları arasında farklı maligniteler nedeni ile tedavisinde bevasizumab kullanılmış 50 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların evreleme ve takip amacı ile çekilmiş toraks ve abdomen tomografileri alanında deneyimli tek radyoloji uzmanı tarafından retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki tiroid sağ ve sol lob antero-posterior (AP) çapları ve pankreas baş, gövde ve kuyruk kesiminde AP çapları ölçülmüştür. Tiroid ve pankreas malignitesi veya enflamatuvar hastalığı olanlar dışlanmıştır. Ayrıca hastaların hastane kayıtlarındaki mevcut kan amilaz, lipaz değerleri ve tiroid fonksiyon testleri aynı zaman dilimlerinde incelenerek karşılaştırılmıştır.

Görüntüleme

Toraks ve abdomen tomografileri supin pozisyonunda 64 sıralı multi-detektör tarayıcı (GE Medical System, Milwaukee, USA) ile çekim yapılmıştır. Toraks tomografileri tam inspiryumda, akciğer apekslerinden adrenal bezler görüntülene kadar aksiyel planda çekilmiştir. Abdomen tomografileri ise supin pozisyonunda, IV ve oral kontrast madde verilerek, diyafram üzerinden iliak kanat üst kenarına kadar olan bölge aksiyel planda çekilmiştir. Görüntüleme parametreleri; kesit kalınlığı 5 mm, kolimasyon 1,25 mm, voltaj 120 kv, akım 120mAs ve FOV 350 mm olarak ayarlanmıştır.

Olguların bevasizumab tedavisi öncesinde ve tedavinin 6. ayında tomografi kesitleri üzerinden pankreas baş, korpus ve kuyruk AP çapları ve tiroid bezi sağ ve sol lobları AP çapları ölçülerek kayıt edildi. Ölçümler yapılırken ilgili uzunlukların en fazla olduğu kesit seçildi.

İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik özellikleri deskriptif analiz ile belirlendi. Tiroid ve pankreas çap değerleri SPSS versiyon 17.0 ile bevasizumab öncesi ve tedavinin 6. ayı olacak şekilde iki grup arasında ayrı ayrı bağımsız örneklem t-test ile analiz edildi. $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların 22'si (%44) erkek, 28'i (%56) kadın ve yaş ortalamaları 56 yıl (25-75 yıl) idi. Hastaların bevasizumab tedavisinin 6. ayındaki tiroid sağ ve sol lob ortalama AP çap değerleri, tedavi öncesi değerlere göre bir miktar azalmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Yine pankreas baş, gövde ve kuyruk AP çap ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu üç değerde de tiroid ölçümlerinde olduğu gibi bevasizumab altında bir miktar azalma izlendi. Ortalama değerler ve p değerleri tablo 1'de verilmiştir.

Cinsiyete göre ölçüm değerlerinin yeniden analiz edilmesinde de benzer şekilde hem kadın hem de erkek cinsinde, tiroid ve pankreas ölçümlerinde Bevacizumab kullanan grupta küçülme olmakla birlikte anlamlı istatistiksel fark elde edilemedi. Bu ölçümlere ait veriler tablo 2'de verilmiştir.

Tiroid fonksiyon testleri ve pankreas enzimlerinin değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sadece 1 hastada tedavinin 6. ayında kan lipaz değerinde yükselme gözlemlendi. 3 hastada da bevasizumab ile tiroid fonksiyon testlerinde bozulma saptandı. Bu 3 hastanın hepsinde TSH değeri yüksekliği, T4 değeri düşüklüğü, T3'ünde de T3 değeri düşüklüğü tespit edildi.

Tablo 1: Bevacizumab öncesi ve 6. ayındaki ortalama değerler ve p değerleri

BEVA	N	Mean	Std. Deviation	p değeri
Tiroid Sağ Lob AP çap	50	24,3000	4,39039	,978
Beva öncesi	50	22,9200	4,41630	
Beva sonrası	50	22,3600	5,31367	,859
Tiroid Sol Lob AP çap	50	21,1400	5,27996	
Beva öncesi	50	27,1600	4,90464	,911
Beva sonrası	50	25,6400	4,91046	
Pankreas Baş AP çap	50	18,6600	5,23181	,815
Beva öncesi	50	16,9400	4,83782	
Beva sonrası	50	14,5200	4,06699	,849
Pankreas Gövde AP çap	50	13,4400	4,20476	
Beva öncesi	50			
Beva sonrası	50			

Tablo 2: Cinsiyete göre Bevacizumab öncesi ve 6. ayındaki ortalama değerler ve p değerleri.

BEVA	Mean (Kadın)	p değeri	Mean (Erkek)	p değeri
Tiroid Sağ Lob AP çap	23,0357	,683	25,9091	,944
Beva öncesi	21,3929		24,8636	
Beva sonrası	21,3929	,854	23,5909	,958
Tiroid Sol Lob AP çap	20,1071		22,4545	
Beva öncesi	25,8929	,908	28,7727	,838
Beva sonrası	23,8929		27,8636	
Pankreas Baş AP çap	18,5000	,449	18,8636	,453
Beva öncesi	16,4643		17,5455	
Beva sonrası	13,7143	,980	15,5455	,619
Pankreas Gövde AP çap	12,7143		14,3636	
Beva öncesi				
Beva sonrası				

TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil hasta grubunda bevasizumab kullanımı sonrasında tiroid bezi

ve pankreas boyutlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda pankreas, tiroid bezi ve kaslar gibi çeşitli organlarda tirozin kinaz inhibitörleri sorafenib ve sunitimib kullanımı sonrasında volüm ve fonksiyon kayıpları gösterilmiştir (5-7). Yapılan bu çalışmalarda normal dokularda, ilaç kullanımına bağlı mikro vaskülarizasyon bozulması sonucunda atrofi olduğu düşünülmüştür. Mikro vaskülarizasyonun bozulmasında ise VEGF inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır. Pankreasta meydana gelen atrofi klinik olarak pankreatik kanalda meydana gelen tıkanıklık sonucu prestenotik segmentin progresif olarak atrofiye gitmesine sebep olmaktadır. Böylece kanal içerisinde oluşan yüksek basınç çevredeki asiner hücrelerin kanlanması bozmakta ve atrofiye sebep olmaktadır (8-10). Çalışmamızda bir VEGF inhibitörü olan bevasizumab'ın da aynı etkileri yapıp yapmadığı araştırılmış ve gerek tiroid gerekse pankreas boyut ölçümlerinde tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Ayrıca diyabet ve obesitenin pankreas volümünde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (11,12). Diğer taraftan tiroidite ve tedavisinde kullanılan levotiroksine sekonder atrofi sebebiyle tiroid volümlerinde gerileme literatürde çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13,14). Bu sebeplerden dolayı oluşabilecek atrofının yalancı pozitiflik oluşturmaması için çalışmamızdaki pankreatit geçiren, pankreas kitlesi olan, diyabeti olan, aşırı obez ya da tiroiditi olan ve tiroid hormon terapisi gören hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Smith ve ark.'larının 16 rat üzerinde yaptığı çalışmada ratlara intratiroidal ve sistemik bevasizumab uygulanmış, intratiroidal uygulamada herhangi bir fark saptanamazken sistemik kullanımında tiroid ve pankreas volümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptanmıştır (4). Fakat türler arasında pankreas anatomisinin farklılık gösterdiği ve verilerin insanlara genellenemeyeceği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (8,19). Biz de çalışmamızda bu verileri destekler nitelikte sonuçlar elde ettik ve bevasizumab kullanımı ile tiroid ve pankreas boyutlarında bir miktar azalma olmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark saptayamadık.

Yaptığımız çalışmada volüm ölçümü değil iki boyutlu ölçüm yaparak değerlendirme

yapmamız ve çalışmanın retrospektif olması dolayısı ile hastaların tedavi öncesi ve sonrasında glandlardaki kanlanmanın değerlendirilememesi çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleridir. İleride hastaların bevacizumab kullanım öncesi ve sonrasında kanlanmanın doppler ultrasonografi ile değerlendirildiği, glandların volümetrik ölçümlerinin tomografi ile yapılacağı ve elastografi ile glandlardaki fibrozisin değerlendirileceği prospektif bir çalışmanın daha aydınlatıcı olacağı görüşündeyiz.

Bu kısıtlayıcı faktörlerin dışında, diğer taraftan biz çalışmamızda hastaları rutin kontrolleri sırasında tiroid fonksiyon testleri ve pankreatik enzim testleri bulunan hastalar arasından seçtik. Yapılan eski çalışmalarda sorafenib kullanımı sırasında kan lipaz değerindeki yükselmeden bahsedilmektedir (15,16,17). Fakat biz çalışmamızda sadece 1 hastada kan lipaz değerinin yükseldiği ve 3 hastada da kan tiroid fonksiyon testlerinde değişiklik olduğunu tespit ettik. Bu değerler ise anlamlı istatistiksel fark oluşturmadı.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada bevasizumab kullanımının gerek tiroid gerekse pankreas boyut ve fonksiyonlarında anlamlı değişiklik yapmadığı gözlenmiştir. Fakat anlamlı fark olmasa da yapılan ölçümlerde düşüklük saptanması nedeni ile daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ayrıntılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

REFERANSLAR

1. Genentech Inc. Avastin (package insert). San Francisco,CA: Genentech Inc, 2009.
2. Brandes A.A, Bartolotti M, Tosoni A, Poggi R, Franceschi E. Practical Management of Bevacizumab-Related Toxicities in Glioblastoma. *Oncologist*. 2015 Feb; 20(2): 166–175.
3. Qureshi S, Elliott R.B, Herrington J.D. Concurrent gastrointestinal perforation and pulmonary embolism due to bevacizumab in an adult undergoing treatment for stage IV colon cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Dec;23(8): 625-628.
4. Smith A, Thimmappa J.D, Vanison C, Shires C.B, Sebelik M. The effect of intrathyroidal versus intraperitoneal bevacizumab on thyroid volume and vasculature flow in a rat model. *Gland Surg*. 2019 Jun;8(3): 212-217.
5. Makita N, Miyakawa M, Fujita T, Iiri T. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid*. 2010 Mar;20(3): 323-6.
6. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28: 1054-60.
7. van Doorn L, Eskens FA, Visser TJ, van der Lugt A, Mathijssen RH, Peeters RP. Sorafenib induced thyroiditis in two patients with hepatocellular carcinoma. *Thyroid* 2011;21: 197-202.
8. Hescot S, Vignaux O, Goldwasser F. Pancreatic atrophy: a new late toxic effect of sorafenib. *N Engl J Med* 2013;369: 1475-6.
9. Algul H, Treiber M, Lesina M, Schmid RM. Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas: potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4: 454-62.
10. Suda K, Matsumoto Y, Fujii H, Miura K, Nobukawa B. Clinicopathologic differentiation of atrophy of the pancreatic body and tail aplasia. *Int J Pancreatol* 1998;24: 227-35.
11. Karanjia ND, Widdison AL, Leung F, Alvarez C, Lutrin FJ, Reber HA. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg* 1994;81: 259-64.
12. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 2007;20: 933-42.
13. Migdalis IN, Voudouris G, Kalogeropoulou K, Iliopoulou V, Koutoulidis K, Samartzis M. Size of the pancreas in non-insulin-dependent diabetic patients. *J Med* 1991;22: 179-86.
14. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1729-34. Epub 2006 Feb 28.
15. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, et al. Effect of L-Thyroxine Administration on Antithyroid Antibody Levels, Lipid Profile, and Thyroid Volume in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 1996 Jun;6(3):183-8.
16. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356: 125-34.
17. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncol* 2008;13: 1084-96.
18. Hyodo I, Adachi M, Tsukamoto T, Murai M, Naito S, Akaza H. Serum pancreatic enzyme elevation under treatment with sorafenib. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012;39: 1651-6.
19. Phillip V, Zahel T, Bärthel K, et al. Influence of Sorafenib and Bevacizumab on pancreatic volume - A monocentric CT based analysis. *Pancreatol*. 2016 Jul-Aug;16(4):621-4.



Changes in Ovarian Cancer Prognosis, Ten Years Single Center Experience

Over Kanseri Prognozunda Değişiklikler, On Yıllık Tek Merkez Deneyimi

İrem Bilgetekin¹, Ece Esin¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Umut Demirci², Berna Öksüzöğlu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

²Üsküdar Üniversitesi, Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 29.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 13.07.2020 Doi:

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Over kanseri kadınlarda görülen beşinci en sık kanser olmakla birlikte jinekolojik kanserlere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Çalışmamızda merkezimizde over kanseri nedeniyle tedavi verilen hastaların nüks durumunun, sağkalım sonuçlarının ve tedaviye bağlı gözlenen yan etkilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda Ocak 2010 – Ocak 2020 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde tanı ve tedavi amacıyla takibi yapılmış over kanserli 160 olgunun tıbbi kayıtları sistem notları ve dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza over kanseri tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Olgular yaş ortalamasına, over kanseri histopatolojik tiplerine, tanı anındaki evreye, aldıkları kemoterapiye bağlı görülen yan etkilerine, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (GS) sürelerine göre ayrıntılı olarak incelenmiştir. Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında Kaplan–Meier analizi kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 160 hastanın ortalanca yaşı 61 ± 11 idi. Histopatolojik alt gruplara göre en sık (%80,6) seröz epitelyal over kanseri saptandı. Tanı esnasındaki evre dağılımı incelendiğinde olguların en çok Evre III'de tanı aldığı görüldü. Kemoterapiye bağlı en sık görülen yan etki alopesi (%100) olurken; alopesi dışında yan etki görülme insidansı %51,2 olarak bulundu. Olguların %48,8'inde nüks saptanırken; medyan progresyonsuz sağkalım 19,1 ay; tüm grupta ise genel sağkalım 89,9 ay olarak hesaplandı. Doz azaltımı yapılan olgularda ise genel sağkalım anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamız olguların yaş ortalaması, hastalığın tanındaki evresi, kemoterapi yan etkileri, sağkalım oranları açısından diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Doz azaltımının genel sağkalım üzerine olan negatif etkisi ise çoğu çalışma ile benzerlik göstermekle birlikte bu konuda yapılacak yeni araştırmaların gerekliliği göze çarpmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Over kanseri, Yan etki

ABSTRACT

INTRODUCTION: Ovarian cancer is the fifth most common cancer in women and ranks first among the causes of death due to gynecological cancers. In our study, we aimed to evaluate the recurrence status, survival outcomes and treatment-related side effects of patients treated for ovarian cancer retrospectively.

METHODS: The study is performed at Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital. In this study, 160 patients with ovarian cancer who were followed up for diagnosis and treatment between January 2010 and January 2020 were analyzed retrospectively. The cases were analyzed according to the average age, histopathological types of the ovarian cancer, the stage at the time of diagnosis, the side effects associated with the chemotherapy, the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates. Log-Rank test was used to determine survival times.

RESULTS: The median age of patients included in the study is 61 ± 11 (50-72). Serous epithelial ovarian cancer was the most common (80.6%) according to histopathological subgroups. When the stage distribution at the time of diagnosis was examined, it was seen that the cases were mostly diagnosed in Stage III. While the most common side effect associated with chemotherapy was alopecia (100%), the incidence of side effects other than alopecia was 51.2%. Recurrence was detected in 48.8% of the cases, and median progression-free survival was 19.1 months, and overall survival was 89.9 months in the whole group. Overall survival was significantly low in cases with dose reduction ($p < 0.05$).



DISCUSSION AND CONCLUSION: The present study shows similarity with other studies in terms of mean age, stage of diagnosis, chemotherapy side effects, survival rates. The negative effect of dose reduction on overall survival is similar to most studies, but the necessity of new research on this subject is noticeable.

Keywords: Chemotherapy, Ovarian Cancer, Side Effects

GİRİŞ

Jinekolojik maligniteler arasında over kanseri en sık görülen ikinci kanser tipi olmakla birlikte mortalitede ilk sırada yer almaktadır. Over malignitelerinin %95'inden fazlasını ise epitelyal over kanseri (EOK) oluşturmaktadır (1). Over kanserinin kliniği akut veya subakut olarak seyretmektedir. Akut olgular plevral efüzyon, ileus ve venöz tromboembolizm gibi durumlarla ortaya çıkmaktadır. Subakut vakalarda karında şişkinlik, adneksiyal kitle, pelvik veya karın ağrısı ve gastrointestinal semptomlar gibi spesifik olmayan bulgular görülebilmektedir (2).

Over kanserleri sıklıkla geç tanı almakta ve çoğu kez hastalık Evre III veya IV'e ilerleyene kadar fark edilememektedir. Geç tanı hastalığın sağkalım oranını en çok etkileyen faktör olarak gösterilmektedir. Güncel veriler, over kanserinde 5 yıllık sağkalım oranlarının %47-48 aralığında olduğunu bildirmektedir (3). gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (5). Over kanserleri patolojik ve cerrahi bulgular esas alınarak FIGO evrelemesine göre sınıflandırılır (6). Erken evre over kanserlerinde radikal cerrahi tercih edilirken; ileri evre kanserlerde sitoredüktif cerrahi uygulanmaktadır. Sitoredüktif cerrahide cerrahi sonrası kalan tümör nodülleri optimal ya da optimal olmayan cerrahiye tanımlar (7). Over kanserleri kemoterapiye oldukça duyarlı olup, tedavide kemoterapinin yeri önemlidir. Over kanserinde temel tedavi Karboplatin-Paklitaksel kemoterapisidir (4, 8, 9). Kemoterapinin etkinliğinin yanı sıra hastalar da gözlenen tedavi ilişkili yan etkiler de olabilmektedir. Uygulanan ajana bağlı bulantı, kusma, artralji, myalji, mukozit myelosüpresyon, febril nütropeni, sıvı retansiyonu, tırnak değişiklikleri, hipersensitivite reaksiyonu, periferik nöropati, renal toksisite, işitme bozukluğu, pulmoner ve kardiyotoksikite gibi yan etkiler görülebilmektedir (10). Çalışmamızda merkezimizde takip ettiğimiz over kanserli hastalarda uygulanan tedaviler, tedaviler ile ilişkili sağkalım sonuçları ve yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara A.Y. Onkoloji hastanesinde Ocak 2010 ile 2020 yılları arasında tanı almış ve/veya tedavi edilmiş olan over kanseri vakalarının retrospektif olarak incelenmesine dayanmaktadır. Çalışmada izlemde tüm over kanserli hastalarda PFS, GS ve nüks oranlarının tespiti amaçlanmıştır.

Toplam 180 kadın hastanın over kanseri ile tedavi edildiği tespit edilmiştir. Bu vakalardan 7 tanesinin takip, tedavi ve sağkalım verilerine ulaşılamadığından çalışma dışı bırakılmıştır. Epitelyal over kanseri dışı over tümörleri çalışma dışı bırakılmıştır (9 vaka granuloza hücreli tümör, 3 vaka karsinosarkom, 1 vaka yolk sac tümörü). Şekil-1'de vakaların dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre özellikleri gösterilmiştir.

Tedavide sitoredüktif cerrahi ve kemoterapinin sağkalım üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışma protokolü, yerel bilimsel kurul tarafından onaylanmıştır (TÜEK 91-07.04.2020) FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) yönergelerine göre tam veya optimal sitoredüksiyon ile tedavi edilen Evre I-III hastalığı olan, neoadjuvan tedavi sonrası opere edilip adjuvan tedavi alan ve tanı anında metastatik hastalar dahil tüm evre grupları dahil edildi. Tüm EOK hastalarına adjuvan rejimi olarak Karboplatin (eğri altındaki alan-AUC: 5)- Paklitaksel (175 mg/m²) verildi. Bütün adjuvan tedavi şemaları 21 günlük 6 döngüde uygulandı. Sağkalım verileri bu kriterler göz önünde tutularak tabakalandırıldı. Over kanseri histolojisi, tanı yaşı, tanı tarihi, tanı anındaki hastalığın evresi, hastalık derecesi, asit ve/veya lenf nodu tutulumu varlığı, kemoterapi tipi, kemoterapi döngü sayısı, tedaviye yanıt süresi, kemoterapi esnasında yaşanan toksisite bulguları ve derecesi, nüks tarihi verileri, elektronik bilgi sisteminden veya basılı yazılı hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tüm epitelyal over kanseri alt tipleri dahil edildi.

Progresyonsuz sağkalım (PFS): Tanıdan nükse kadar geçen süre (ay) olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GS): Tanı tarihinden son görülme tarihine kadar geçen süre olarak (ay) hesaplandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. PFS ve GS'deki faktörleri araştırmak için log-rank testi



Orijinal çalışma

kullanıldı. Güven aralığı çalışma sırasında %95 olarak kabul edildi (≤ 0.05). İstatistiksel analiz için IBM SPSS sürüm 20 (BM Inc; Armonk, NY, ABD) kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 160 vaka incelemeye alındı. Tüm grubun ortanca yaşı 61 ± 11 yıl idi. Hastaların klinik, patolojik ve cerrahi özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Histopatolojik alt gruplara göre seröz EOK en sık (%80.6) idi, daha sonra sırasıyla; endometrioid (%8.2), müsinöz (%10) ve berrak hücre tipleri (%5) gözlemlendi. Tanı sırasındaki evre dağılımı incelendiğinde seröz EOK hastalarına çoğunlukla Evre III ile tanı alırken, endometrioid tip ve müsinöz tip EOK Evre I ve II'de ve berrak hücreli EOK hastalarına çoğunlukla Evre I'de tanı konulduğu görüldü. Neoadjuvan tedavi %16.9 hastaya verilmiş iken tanı anında metastatik hastaların oranı yalnızca %5.6 idi.

Kemoterapi esnasında alopesi tüm vakalarda saptanmış iken; alopesi dışında herhangi bir yan etki görülme insidansı %51.2 olarak saptandı. En sık görülen yan etki halsizlik (%56.2) olarak saptandı. Bu yan etkiyi sırasıyla nötropeni (%48.1), iştahsızlık (%41.9) ve nöropati (%39.4) izlemekteydi. Advers olay nedeniyle kemoterapi doz azaltımı toplam 56 vakada (%38.9) gerçekleşmişti. Advers olaylar

Tablo 1: Vakaların Özellikleri

Toplam sayı: 160		n (%)
Histopatoloji		
	Seröz EOK	131 (81.9)
	Müsinöz EOK	10 (6.3)
	Berrak Hücreli EOK	8 (5.0)
	Endometrioid EOK	11 (6.9)
Hastalık Evresi*		
	Evre IA	8 (5.0)
	Evre IB	3 (1.9)

Tablo 2' de özetlenmiştir.

Ortalama takip süresi 39 ay (aralık: 1-108 ay) idi. Toplam 160 hastadan hepsi en az bir basamak tedavi almıştı. Takip süresi boyunca 78 vakada (%48.8) nüks hastalık saptanmıştı. Bu nüks saptanan vakalardan %64'ünde platin duyarlı nüks gelişmiş idi. Seröz EOK grubunda %52.4 oranında nüks saptanırken bu oran müsinöz kanserde %40.0; endometrioid tip kanser hastalarında %36.3 olarak saptandı. Medyan progresyonsuz sağkalım 19.1 ay (%95 Güven aralığı-GA: 18.1-25.7) olarak hesaplandı (Şekil 2). Kemoterapi yan etkisi nedeniyle doz redüksiyonu yapılan vakalar ile tam doz tedavi alan vakalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde seröz ve seröz dışı histopatolojiler progresyonsuz sağkalım açısından kıyaslandığında arada anlamlı fark saptanmadı. Toplam 39 vakada (%24.4) kansere bağlı mortalite gerçekleşmişti. Tüm grupta genel sağkalım 89.9 ay (%95 GA: 66.1-113.7) olarak saptandı. (Şekil 3). Endometrioid EOK ve berrak hücreli EOK'de medyan sağ kalıma ulaşılammış iken seröz histopatolojik grubunda 76.6 ay (%95 GA: 63.3-90.1) olarak hesaplandı. Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılan vakalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha az saptandı (p: 0.004, Şekil 4)



	Evre IC	23 (14.4)
	Evre IIA	9 (5.6)
	Evre IIB	5 (3.1)
	Evre IIC	19 (11.9)
	Evre IIIA	6 (3.8)
	Evre IIIB	7 (4.4)
	Evre IIIC	67 (41.9)
	Evre IV	10 (6.3)
HIPEC Uygulaması		19 (11.9)
Cerrahi Tipi		
	R0	131(81.9)
	R1	29 (18.1)
Neoadjuvan Tedavi Alan Hasta Grubu		27 (16.9)
HIPEC: Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi * FIGO Evrelendirmesi (International Federation of Gynecology and Obstetrics-Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)		

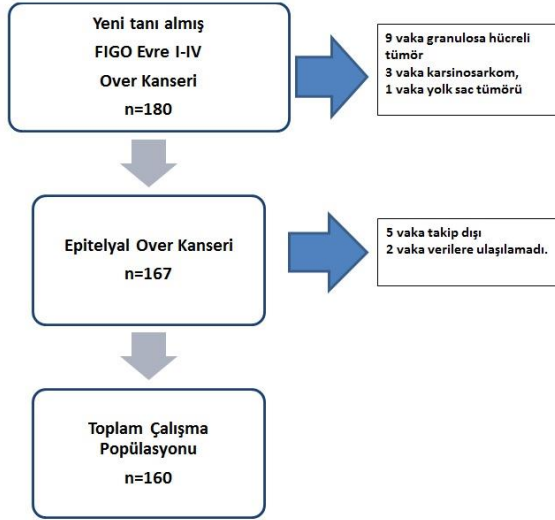
Tablo 2. Advers Olaylar

Toplam sayı: 160	n (%)
Alopesi	160 (100)
Halsizlik	90 (56.2)
Bulantı	75 (46.9)
Kusma	56 (35.0)
İştahsızlık	67 (41.9)
Nötropeni	77 (48.1)
Trombositopeni	68 (42.5)
Nöropati	63 (39.4)
Allerji	25 (15.6)

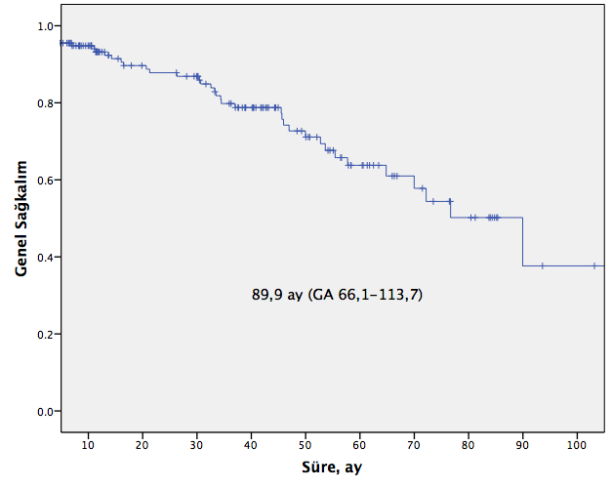


Advers olay nedeniyle doz azaltımı

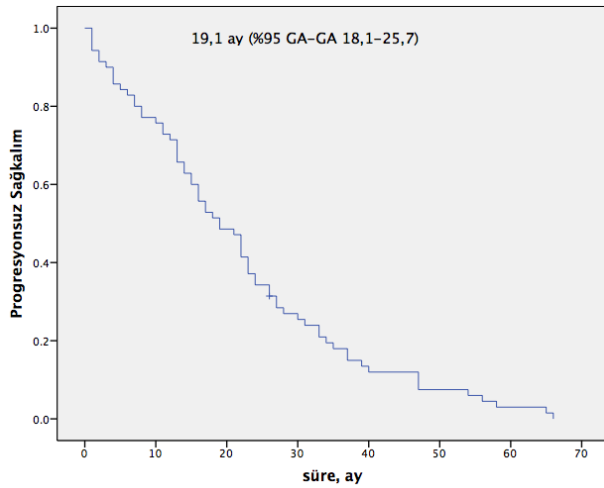
56 (38.9)



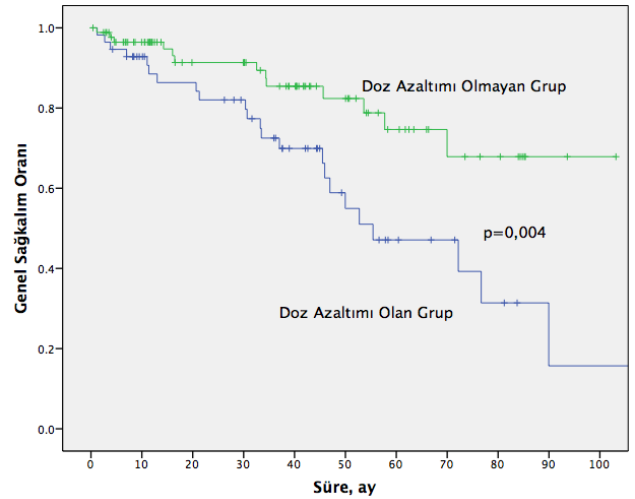
Şekil 1: Veri akış diagramı



Şekil 3: Genel sağkalım



Şekil 2: Progresyonsuz sağkalım



Şekil 4: Kemoterapi doz azaltımı yapılan ve yapılmayan grupların genel sağkalım açısından kıyaslanması



TARTIŞMA

Over kanserleri, meme kanseri gibi daha sık görülen tümörlere göre belirgin şekilde daha düşük insidans oranlarına sahip olsa da spesifik biyobelirteç ve etkili tanı yöntemlerinin eksik oluşu nedeniyle çoğu zaman geç tanı almakta ve metastaz yapana kadar fark edilememektedir. Bu nedenle birçok kansere göre düşük insidansa sahip olmasına rağmen, kansere bağlı ölümler incelendiğinde jinekolojik maligniteler arasında ilk, tüm kanser türleri arasında ise beşinci sıradaki ölüm nedenidir (11).

Meme kanserinde olduğu gibi, östrojen ve hormon tedavisi (tamoksifen, letrozol, anastrozol) EOK'da önemli bir rol oynamaktadır (12, 13). Menopoz sonrası 16,608 olgunun incelendiği bir çalışmada kombine östrojen progesteron tedavisinden sonra EOK insidansında anlamlı şekilde artışın olduğu bildirilmiştir (14). Kuzey Amerika'da elde edilen veriler ise kadınların sıklıkla menopoz sonrasında EOK tanısı aldığını göstermektedir ve olguların yaklaşık %50'si 60 yaş ve üzeri kadınlardan oluşmaktadır. Brezilya merkezli yapılan bir çalışmada EOK tanısı alan olguların ortalama yaşlarının 54.67 ± 13.84 olduğu bildirilmiştir (15). Yaptığımız çalışmada EOK tanısı alan olgularımızın ortalama yaşı 61 ± 11 olarak saptanmış olup bu konuda yapılmış diğer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

Epitelyal over tümörleri tüm over tümörlerinin %75'ini ve over kökenli malignitelerin %90-95'ini oluşturmaktadır (16). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada toplam 23,484 over kanserli olgu 117 farklı histolojik gruba ayrılmış ve incelen tüm olguların %95.3'ünü EOK oluşturmuştur (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise primer over tümörü olan 84 olgu incelenmiş ve olguların %70.4'ünün EOK olduğu bildirilmiştir (17). Over tümörlerinin ilk sebebi olması ve jinekolojik tümörler arasında en yüksek mortalite oranına sahip oluşu nedeniyle EOK çoğu over kanseri araştırmasının odak noktası olduğu gibi bizim çalışmamızın da temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızda incelediğimiz 180 olgunun %92.77'sini EOK'lu olgular oluşturmuş, yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarla benzer bir sonuç elde edilmiştir.

Over kanserlerinin araştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunda seröz karsinom en sık saptanan EOK türü olarak bildirilmektedir (18-20). Epitelyal over

tümörlerinin histolojik tiplerine göre incelendiği bir çalışmada 165 EOK'lu olgu arasında 88 olgu ile en sık seröz karsinom görülmüştür. Seröz tipi sırasıyla 40 olgu ile müsinöz, 15 olgu ile endometrioid ve 13 olgu ile berrak hücreli EOK izlemiştir (18). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da seröz tip en sık saptanan EOK histolojik tipi olarak görülmektedir (17, 21). Yaptığımız çalışmada literatür verileriyle uyumlu olarak en sık saptanan histolojik EOK tipi seröz EOK olmuş (%81.9) ve bunu sırasıyla endometrioid (%6.9), müsinöz (%6.3) ve berrak hücreli (%5.0) EOK histolojik tipleri takip etmiştir.

Müsinöz ve berrak hücreli EOK kısmen daha erken evrelerde tanı alsa da özellikle over kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan seröz tip EOK en sık Evre III'de saptanmaktadır (3). Siyah ve beyaz ırk üzerinde over kanserinin hangi evrede saptandığını araştıran bir çalışmada hem siyah hem de beyaz kadınlarda over kanserinin en sık Evre III'de saptandığı, ikinci sıklıkta Evre I'de saptandığı bildirilmiş, Evre II ve Evre IV ise eşit oranda sonuncu olmuşlardır (22). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde olgular en sık (%50.1) Evre III'de tanı almış ve bunu sırasıyla Evre I (%21.3), Evre II (20.6) ve Evre IV (%6.3) izlemiştir. Tanı aşamasındaki evre dağılımı incelendiğinde seröz EOK olguları çoğunlukla Evre III'de saptanmış, müsinöz tip EOK Evre I ve II'de ve berrak hücreli EOK olgularına ise en sık Evre I'de tanı konulmuştur.

Over

kanserlerinin sıklıkla geç tanı alması genel sağkalım oranlarında kemoterapinin önemini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada genel sağkalım oranları ile kemoterapi arasında anlamlı ilişkiden bahsedilmektedir (8). Kemoterapi esnasında görülen yan etkiler tedavi rejiminde değişikliklere veya doz azaltımına neden olmaktadır. Literatürde en sık görülen yan etki alopesi olarak belirtilirken, doz azaltımına en sık neden olan yan etki ise nötropeni olarak bildirilmektedir. Doz azaltımı ile sağkalım oranları hakkında farklı sonuçların olduğu çalışmalar mevcuttur (23, 24). Nagel ve ark. yaptıkları çalışmada over kanserinde doz azaltımı ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmiştir (23). Araştırmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde ele aldığımız olguların tamamında alopesi görülmüş olup, %56.2'sinde halsizlik ve



Orijinal çalışma

%48.1'inde nötropeni saptanmıştır. Advers olaylar nedeniyle %38.9 olguda doz azaltımı yapılmıştır. Doz azaltımı ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olup ($p>0.05$) doz azaltımı yapılan olgularda genel sağkalım anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamızın retrospektif bir araştırma olması, EOK dışındaki malignitelerin inceleme kapsamına alınmaması, yaş gruplarının ayrı ayrı değerlendirilmemesi ve olguların eşlik eden hastalıklarının sağkalım oranları üzerindeki etkilerine bakılmaması araştırmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak over kanseri çoğu zaman geç saptanması ve mortalitesinin yüksek oluşu ile mortal bir hastalıktır. Bu çalışma ile over kanseri üzerine dikkat çekilmiş ve bu konuda eksikliği göze çarpan durum tanı ve tarama yöntemlerine olan ihtiyaçtır. Yan etkiler nedeniyle doz azaltımının olduğu hastalarda üzerindeki sağkalımın anlamlı şekilde düşük bulunması optimal dozda tedavinin önemini göstermektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol*. 2005;97:519-23.
2. Desai A, Xu J, Aysola K, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med*. 2014;3:1-8.
3. Chien J, Poole EM. Ovarian Cancer Prevention, Screening, and Early Detection: Report From the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:S20-S22.
4. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:280-304.
5. Mallen A, Soong TR, Townsend MK, Wenham RM, Crum CP, Tworoger SS. Surgical prevention strategies in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;151:166-75.
6. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206:1351-60.

7. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81:17-38.
8. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21:3194-200.
9. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34-43.
10. Bhugwandass CS, Pijnenborg JM, Pijlman B, Ezendam NP. Effect of chemotherapy on health-related quality of life among early-stage ovarian cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry. *Curr Oncol*. 2016;23:e556-e62.
11. Tayassoli F. Tumours of the breast and female genital organs. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. 2003:10-80.
12. Cuna S, Hoffmann P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;94:25-32.
13. Imamoglu GI, Eren T, Arzu O, Yıldırım N, Karacın C, Baylan B. Is Tamoxifen Use a Factor Affecting Continence in Breast Cancer Patients? *Cureus*. 2019;11:1-8.
14. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1739-48.
15. Paes MF, Daltoé RD, Madeira KP, et al. A retrospective analysis of clinicopathological and prognostic characteristics of ovarian tumors in the State of Espírito Santo, Brazil. *Journal of ovarian research*. 2011;4:14.
16. Zhang X-Y, Zhang P-Y. Recent perspectives of epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Lett*. 2016;12:3055-58.
17. Turgut A, Özler A, Sak ME, ve ark. Jinekolojik kanserli olguların retrospektif analizi: 11 yıllık deneyim. *J Clin Exp Invest* www.jceionline.org Vol. 2012;3:209-13.
18. Inai K, Shimizu Y, Kawai K, et al. A Pathology Study of Malignant and Benign Ovarian Tumors Among Atomic-Bomb Survivors—Case Series Report—. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2006;47:49-59.
19. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, Matsuno RK, Carney ME, Goodman MT. Symptom presentation in invasive ovarian carcinoma by tumor histological type and grade in a multiethnic population: a case analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;119:278-84.
20. Loka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Ovarian cancer incidence and survival by histologic type in Osaka, Japan. *Cancer Sci*. 2003;94:292-96.
21. Müderris İİ, Ünal A, Karahacıoğlu E, Çetin M, Altınbaş M. Combination chemotherapies in advanced ovarian cancer.
22. Kim S, Dolecek TA, Davis FG. Racial differences in stage at diagnosis and survival from epithelial ovarian cancer: a fundamental cause of disease approach. *Soc Sci Med*. 2010;71:274-81.
23. Nagel C, Backes FJ, Hade E, et al. Effect of chemotherapy delays and dose reductions on progression free and overall survival in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124:221-24.
24. Christian J, Thomas H. Ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:99-109.

The Relationship between AB0 Blood Group and Malignant Soft - Tissue Sarcomas

AB0 Kan Grubu ve Malign Yumuşak Doku Sarkomları Arasındaki İlişki

Aliakber Yapar, Fevzi Coşkun Sökmen

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:27.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi:25.04.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.62347s

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı malign yumuşak doku sarkomları ile AB0 grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2010-2018 yılları arasında malign yumuşak doku sarkomu nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 206 hastanın (vaka grubu) kan grupları, tümör tipleri, yaş ve cinsiyet bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastanemiz kan merkezine başvuran, vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 249 (%54,7) sağlıklı gönüllü kişinin kan grupları kontrol grubunu oluşturmuştur.

BULGULAR: Vaka grubunun yaş ortalaması $49,5 \pm 17,3$; kontrol grubunun ise $49,5 \pm 19,9$ yıldır. Vaka grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %42,7 A kan grubu, %30,1 0 kan grubu, %19,9 B kan grubu ve %7,3 AB kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Kontrol grubunda da AB0 kan grubu dağılımının benzer bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Buna göre A kan grubu %44,2, 0 kan grubu %28,5, B kan grubu %19,3 ve AB kan grubu %8 olarak gözlenmiştir. Vaka ve kontrol grubunun AB0 kan grubu dağılımlarının istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubunda %89,8 hastanın Rh (+), kontrol grubunda ise %86,7 hastanın Rh(+) olduğu gözlenmiştir ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak bu çalışmada malign yumuşak doku sarkomları ile AB0 ve Rh grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. AB0 kan gruplarının, malign yumuşak doku sarkomlarının ayırıcı tanısında yol gösterici olup olmadığını anlayabilmek için özellikle tümör alt gruplarındaki hasta sayıları da göz önünde bulundurularak daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: AB0 kan grupları, Yumuşak doku sarkomları, Rh kan grupları

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to evaluate the relationship between malignant soft-tissue sarcomas and AB0 blood groups.

METHODS: The blood groups, tumor types, age and gender information of 206 patients (case group) operated for malignant soft-tissue sarcoma between 2010-2018 were evaluated retrospectively. The control group consisted of 249 (54.7%) healthy volunteers who were similar in age and gender to the case group that applied to blood center of our hospital.

RESULTS: The average age of the case group was 49.5 ± 17.3 ; the control group is 49.5 ± 19.9 years. When the distribution of AB0 blood group characteristics in the case group was analyzed, patients with 42.7% A blood group, 30.1% 0 blood group, 19.9% B blood group and 7.3% AB blood group were observed. It was found that the distribution of AB0 blood group showed a similar distribution in the control group as well. Accordingly, A blood group 44.2%, 0 blood group 28.5%, B blood group 19.3% and AB blood group 8%. The AB0 blood group distributions of the case and control groups were found to be statistically similar. In the case group, 89.8% of the patients were Rh (+) and in the control group, 86.7% of the patients were Rh (+), and there was no statistically significant difference between the groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In conclusion, in this study, no significant relationship was found between malignant soft tissue sarcomas and AB0 and Rh groups. In order to understand whether AB0 blood groups guide the differential diagnosis of malignant soft tissue sarcomas, larger sample studies are needed, especially considering the number of patients in tumor subgroups.

Keywords: AB0 blood groups, Soft-tissue sarcomas, Rh blood groups

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları; kemik, kas ve yağ doku gibi çeşitli bağ dokusu kaynaklı bölgelerden köken alan nadir tümörlerdir. Sıklıkla ekstremiteler, pelvis, gövde, mediasten,

retroperiton, baş ve boyun yerleşim gösterirler (1). Hastalar en sık ağrısız yumuşak doku şişliği şikâyetiyle başvururlar. Subkutan ve derin yerleşim gösterebilirler. Derin yerleşim gösteren tümör, çevre nörovasküler yapı ve organlardan uzak olması durumunda geç belirti verebilir. Fizik muayenede kitlenin oluştuğu alandaki cilt ve cilt lezyonları, kas gücü, motor-duyu kayıplar, periferik nabızlar değerlendirilmelidir. Kitle fark edildikten sonra tanı için görüntüleme yöntemlerine ve daha sonra histopatolojik tanıya başvurulur (2).

En sık malign fibrözhistiositom görülür daha sonra sırasıyla; liposarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom, rabdomyosarkom, nöroblastom, sinovyal sarkom, anjiosarkom, ve kaposi sarkomu görülür. Çocukluk çağında en sık rabdomyosarkom ve sinovyal sarkom görülür. En sık akciğere metastaz yaparlar, lenf bezi metastazları nadirdir. Sinovyal sarkom, epitelioid sarkom ve angiosarkomda lenf bezi metastaz oranları daha fazladır (3). Yumuşak doku sarkomları genelde hızlı büyüyen ağrısız kitleyle başvursa da alveolar soft part sarkom gibi nadir görülen bazı türlerinde progresyonu yavaştır, bunun sonucu olarak tanı anında uzak metastaz varlığı saptanabilir (4).

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi tedavinin amacı lokal rekürrensi en aza indirmek ve makul fonksiyonu sürdürmek için kabul edilebilir bir sınır elde etmektir; ekstremiteler kurtarma prosedürleri hastaların yaklaşık % 90'ında gerçekleştirilir. Nörovasküler yapıların tümör tarafından tamamen tutulduğu ve uzuv koruyucu cerrahi uygulanamayan hastalarda amputasyon cerrahisi alternatif olarak düşünülebilir (5,6).

Predispozan faktörler; radyasyona maruz kalma, travma, yanık skarları ve osteomyelit fistül alanlarıdır (7). Yumuşak doku sarkomlarının etyopatogenezinde birçok faktör değerlendirilmiştir. AB0 kan grupları da bunlardan biridir. Bazı çalışmalar AB0 kan grupları ile kanser riski arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (8-13). Bu çalışmanın amacı da malign yumuşak doku sarkomları ile AB0 kan grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniğine başvuran hastalardan malign yumuşak doku sarkomu (MYDS) tanısı

almış 16-87 yaş arasında 206 hasta dâhil edilmiştir. Çalışma için hastanede eğitim kurulundan izin alınmıştır. Hastane kayıtlarından malign yumuşak doku sarkomu tanısı almış 206 (%45,3) hastanın kan grupları, tümör tipleri, yaş ve cinsiyet bilgilerine retrospektif olarak ulaşılmıştır. MYDS grubu bu çalışmanın vaka grubu olarak tanımlanmıştır. Kontrol grubu olarak ise hastanemiz kan verme merkezine başvuran hasta grup ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 249 (%54,7) sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubunun kan grupları, yaş ve cinsiyet bilgilerine kan merkezi kayıtlarından retrospektif olarak ulaşılmıştır. MYDS grubunun yaş ortalaması $49,5 \pm 17,3$, kontrol grubunun ise $49,5 \pm 19,9$ yıldır. Hastane kayıtlarından patoloji raporları incelendiğinde alt gruplaması yapılamayan yumuşak doku sarkomları malign mezenkimal tümör (MMT) olarak raporlanmıştır. Çalışmaya katılan MYDS grubunun tümör tanısına göre dağılımı şekil 1'de sunulmuştur. 63 hasta MMT, 48 hasta liposarkom, 37 hasta sinovyal sarkom, 23 hasta pleomorfik sarkom, 11 hasta fibrosarkom, 9 hasta leiomyosarkom, geriye kalan hastalar ise sırasıyla 6 hasta rabdomyosarkom, 6 hasta malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) ve 3 hasta anjiosarkom tanısı almıştır.

İstatistiksel analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 22.0 (Chicago) 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. Yapılan normallik analizleri sonucu yaş değerlerinin gruplar arasında normal dağılım göstermediği saptanmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde ki-kare testleri kullanılmıştır. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan MYDS ve kontrol grubunun yaş değerleri ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,248$ ve $p=0,319$). MYDS grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %42,7 A kan grubu, %30,1 0 kan grubu, %19,9 B kan grubu ve %7,3 AB kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Kontrol grubunda da AB0 kan grubu dağılımının benzer bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Buna göre A kan grubu %44,2, 0 kan grubu %28,5, B kan grubu %19,3 ve AB kan grubu %8 olarak gözlenmiştir. Vaka ve kontrol grubunun AB0 kan grubu dağılımlarının istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edilmiştir ($p=0,968$) (Tablo 1). Ayrıca AB0 kan gruplarının tek vaka kontrol grubunda dağılım özellikleri incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,712$, $p=0,755$, $p=0,867$, $p=0,765$ ve $p=0,391$). MYDS grubunda %89,8 hastanın Rh (+), kontrol grubunda ise %86,7 hastanın Rh (+) olduğu gözlenmiştir ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,391$).

Tablo 2’de MYDS grubunda en fazla gözlenen 4 tümör çeşidinin kontrol grubu ile AB0 ve Rh kan grubu özelliklerinin karşılaştırma analizi sonuçları sunulmuştur. MMT grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %44,2 A kan grubu, %28,50 kan grubu, %19,3 B kan grubu, %8 AB ve %87,3 Rh (+) kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Liposarkom grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %36,5 A kan grubu, %34,90 kan grubu, %19 B kan grubu, %9,5 AB ve %91,7 Rh (+) kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Sinovyal sarkom grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %45,8 A kan grubu, %27,10 kan grubu, %27 B kan grubu, %5,4 AB ve %89,2 Rh (+) kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Pleomorfik sarkom grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde ise %43,5 A kan grubu, %21,7 0 kan grubu, %34,8 B ve %87 Rh (+) kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda MMT, liposarkom, sinovyal sarkom ve pleomorfik sarkom gruplarının kontrol grubu ile benzer AB0 ve Rh kan grubu özellikleri gösterdiği saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 1. Vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Toplam= 455	Vaka n=206	Kontrol n=249	p
Yaş, yıl			0,248*
Ortalama±ss	49,5±17,3	49,5±19,9	
Medyan(min- maks)	50(16-87)	45(16-89)	
Cinsiyet, n(%)			0,319**
Kadın	83(40,3)	89(35,7)	
Erkek	123(59,7)	160(64,3)	
ABO Grubu, n(%)			0,968**
O	62(30,1)	71(28,5)	
A	88(42,7)	110(44,2)	
B	41(19,9)	48(19,3)	
AB	15(7,3)	20(8,0)	
ABO Grubu, n(%)			0,712**
O	62(30,1)	71(28,5)	
Non-O	144(69,9)	178(71,5)	
ABO Grubu, n(%)			0,755**
A	88(42,7)	110(44,2)	
Non-A	118(57,3)	139(55,8)	
ABO Grubu, n(%)			0,867**
B	41(19,9)	48(19,3)	
Non-B	165(80,1)	201(80,7)	
ABO Grubu, n(%)			0,765**
AB	15(7,3)	20(8,0)	
Non-AB	191(92,7)	229(92,0)	
Rh Grup, n(%)			0,391**
Rh (-)	21(10,2)	33(13,3)	
Rh (+)	185(89,8)	216(86,7)	

*Mann-Whitney U test

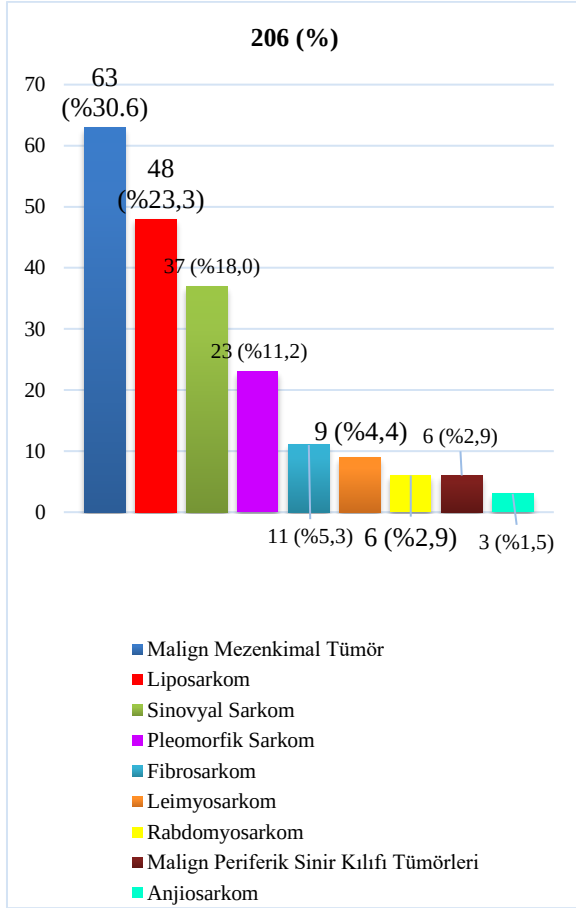
**Chi-Square Test

Tablo 2. Tanılarına göre hasta grupları ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Kontrol n=249	MMT n=63	Liposarkom n=48	Sinovyal Sarkom n=37	Pleomorfik Sarkom n=23	MMT vs. Kontrol p	Liposarkom vs. Kontrol p	Sinovyal Sarkom vs. Kontrol p	Pleomorfik Sarkom vs. Kontrol p
Yaş, yıl						0,006*	0,440*	0,001*	0,007*
Ortalama±ss	49,5±19,9	55,2±18,1	48,6±13,3	34,2±12,9	56,1±13,5				
Medyan(min- maks)	45(16-89)	57(16-84)	46,5(20-80)	32(16-66)	55(25-85)				
Cinsiyet, n(%)						0,112**	0,666**	0,484**	0,261**
Kadın	89(35,7)	30(47,6)	15(31,2)	16(43,2)	5(21,7)				
Erkek	160(64,3)	33(52,4)	33(68,8)	21(56,8)	18(78,3)				
ABO Grubu, n(%)						0,677**	0,996**	0,669**	0,199**
O	71(28,5)	22(34,9)	13(27,1)	11(29,7)	5(21,7)				
A	110(44,2)	23(36,5)	22(45,8)	14(37,8)	10(43,5)				
B	48(19,3)	12(19,0)	9(18,8)	10(27,0)	8(34,8)				
AB	20(8,0)	6(9,5)	4(8,3)	2(5,4)	0				
ABO Grubu, n(%)						0,401**	0,840**	1,000**	0,630**
O	71(28,5)	22(34,9)	13(27,1)	11(29,7)	5(21,7)				
Non-O	178(71,5)	41(65,1)	35(72,9)	26(70,3)	18(78,3)				
ABO Grubu, n(%)						0,339**	0,958**	0,484**	1,000**
A	110(44,2)	23(36,5)	22(45,8)	14(37,8)	10(43,5)				
Non-A	139(55,8)	40(63,5)	26(54,2)	23(62,2)	13(56,5)				
ABO Grubu, n(%)						1,000**	0,932**	0,382**	0,103**
B	48(19,3)	12(19,0)	9(18,8)	10(27,0)	8(34,8)				
Non-B	201(80,7)	51(81,0)	39(81,3)	27(73,0)	15(65,2)				
ABO Grubu, n(%)						0,898**	1,000**	0,750**	0,392**
AB	20(8,0)	6(9,5)	4(8,3)	2(5,4)	0				
Non-B	229(92,0)	57(90,5)	44(91,7)	35(94,6)	23(100,0)				
Rh Grup, n(%)						1,000**	0,480**	0,799**	1,000**
Rh (-)	33(13,3)	8(12,7)	4(8,3)	4(10,8)	3(13,0)				
Rh (+)	216(86,7)	55(87,3)	44(91,7)	33(89,2)	20(87,0)				

*Mann-Whitney U test

**Chi-Square Test



Şekil 1. Malign Yumuşak doku sarkomlarının histopatolojik tanısına göre dağılımı

TARTIŞMA

AB0 antijenleri, ürothelium, gastrointestinal, mukoza ve akciğer dâhil olmak üzere epitel hücreleri gibi eritrositler dışındaki birçok hücrenin yüzeyinde eksprese edilir. Kan grubu antijenleri olarak hücre yüzeyi yapılarındaki değişiklikler, hücreler veya hücreler ile hücre dışı matris arasındaki etkileşimlerde değişikliklere yol açabilir. Bu değişikliklerin tümör gelişimi için önemli olduğu düşünülmektedir (14). AB0 ve Rh grubunun malign süreçlerle ilişkisi ile ilgili literatürde fikir birliği yoktur ve tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada AB0 ve Rh grubu ve malign yumuşak doku sarkomları arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve hem genel sarkom grubunda hem de en fazla örneklemli 4 sarkom alt grubunda anlamlı bir ilişki saptamadık.

AB0 kan grubu sisteminin kanser ile ilişkisi net değildir ve anlaşılması güçtür. Kanser ile ilişkisini açıklamaya yönelik birkaç hipotez vardır. A ve B antijenleri bir şekilde kanserlerin daha agresif büyümesine yardımcı

olabilirler. A ve B antijenlerinin varlığının hücresel motiliteyi arttırabildiği ve tümör hücreleri arasındaki etkileşimleri kolaylaştırabildiği gösterilmiştir (15). Ayrıca AB0 antijenlerinin apoptoza katkıda bulunabileceği gözlenmiştir (16).

AB0 grubu ile kanserleri ilişkili bulan birçok çalışma mevcuttur. Örneğin Xie ve ark. 0 kan grubu taşıyıcılarının bazal hücreli karsinom riskinde %4, skuamöz riskinde %14 azalma olduğu bildirilmiştir (17). Ayrıca Pandey ve ark. A ve AB kan gruplarının; safra kesesi kanseri riskinde artış ile korele olduğunu söylediler (18). Benzer şekilde, kardiyak kanser ve özofagus karsinomu olan Çinli hastaların büyük bir grubunda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, kan grubu B sıklığının önemli ölçüde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (19). Yine aynı şekilde Polonyalı araştırmacıların bulgularına göre, A ve AB kan gruplarının taşıyıcılarının laringeal karsinom riski önemli ölçüde artmıştır (20). Kan grubu A sıklığının akciğer kanseri hastalarında karşılık gelen donörlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (21).

Engin ve ark. Batı Karadeniz bölgesindeki Türk nüfusu üzerinde yapılan bir çalışmada, A kan grubunun pankreas kanserlerinde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu buldular (8). Wolpin BM ve ark. pankreas kanseri gelişme riskinin kan grubu tiplerine göre önemli ölçüde farklı olduğunu belirtmişlerdir. Yaklaşık 107500 sağlık personeli üzerinde yapılan bir çalışmada kan grubu A, AB veya B olanların grup 0'a kıyasla pankreas kanseri geliştirme olasılığı daha yüksektir. En yüksek risk B kan grubu için olmuştur ancak bu çalışmada, katılımcıların beyanı ile kan grubu antijeni belirlenmiştir (22). Amundadottir ve ark. benzer bir çalışmada 0 kan grubuna sahip olanların, grup A veya B'ye göre daha düşük pankreas kanseri riskine sahip olduklarını bulmuştur (23).

Tryggvadottir ve ark. ailesel meme kanseri vakalarının sporadik vakalardan 2 kat daha fazla kan grubu B prevelansına sahip olduğunu ve olguların etkilenmeyen yakınlarında bu kan grubunun sıklığının önemli ölçüde azaldığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, B allel genotipinin (AB / B) taşıyıcıları, B antijeni olmayan kadınlara (kan grubu O / A) kıyasla, yumurtalık kanseri insidansında istatistiksel olarak anlamlı % 41'lik bir artış olduğunu bulmuşlardır (24). Marinaccio ve ark.

A kan grubu kadınlarda diğerlerine göre endometrial ve yumurtalık kanserinin daha sık ortaya çıktığını tespit etmişlerdir (25). Benzer şekilde, başka bir araştırma, 0 kan grubu ile karşılaştırıldığında, A kan grubunun yumurtalık kanseri olan 1261 İngiliz kadın arasında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (26). Adamian ve ark. endometrial kanserli 548 Ermeni hastada AB kan grubunun anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur (27).

AB0 kan gruplarıyla kanserler arasında ilişki bulmayan çalışmalar diğer çalışmaları hasta sayısının azlığı ve doğru temsili olmaması nedeniyle eleştirmektedir. Khalili ve ark. 2011 yılında kolorektal kanser ile AB0 arasındaki ilişkiyi araştırmış ve anlamlı bir fark olmadığını ifade etmişlerdir (28). Yine aynı şekilde Utkan ve ark. AB0 kan grubu ile malign mezotelyoma riski arasında bir ilişki bulamamıştır (10). Benzer şekilde AB0 kan grubu ile prostat kanseri (29), prostat hiperplazisi (30), mesane kanseri ve tükürük bezi kanseri (31) gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Nowinska ve ark. 2000 yılında AB0 kan grubu ile laringealkarsinom arasında ilişki olmadığını göstermiştir (32). Bu çalışmada da AB0 kan grubu ile malign yumuşak doku sarkomları arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Ürün ve ark. gastrointestinal stromal tümörü olan hastalarda kan grubu ve Rh grubunu normal popülasyonla karşılaştırmış ve gastrointestinal stromal tümör hastaları için anlamlı bir korelasyon olmadığı sonucuna varmışlardır (33). Oğuz ve ark. Rh faktörü ile akciğer kanseri arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir (9). Bizim çalışmamızda da Rh grubu ile malign yumuşak doku sarkomları arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Öncelikle hasta sayısı malign yumuşak doku sarkomu alt gruplarında sınırlı sayıdadır. Yine bazı kan grubunu içeren hastaların sayısı azdır ve AB0 ve Rh gruplarının prognoz ile ilişkisine bakılmamıştır. Ancak literatür incelendiğinde malign yumuşak doku sarkomu ile AB0 ve Rh grupları arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Sonuç olarak bu çalışmada malign yumuşak doku sarkomları ile AB0 ve Rh grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. AB0 kan gruplarının, malign yumuşak doku sarkomlarının ayırıcı tanısında yol gösterici

olup olmadığını anlayabilmek için özellikle tümör alt gruplarındaki hasta sayıları da göz önünde bulundurularak daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlar arasında hiçbir çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

- 1- Simon MA, Finn HA. Diagnostic strategy for bone and soft tissue tumors. J Bone Joint Surg 1993;75-A:622-31
- 2- Togral G, Güngör BS. "Management of suspected cases of soft tissue sarcoma, bone invasion: 16 Case Study. Acta Oncol Turc. 2019;52(1):121-126.
- 3- 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>.
- 4- Ozturk R, Atalay IB, Bulut EK, Yapar A, Ulucakoy C, Güngör BS. Surgical Treatment of Extremity Localized Alveolar Soft Part Sarcoma: At Least 5 Years of Follow-up Results. 2019 Bezmialem Science DOI: 10.14235 /bas.galenos. 2019.3396.
- 5- Ulucakoy C, Yapar A, Ozturk R, Togral G, Güngör BS. Is There Any Prognostic Relationship Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors And NF Type 1? Acta Oncol Turc. 2020;53(1)
- 6- Atalay IB, Togral G. Unusual localization and aggressive progression of large infantile fibrosarcoma. Acta Orthop Traumatol Turc. 2019 Nov;53(6):507-511.
- 7- Weiss SQ, GoldlumJR. Enzinger weiss's:Soft tissue tumors. 5th. Ed. Mosby, 2001
- 8- Engin H, Bilir C, Üstün H, Gökmen A. ABO blood group and risk of pancreatic cancer in a Turkish population in Western Blacksea region. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(1):131-3.
- 9- Oguz A, Unal D, Tasdemir A, Karahan S, Aykas F, Mutlu H, Cihan YB, Kanbay M. Lack of any association between blood groups and lung cancer, independent of histology. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(1):453-6.
- 10- Utkan G, Ürün Y, Cangir AK, Kılıç D, Özdemir NY, Oztuna DG, Bulut E, Arslan ÜY, Koçer M, Kavukçu Ş, İçli F. Clinicopathological features of patients with malignant mesothelioma in a multicenter, case-control study: no role for ABO-Rh blood groups. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(1):249-53.
- 11- Yuzhalin AE, Kutikhin AG. ABO and Rh blood groups in relation to ovarian, endometrial and cervical cancer risk among the population of South-East Siberia. Asian Pac J Cancer Prev. 2012;13(10):5091-6.
- 12- Akca Z, Mutlu H, Erden A, Büyükelci A, Sezer E, Inal A. The Relationship between ABO Blood Group and Glioblastoma Multiforme. Medicine Science 2014;3(4):1639-47 doi: 10.5455/medscience.2014.03.8160

- 13- Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, Liu B, Zhu Z, Yu Y. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10):13308-21.
- 14- Dall'olio F (1996). Protein glycosylation in cancer biology: An overview. *Clin Mol Pathol*, 49, 126-35.
- 15- Le Pendu J, Marionneau S, Cailleau-Thomas A, et al (2001). ABH and Lewis histo-blood group antigens in cancer. *APMI*, 109, 9-31.
- 16- Melzer D, Perry JR, Hernandez D, et al (2008). A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs). *PLoS Genet*, 4, e1000072.
- 17- Xie J, Qureshi AA, Li Y, Han J (2010). ABO blood group and incidence of skin cancer. *PLoS One*, 5, e11972.
- 18- Pandey M, Gautam A, Shukla VK (1995). ABO and Rh blood groups in patients with cholelithiasis and carcinoma of the gall bladder. *BMJ*, 310, 1639.
- 19- Su M, Lu SM, Tian DP, et al (2001). Relationship between ABO blood groups and carcinoma of esophagus and cardia in Chaoshan inhabitants of China. *World J Gastroenterol*, 7, 657-61.
- 20- Konieczna A, Turowski G (1992). ABO blood groups system in laryngeal cancer patients and after survival of 3 and 5 years. *Mater Med Pol*, 24, 266-7.
- 21- Roots I, Drakoulis N, Ploch M, et al (1988). Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk. *Klin Wochenschr*, 66, 87-97.
- 22- Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al., 2009. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101, 424-31.
- 23- Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al (2009). Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*, 41, 986-90.
- 24- Tryggvadottir L, Tulinius H, Robertson JM (1988). Familial and sporadic breast cancer cases in Iceland: a comparison related to ABO blood groups and risk of bilateral breast cancer. *Int J Cancer*, 42, 499-501.
- 25- Marinaccio M, Traversa A, Cariogga E, et al (1995). Blood groups of the ABO system and survival rate in gynecologic tumors. *Minerva Ginecol*, 47, 69-76.
- 26- Henderson J, Seagroatt V, Goldacre M (1993). Ovarian cancer and ABO blood groups. *J Epidemiol Community Hlth*, 47, 287-9.
- 27- Adamian RT (2005). Blood-type and rhesus distribution in Armenian women with endometrial carcinoma. *Vopr Onkol*, 51, 575-6.
- 28- Khalili H, Wolpin BM, Huang ES, et al (2011). ABO Blood Group and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20, 1017-20.
- 29- Wajsman Z, Saroff J, Murphy GP (1977). Blood group distribution in prostatic cancer patients. *J Surg Oncol*, 9, 289-91.
- 30- Beasley WH (1964). The ABO blood groups of carcinoma of the esophagus and of benign prostatic hyperplasia. *J Clin Pathol*, 17, 42-4.
- 31- Pinkston JA, Cole P (1996). ABO blood groups and salivary gland tumors (Alabama, United States). *Cancer Causes Control*, 7, 572-4.
- 32- Nowińska E, Namysłowski G, Scierski W, Kocierz S (2000). ABO blood groups in the patients with laryngeal cancer. *Otolaryngol Pol*, 54, 209-11.
- 33- Ürün Y, Utkan G, Yalçın S, et al., 2012. Lack of any relationship between ABO and Rh blood groups and clinicopathological features in patients with gastrointestinal stromal tumors: Turkish Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13, 4129-31.

Evaluation Of Suicide Cases Applied To Emergency Service

Acil Servise Başvuran İntihar Girişimi Vakalarının Değerlendirilmesi

Ömer Canpolat¹, İbrahim YILDIRIM², huseyin kafadar³, Mustafa Demir⁴

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Acil Servis. Elazığ Türkiye

²Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Nefroloji AD. Ankara Türkiye.

³Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Adli Tıp AD. Adıyaman Türkiye.

⁴Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nefroloji AD. Elazığ Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi:28.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi:01.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.63308

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu araştırmanın amacı, acil servise intihar ve intihar girişimi nedeniyle başvuran olguları incelemek ve riskleri belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda; acil servise Ocak 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında intihar girişimi nedeni ile başvuran olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu olguların verileri; medeni durum, eğitim durumu, yaş, cinsiyet, ekonomik nedenler, sosyal özellikler, aile geçimsizliği, psikiyatrik hastalık tanısı varlığı veya yokluğu, tedavi süreçleri açısından incelendi. Ayrıca olgular intihar girişim yöntemleri ve nedenleri açısından araştırıldı.

BULGULAR: Bu çalışmada ki toplam 246 olgunun %69,5' i kadın %30,5' i erkekti. Hastaların %93,9'u ilaç veya toksik madde alarak intihar girişiminde bulunduğu tespit edildi. Olgulardan %19,5'inin daha önce de intihar girişiminde bulunduğu, %80,5'nin önceden intihar girişiminde bulunmadığı belirlendi. İntihar girişiminde bulunana vakaların %93,9'ine psikiyatri konsültasyonu istendiği, %6,1'ine psikiyatri konsültasyonu istenmediği belirlendi. Psikiyatrik tedavi gören ve daha önceden intihar girişiminde bulunan olgular arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Önceden intihar girişimi olan hastaların %54,2'sinin psikiyatrik tedavi aldığı, %45,8'sinin ise psikiyatrik tedavi almadığı belirlendi. İntihar girişimlerinin aylara göre dağılımı değerlendirildiğinde %11,0 intihar girişimi ile en sık haziran ayında, mevsimsel olarak da %25,6 intihar girişimi ile en sık sonbahar mevsiminde gerçekleşmiştir. İntihar girişimlerinin %45,9'unun gündüz saatlerinde olduğu belirlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: İntihar girişimi yöntemi açısından en sık kullanılan yöntemin ilaç ve toksik madde belirlenmiş olması nedeniyle bu tür maddelerin evlerde daha güvenli ortamlarda saklanması intihar eğilimi olan kişilerin bu maddelere ulaşmasını zorlaştıracaktır. İntihar girişimi kadınlarda erkeklerden, gençlerde yaşlılardan daha fazla görülmesi nedeniyle intihar eğilimi olan kişilere yönelik önlemlerin artırılması intihar girişimini azaltacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İntihar Risk Faktörleri, İntihar Girişimi, İntihar Epidemiyolojisi, İlaç - Toksik Madde.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to evaluate cases with suicide attempts in the emergency department and to determine risk factors for suicides in these patients.

METHODS: The study was performed retrospectively with the data of suicide patients who applied to the emergency department between January-December 2018. These cases' data were evaluated in terms of marital status, education, age, gender, economic reasons, social characteristics, family incompatibility, psychiatric diagnosis and treatment processes. Moreover, suicide methods and etiology were recorded.

RESULTS: In our study, of the 246 cases, 69.5% were female and 30.5% were male. 93.9% of patients attempted suicide by taking a drug or toxic substance. In 19.5% of these patients, there was a suicide attempt previously. 93.9% of the suicide cases were consulted by a psychiatrist. There was a significant relationship between psychiatric treatment and suicide attempts ($p<0.001$). 54.2% of the patients with a suicide attempt previously had received psychiatric treatment. According to the frequency distribution of suicide event, June was the most attempted month (11% of patients) and autumn was the most attempted season (%25 of patients). It was observed that 45.9% of the suicide attempts were in the daytime hours.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The most commonly used method in suicide attempts is drug and toxic substances. Storing such substances in a safer environment will make it difficult for people with suicidal tendencies to access these substances. Suicide attempts are seen more in women than in men and in the young than in the elderly. So, we believe that increased measures for these people with suicidal tendencies will reduce suicide events.

Keywords: Suicide Risk Factors, Suicide Attempt, Epidemiology of Suicide, Drug - Toxic Substance

GİRİŞ

İntihar davranışı insanın ölümüne ilişkin niyet ve isteğini içeren, intihara dair davranış ve düşüncelerin tamamını kapsayan genel bir terimdir. İntihar düşüncesi ise kişinin kendisini öldürmek istemesi fakat eylemin eşlik etmediği durum olarak tanımlanabilir (1).

İntihar; kişisel, ekonomik, depresyon, nörobiyolojik, sosyo-kültürel ve çevresel koşullar gibi çeşitli faktörler arasındaki etkileşimlere bağlı olarak ortaya çıkan çok karmaşık bir durumdur (1,2). Ayrıca, olumsuz ekonomik değişikliklerin son dönemlerde artış gösteren intihar düşüncesi ve davranışlarında etkili olduğu bildirilmiştir (2). Dünya genelinde her yıl yaklaşık bir milyon insan intihar nedeni ile ölmektedir. İntiharların büyük çoğunluğu genel olarak stres, psikiyatrik nedenler ve ağır kronik hastalıklar ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) verilerine göre dünyada 40 saniyede 1 kişi yılda yaklaşık 800000 kişi intihar sonucu ölmektedir. Bu sonuç 15-29 yaş arasında ise 2. sırada ölüm nedeni olarak yer almaktadır (4). Acil servislerde yapılan çalışmalarda üzerinde durulan konu, özellikle intihar düşüncesi olması, daha önceden intihar girişimleri için kritik risk faktörleri olduğunun gözden kaçırılması olduğunu vurgulamaktadır (5).

Ülkemizde de intihar eden erkeklerin sayısı birçok ülkede olduğu gibi tüm yaş gruplarında kadınlardan daha fazladır. İntihar eden kadınların sayısı sadece yirmi yaşın altında erkeklere yaklaşmaktadır (6).

Yapılan çalışmalarda intihar girişimlerinde özellikle rol oynayan faktörler; madde bağımlılığı ve alkol, depresyon, psikolojik rahatsızlıklar, aile içi olan olumsuz etkileşimler, toplumda dayanışma azlığı, kötü ekonomik nedenler, göç ve beraberinde olan sosyoekonomik etmenler yer almaktadır. İntihar girişimini etkileyen diğer faktörler arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, ekonomik ve eğitim düzeyi gibi sosyo-demografik etmenlerin önemli olduğu bilinmektedir. Ailelerinde intihar davranışı ve psikiyatrik hastalık bulunan bireylerin toplum ortalamalarından daha yüksek oranda intihar girişiminde bulunmaları intihara yatkınlık açısından genetik bir ilişkinin olabileceğini akla getirmektedir. (7).

Kişinin iç veya dış duygusal ve sosyal dengesini korumak ya da yeniden kurmak için farklı davranışlara karşı verdiği fiziksel-ruhsal bilişsel tepkiler önemlidir (8). Kişinin yaşadığı çevrede herhangi bir gruba dâhil olamadığı, toplumla bütünleşemediği veya toplumdan kendini soyutladığı durumlarda *egoistik (bencil) intiharlar* gerçekleşebilir (9). Yaşadığı toplumla bütünleşen, içinde bulunduğu politik, sosyal ya da dini grupta lideri ve/veya grubun amaçları için kendisini feda ederek yapılan intiharlar ise *altruistik (elcil) intihar* olarak karşımıza çıkmaktadır (9). Sosyal ilişkilerdeki farklılaşmaların çok ani bir şekilde meydana gelmesi ve kişinin buna uyum sağlayamaması sonucunda *anomik (kuralsızlık) intiharları* meydana gelebilir. Borsada olan ani iniş ve çıkış değişiklikleri veya kişilerin banka kredi kartı borçları nedeni ile olan intiharlar bu gruba dâhil edilebilir (9). Ailede yaşanan stres ve huzursuzluklar gençlerin ruh sağlığında ciddi bir etkiye sahiptir. Gençler dışarıdan görünüşte bağımsız ve genellikle yetişkin gibi hareket etseler de hemen her zaman ailesine ve onların sağlayacağı tüm desteklere, özellikle de güven duygusuna ihtiyaç duyarlar. Aileler bireyin ihtiyacı olan bu işlevleri yerine getirememesi durumunda bireyin ileri yaşamında yaşayacağı intihar girişimleri ile yakından ilişkili olabilir (10).

İntihar için risk faktörleri arasında psikiyatrik hastalıkların da olduğu bildirilmiştir. Depresyon tanısı özellikle sonucu ölüm olan ciddi intihar girişimlerinin %65'inden sorumlu olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Şizofreni hastalarında intihar girişimleri genelde anlamsız ve amaçsız olduğu görülmüştür (11, 12). Bazen kişinin intihar girişimi demonstratif olmasa da potansiyel bir intihar olarak değerlendirilip ciddiye alınmalıdır. Sosyal ve dinamik faktörler araştırılarak bu eylemin bir yardım çağırısı olabileceği akıldan tutulmalıdır (7).

Gençlerde özellikle 20 yaş altında olan suisid girişiminde bulunma ve suisid gerçekleştirme oranı Türkiye'de Avrupa ülkelerine göre daha düşük olup, suisid girişiminde bulunanların çoğunluğunu 20 yaş altı gençler oluşturmaktadır (13,14).

Suisid girişimlerin 15-19 yaş grubunun çevresel ve aile içi stres etkenlerine karşı tepkinin önemli bir boyutta olduğu görülmektedir. Depresif yakınmalar, özellikle

fiziksel hastalıklar, psikosomatik nedenler, duygusal ilişkiler ve aile içi sorunlar özellikle 20-30 yaş grubunda daha sık görülmektedir (15). İntihar girişim hızında azalma özellikle batı toplumlarında sosyal destek programlarının ciddi bir şekilde uygulanıp yaygınlaşmasıyla sağlanabilmektedir (7).

Koruyucu halk sağlığı bakışı açısından değerlendirildiğinde, intihar girişimlerine ilişkin daha düzenli ve sistematik bilgilere ihtiyaç vardır. İntihar görünüşte her ne kadar bireysel bir olay gibi gözükse de; sosyal koşulların önemli oranda etkili olduğu bir durumdur.

Bu çalışmada acil servise intihar girişimi nedeniyle başvuran olgular incelendiğinden risk gruplarındaki bireylere yönelik toplumsal koruyucu programların geliştirilmesi ve uygulanmasına katkıda bulunacağı görüşündeyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi 21/02/2019 tarih toplantı sayısı 4 karar no 12 etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışma Ocak 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında Elazığ Şehir Hastanesi acil servisine intihar girişimi ile başvuran olguların verileri incelenerek yapıldı. Olgular yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, mesleki durumu, intihar yöntemi, başvuru esnasında uygulanan tedavi yaklaşımı, intihar zamanı değişkenleri açısından incelendi.

İstatistiksel yöntem

İki grup arasındaki farklılıklar sürekli değişkenlerde; Mann-Whitney U Testi, kategorik değişkenlerde ise Ki-kare testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ 'ten küçük değerler anlamlı kabul edildi. Tüm analizler SPSS yazılımı ile yapıldı (Versiyon 20.0).

Araştırmanın sınırlılıkları

Örneklemin tek bir hastaneye başvuran olgulardan oluşması ve aynı yörede benzer bulgulardan oluştuğu düşünülürse topluma genellenebilmesi için farklı illerden fazla sayıda olgu ile çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Acil servise başvuran olguların görevli hemşire ve doktorlar tarafından olgu ile yapılan görüşme formlardan yararlanılarak hazırlandı. Olgu bilgileri alınırken kişilik özellikleri, eğitimleri, kültürel yapıları, yaşam şekilleri göz önünde

bulundurulduğu, uygun bilgiler alınmaya çalışıldığı belirlendi. Ancak acil servis yoğunluğu personel sayısının yetersizliği nedeniyle görüşmenin kısa süre de yapılmak istenmesi, görüşme için özel bir oda olmaması görüşmenin hasta başı yapılması, olguların olayın stres ve korkusu içinde olması verilen cevapları etkilemiş olabileceği kanaatine varıldı. Bu etmenlerin çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için, Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kuruluna başvurulmuştur. Etik kurul tarafından gerekli izin (Fırat Üniversitesi 21/02/2019 tarih toplantı sayısı 4 karar no 12) alınmış olan çalışma, Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Katılımcılara araştırma öncesinde açıklayıcı bilgilendirme yapıldıktan sonra onamları alınmıştır.

BULGULAR

Yapılan taramalar sonucunda kriterlere uygun bulunan 246 intihar girişim vakası çalışmaya dâhil edildi. Olguların %30.5'i erkek kadın idi (Tablo 1). Yaş faktörüne bakıldığında, 15-24 yaş arası %44.3, 25-34 yaş arası %32.1, 35-49 yaş arası %17.9, 50-64 yaş arası % 4.5, 65-85 yaş %1.2 olgu saptanmıştır (Tablo 2). Olguların % 50 'si evli, % 43.5'i bekar ve % 4.5' i dul, % 0,8'si boşanmış, %0,4 kişi nişanlı, %0,8 olgunun durumu bilinmiyor olarak saptanmıştır. Olguların %13,5'inin düzenli bir işte çalıştığı belirlendi. Olguların %93,9'unda intihar girişiminin altında ruhsal nedenler olduğu tespit edildi. Sosyal olarak intihar nedenleri incelendiğinde; %19.1'i aile geçimsizliği, %1,6'sı aile içi şiddet, %0,8'i öğrenim başarısızlığı, %1,2'si çalışma hayatında başarısızlık, %5,3'ü duygusal ilişkinin bozulması, %1,6'sı ekonomik sebepler, %70,3'ü diğer nedenlerden dolayı intihar girişiminde bulundu belirlendi. İntihar yöntemi olarak; %93.9'unda ilaç veya toksik madde kullanma yöntemini tercih ettiği belirlendi (Tablo 3). Olguların %19,5'i daha önceden intihar girişiminde bulunduğu ve bu olguların %93.9'una psikiyatri konsültasyonu istendiği tespit edildi (Tablo 4). Tüm olguların %77.6

olguya psikiyatri konsültasyonu ve tedavi yapıldığı, %22.4'üne tedavi yapılmadığı belirlendi. Eğitim durumuna göre olguların %6,5'inin okur yazar olmadığı, %4,5'inin sadece okuryazar, %44.3'ünün ilköğretim, %26,0 kişinin lise, %11.8'inin üniversite mezunu olduğu, %6.9'unun ise öğrenim durumu hakkında bilgiye ulaşamadığı tespit edildi. Meslek durumuna göre ise olguların %11.8'inin serbest meslek sahibi, %2,4'ünün öğretmen, %4,9'unun öğrenci, %13.8'inin ev hanımı olduğu, %67,1'nin ise mesleki durumu kayıtlı olmadığı belirlendi (Tablo 5). Olgulardan %0,8'inin tedaviyi reddettiği belirlendi. Psikiyatrik tedavi gören ve görmeyenler arasında hastaneye geliş süresi bakımından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.152$). Kadın ve erkek cinsiyeti arasında hastaneye geliş süresi bakımından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.363$). En çok intihar girişimi haziran ayında olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 1. İntihar girişimi vakalarının sosyodemografik özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	171	30,5
	Erkek	75	69,5
Yaş	15-24	109	44,3
	23-34	79	32,1
	35-44	44	17,9
	45-54	11	4,5
	65-85	3	1,2
Öğrenim Durumu	Okur-Yazar değil	16	6,5
	Okur-Yazar	11	4,5
	İlkokul Mezunu	109	44,3
	Lise Mezunu	64	26
	Üniversite Mezunu	29	11,8
	Bilinmiyor	17	6,9
Toplam		246	100

Tablo 2. İntihar girişimlerinin özellikleri

		Sayı	%
İntihar Girişimi Yöntemleri	İlaç ve toksik madde alımı	231	93,6
	Ası	5	2
	Kesici alet	3	1,3
	Yüksekten atlama	5	2
	Suya atlama	1	0,4
	Araç altına atlama	1	0,4
Önceki İntihar Girişimi Olan	Psikiyatrik tedavi alan	26	54,2
	Psikiyatrik tedavi almayan	22	45,8

Önceki İntihar Girişimi Olmayan	Psikiyatrik tedavi alan	29	14,6
	Psikiyatrik tedavi almayan	169	85,4
İntihar Girişiminde Bulunulan Aylar	Ocak	19	7,7
	Şubat	19	7,7
	Mart	18	7,3
	Nisan	20	8,1
	Mayıs	22	8,9
	Haziran	27	11,0
	Temmuz	17	6,9
	Ağustos	17	6,9
	Eylül	24	9,8
	Ekim	18	7,3
	Kasım	21	8,5
	Aralık	24	9,8

TARTIŞMA

Türkiye'de Tatlıcıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 15-24 yaş grubunda intihar oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (3). Eskin ve arkadaşları tarafından yapılan, Ankara'daki tüm acil servisleri kapsayan çalışmada 15-24 yaş grubu kadınlarda intihar girişimi oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (10). Türkiye'de intihar girişiminde bulunanların büyük çoğunluğunda 24 yaş ve altı eğitim öğretim gören gençler oluşturmaktadır (13,14). Bilginer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada intihar girişiminde bulunan genç kadınların diğer yaş gruplarına göre yaklaşık yedi kat fazla olduğu gösterilmiştir (16). Deveci ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaş gruplarına göre dağılımda genç kadınların oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (17). Sunulan bu çalışmadaki veriler yaş grupları açısından en yüksek oranın genç kadınlarda olduğu ve bu değerlerin ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği tespit edildi.

Akar ve arkadaşları (18) ile Mert ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmalarda intihar girişiminde bulunma sıklığının kadınlarda, intihara bağlı ölüm sıklığının ise erkeklerde daha fazla olduğu belirtilmiştir. Erdem ve arkadaşlarının (20) ve yaptığı çalışmada ilaç ve toksik madde ile suisid girişimi 15-25 yaş arası bekâr genç kadınlarda da daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Deveci ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada intihar girişiminde bulunanların aşırı dozda ilaç alarak intihara teşebbüs ettikleri bildirilmiştir.

Çalışmamızdaki 15-24 yaş grubu ve kadınlarda intihar girişiminin yüksek oluşu ve

ilaçla suikid girişim oranının yüksek olması önceki çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

Deveci ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada intihar girişiminde stres ve evlilik sorunları, Tatlıcıoğlu ve arkadaşlarının (3) yaptıkları çalışmada ise aile içi sorunların intihar girişimini en sık tetikleyici etken olduğu belirtilmiştir. (3).

Çalışmamızdaki veriler bu çalışmalarla uyumlu olup, aile içi etkenler intihar girişiminde tetikleyici etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Tekrarlayan intihar girişimleri için genç yaş ve ona eşlik eden depresyonun önemli bir risk faktörü olabileceği Vaiva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri sürülmüştür (21). Bilginer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise intihar girişimi ya da düşüncesi olan gençlerin büyük bir kısmında psikiyatrik bozukluğun da eşlik ettiği tespit edilmiştir (16). Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intihar riskini depresyon, diğer ruhsal hastalıklar ve yaşamda kötü olayların arttırabileceği belirtilmiştir (22).

Çalışmamızda psikiyatrik tedavi alanlarda tekrarlayan intihar girişiminde bulunmak arasında güçlü ilişki olduğu tespit edildi. Bu verilerin Bilginer ve arkadaşlarının (16). yaptığı çalışma ile uygunluk gösterdiği belirlendi.

Şevik ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada intihar girişimlerinin temelinde psikolojik yardım gereksinimi ve yardım çağrısı olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda intihar girişimlerinde bulunan bireylerin psikiyatrik destek alıyor olması gerekli psikolojik yardımın eksikliği gösterdiğinden yukarıda belirtilen çalışma ile uyum göstermektedir.

Öncü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intihar girişimlerinin özellikle gençlerde ve kadınlarda artmakta olduğu ayrıca daha çok ilaç ve toksik madde alımı ile gerçekleştirildiği belirtilmiştir (6). Large ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada depresyon ve alkol bağımlılığı, ruhsal hastalıklar, aile içi sorunlar, ekonomik sorunlar, sosyoekonomik etmenler intihar girişimleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (23).

Sunulan bu çalışmadaki sonuçların yukarıda zikredilen çalışmalarla uygunluk gösterdiği belirlendi.

Mevsimsel değişikliklerin intihar girişiminde etkili olabileceği belirtilmiştir(7,24), Şevik ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada en sık yaz aylarında intihar girişimlerinin olduğu, Kafadar ve ark.'nın (24) adölesan çağı tamamlanmış intiharları ile ilgili yaptığı çalışmada ise en sık ilkbahar aylarında görüldüğü belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda olguların öğrenim durumu (Tablo 1) intihar girişiminde bulunulan aylar incelendiğinde; İntihar girişimlerinin en fazla yaz aylarından haziran olduğu saptanmıştır. Genellikle sonbahar ve yaz ayları kritik dönemleri oluşturmaktadır. Eğitim ve öğretimde tatil dönemleriyle bağlantı kurulabilir. Haziran ayı eğitim ve öğretim dönemine ait sonuçların öğrenildiği bir tarihe denk gelirken, yine eylül ayı da okulların başladığı, tatil sonrası ilişkilerinin yoğun olduğu bir dönemi işaret etmektedir. Böylece iletişim problemlerinin daha çok belirginleşmiş olabileceği akla gelmektedir. İntihar girişiminin daha çok gençlerde ve öğrencilerde oluşması eğitim ve öğretim dönemi stres etmenleri ile ilgili olabileceğini destekleyen başka bir bulgu olduğunu akla getirmektedir. Ülkemizde zorunlu eğitim yaklaşık 24 yaşına kadar devam ettiği düşünülürse, uzun eğitim dönemi ve eğitim sürecinde yaşanan olumsuz stres etmenlerinin araştırılması bu yaş grubundaki olguların azaltılması için faydalı olacağı görülmektedir.

Ailesi ile birlikte hastaneye getirilen olguların fazla olması bireylerin özellikle evde yalnız olmadığı zamanlarda girişimde bulunduğunu desteklemekte bu durum da intiharla birlikte daha çok kişilerin sorunlarını bu şekilde anlatma ve yardım arama düşüncesi içinde olduğunu düşündürmektedir (7).

Çalışmamızda intihar girişimlerinin %45,9'unun gündüz saatlerinde olduğu gözlenmiştir. İntihar girişimlerinin daha çok gündüz ve akşam saatlerinde görülmesi, evde aile içi iletişimin başladığı ve tüm aile bireylerinin okul vs. nedenlerle eve giriş, çıkış zamanları ve evde oldukları saatleri oluşturmaktadır. Aile içinde iletişimin başlama döneminde intihar girişiminin ortaya çıkması, özellikle intihar girişiminin ölüm amacı taşımadığını, çevresine bir yardım çağrısı ve kendisinin içinde bulunduğu çaresizliği belli etme çabası olarak yorumlanmalıdır. Biz de bu kanaatteyiz.

Acil servise intihar ve intihar girişimleri yaklaşık ilk üç saat içinde başvuru yapmaktadır. Bu nedenle, tıbbi ve psikolojik tedavilerini ilk olarak acil servise almaktadırlar. Tedavi başlangıcıyla birlikte sosyal ve psikolojik desteği de bu servislerden beklemektedirler (25). İntihar ve intihar girişimi vakalarının sosyodemografik açıdan incelemelerinde; ilk başvurunun acil servislere yapılması önemlidir.

Sonuç olarak; elde edilen sosyodemografik özelliklere göre koruyucu yaklaşımlar

sağlanmalıdır. İntihar girişiminde bulunan olguların geçmişte intihar girişimi olduğu dikkate alınırsa; acil servislerde görevli personelin intiharın fizyolojik ve psikolojik sonuçlarına karşı çok iyi eğitim alması gerekmektedir. Psikolojik desteğin ilk olarak acil servis çalışanları tarafından verileceğini düşünürsek; bu eğitimin intihar ve intihar girişiminin tekrarının önlenmesi açısından ne kadar önemli olacağını anlayabiliriz. İntihar olaylarında adli prosedürler için adli hemşire, adli tıp uzmanı, sosyal hizmet uzmanı, psikiyatri hemşirelerini bulundurmak beklenen sosyal desteğin verilmesi açısından çok önemlidir. Acil serviste çalışan hekimlerin; madde bağımlılığı, davranış değişiklikleri, stres oluşturan hastalıklar ve intihar amaçlı işlevsel planların geliştirilmesi gibi özellikleri olan acil servis hastalarında elde edilen bilgilere göre intihar etme riskini değerlendirebilmesi için eğitim vermesinin faydalı olacağı görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

REFERANSLAR

- 1- Köse S, Erermiş S Depresif Kız Ergenlerde İntihar Davranışı Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 2014; 21(1):33
- 2- Andrews B, Wilding JM Öğrencilerde depresyon ve anksiyetenin yaşam stresine ve başarıya ilişkisi. Br J Psiko 2004; 95:509-21.
- 3- Tathcıoğlu K Sosyal Bir Gerçeklik Olarak İntihar Olgusu: Sosyal Psikolojik Bir Değerlendirme AİBÜ Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, Güz 2012;12(2): 135-157
- 4- World Health Organization 1 Mayıs 2020 tarihinde <https://www.who.int/health-topics/suicide#tab=tab2> adresinden alındı.
- 5- Steeg S, Kapur N, Webb R, Applegate E, Stewart SL, Hawton K ve diğ. Kendine zarar veren tekrarlar ve intihar için nüfus düzeyinde bir klinik tarama aracının geliştirilmesi: ReACT Self-Harm Rule. Psiko Med 2012; 42:2383-94.
- 6- Öncü B İntihar davranışı: epidemiyoloji ve risk etmenleri. Psikiyatride Güncel-Update in Psychiatry. Türkiye Psikiyatri Derneği Sürekli Eğitim / Sürekli Mesleki Gelişim Dergisi 2017;7(1):1-14.
- 7- Şevik A E, Özcan H, Uysal E İntihar Girişimlerinin İncelenmesi: Risk Faktörleri ve Takip Klinik Psikiyatri 2012;15:218-225
- 8- Yapıcı A Ruh Sağlığı ve Din: Psiko-Sosyal Uyum ve Dindarlık, 2. Baskı, Adana: Karahan Kitabevi. 2013;119.
- 9- Durkheim, E. İntihar, Çev. Özer Ozankaya, İstanbul: Cem Yayınevi 2002;186-291
- 10- Eskin M İntihar, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi. 2003;95-6
- 11- Köknel, Ö. Kimliğini Arayan Gençliğimiz, İstanbul: Altın Kitaplar Yayınevi. 2001; 354
- 12- MacLean J, Kinley DJ, Jacobi F, Bolton JM, Sareen J. The relationship between physical conditions and suicidal behavior among those with mood disorders. J Affect Disord, 2011; 130:245-250.
- 13- Güloğlu C, Kara IH. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakir, Turkey. Hum Exp Toxicol. 2005; 24(2):49-54.
- 14- Özgüven D H ve Sayıl I Suicide attempts in Turkey: Results of the WHO / EURO multicentre study of suicidal behavior. Can J Psychiatry. 2003; 48:324-329.
- 15- Özen Ş, Güloğlu C. İlaçla Özkıyım Girişiminde Bulunan Ergen Ve Gençlerde Depresif Belirti Farklılıkları. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2003; 4:159-166.
- 16- Bilginer C, Cop E, Goker Z, Hekim O, Sekmen E, Uneri O. Overview of young people attempting suicide by drug overdose and prevention and protection services. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2017;30:243-250. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2017300308>
- 17- Devci A, Taşkın O E, Erbay-Dündar P, Demet M M, Kaya E, Özman E Dinç G Manisa İli Kent Merkezinde İntihar Düşüncesi ve Girişimi Yaygınlığı. Türk Psikiyatri Dergisi, 2005; 16 (3), 170-178.
- 18- Akar T, Derinöz O, Demirel B. İlaç zehirlenmeleri ve hastane maliyetleri. Türk Pediatri Arşivi 2007; 42:103-106.
- 19- Mert E, Toros F, Bilgin NG, Çamdeviren H. Acil polikliniğine zehirlenme nedeni ile gelen olguların sosyodemografik ve psikososyal açıdan değerlendirilmesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007; 8:121-125
- 20- Erdem Ö, Kara İ H, Ayyıldız O Suisid Girişiminde Bulunma ile Serum Lipid Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi Düzce Tıp Dergisi 2013; 15(1): 41-45
- 21- Vaiva G, Jardon V, Vaillant A, Ducrocq F. What can we do to prevent the suicide re-attempts? Rev Prat, 2011; 61:202-2033.
- 22- Atay İ M, Gundogar D İntihar Davranışında Risk Faktörleri. Kriz Dergisi, 2004; 12, 39-52.
- 23- Large M, Sharma S, Cannon E, Ryan C, Nielssen O. Risk factors for suicide within a year of discharge from psychiatric hospital: a systematic meta-analysis. Aust N Z J Psychiatry, 2011;45:619-628.
- 24- Kafadar H, Kafadar S, Tokdemir M. Suicides in adolescence: A twelve-year study from Eastern Turkey. Journal of Forensic and Legal Medicine 2014;27:6-8.



- 25- Tel H, Uzun S; İntihar Girişimi İle Acil Servise Başvuran Hastaların Sosyal
- 26- Destek Ve Stresle Baş Etme Durumları, Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4:151-158

Assessment of the efficiency of low level laser therapy in women with primary fibromyalgia syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.

Primer fibromiyalji sendromlu kadınlarda düşük enerji seviyeli lazer tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi; randomize, placebo kontrollü, çift kör çalışma

Gülbahar Ergün¹, Ebru Atalar², Gülümser Aydın³

¹Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Fatsa Devlet Hastanesi, Ordu

²Romatoloji kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

³Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:06.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi:14.05.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.65477

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışma, primer fibromiyalji sendromlu (FMS) hastaların klinik semptomlarının tedavisinde ve yaşam kalitesinin düzeltilmesinde düşük yoğunluklu lazer (DYL) tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla planlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Primer FMS'lu 60 hasta, aktif gallium- arsenide (GaAs) lazer (30 hasta) ve plasebo lazer (30 hasta) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar, hassas nokta sayısı, ağrı, sabah sertliği, uyku bozukluğu, yorgunluk, kas spazmı, subjektif şişlik hissi ve parestezilerdeki iyileşme oranı açısından değerlendirildi. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ise fibromiyalji etki sorgulamasına (FIQ) göre yapıldı. Aktif lazer grubunda hastalara, her noktaya 2 dakika, 4,4 J/cm² Ga-As lazer tedavisi 10 gün boyunca uygulandı. Plasebo tedavi için ise lazer ışını yayılmadan yine aynı cihaz kullanıldı.

BULGULAR: Tedavi sonrasında tüm parametrelerde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Elde ettiğimiz sonuçlar, FMS nin tedavisinde DYL uygulanmasının etkili olduğunu ve etyopatogenezinde emosyonel faktörlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, lazer tedavisi, placebo etkisi, tedavi.

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study investigates the efficiency of low level laser therapy (LLLT) in the treatment of clinical symptoms and improvement of the quality of life in patients diagnosed with primary fibromyalgia syndrome (FMS).

METHODS: Sixty primary FMS patients were randomly divided into two groups: active gallium-arsenide (GaAs) laser (30 patients) and placebo laser (30 patients). All the patients were assessed in terms of recovery rates in tender point quantity, pain, morning stiffness, sleep disorder, fatigue, muscle spasm, subjective swelling and paresthesia. Assessment of the quality of life was performed according to the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ). Two minutes of 4,4 J/cm² Ga-As laser therapy to every point was applied to the patients in the active laser group for 10 days. For placebo therapy, the application was applied for the same period of time without radiating any laser beams.

RESULTS: After the treatment, statistically significant recovery was observed in both groups in terms of all parameters.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our results suggest that application of LLLT is effective in the treatment of FMS and emotional factors may play an important role in its etiopathogenesis.

Keywords: Fibromyalgia, laser therapy, placebo effects, treatment

INTRODUCTION

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a non-inflammatory, non-autoimmune, extra articular rheumatic disease characterized by common

pain in the body, fatigue, stiffness, sleep disorders, paresthesia and subjective swellings and tender points in specific areas in the body (1). Muscle strength tends to decrease in FMS. The etiology of FMS is still not exactly known, and there are no specific laboratory and

radiological methods for diagnosing the disorder. Although training, exercises, and cognitive behavioral therapies are helpful for alleviating the symptoms of FMS, it is also important to eliminate pain increasing factors such as anxiety, depression, and poor posture (2).

Medical options for treating FMS that have been highlighted recently include tropisetron, tramadol, gabapentin, pregabalin, duloxetine, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, exogenous melatonin, growth hormone and calcitonin (3). Other treatment methods are exercise, cardiovascular fitness training, biofeedback, hypnotherapy, cognitive behavioral therapy, massage, tender point injection and physical treatment modalities (e.g., transcutaneous electrical stimulation, acupuncture, interference, ultrasound, and laser treatments) (4).

A type of physical treatment modality, low level laser therapy (LLLT) is used in the treatment of various musculoskeletal system diseases due to its analgesic and anti-inflammatory properties. It can be used also in the treatment of FMS and myofascial pain syndrome (MPS) (5). However, the results of placebo-controlled studies regarding the efficacy of laser treatment are controversial for FMS and MPS. Although in a group of study, it is notified that LLLT is more efficient than placebo (6,7) another study group showed that there is no difference between LLLT and placebo treatments (8,9,10). In the present study, we aim to investigate the effectiveness of placebo laser therapy and low-level laser therapy in patients diagnosed with FMS.

METHODS

Sixty female patients with an average age of 40 (30-56) who were diagnosed with primary FMS according to the diagnosis criteria (11) laid out by the American College of Rheumatology (ACR). Physical examinations were conducted to confirm an FMS diagnosis. The research was planned as placebo-controlled. After each patient provided written consent, subjects were randomly divided in two groups before beginning treatment in order to eliminate the presence of another clinical picture. Hemogram, biochemistry, sedimentation, serum reactive protein, rheumatoid factor, Brucella, and anti-

nuclear antibody examinations of all the patients were conducted. All patients were asked about their age, level of education, marital status and duration of disease. When required, imaging methods were used to confirm a diagnosis of pain.

Exclusion criteria for the study's sample included the use of drug therapy or physical therapy for treating FMS in the last six months, chronic inflammatory disease, diabetes mellitus, major depressive disorder, alcohol or drug abuse and pregnancy.

Strength of the complaints of all the patients in both groups such as pain, morning stiffness, sleep disorder, fatigue, muscle spasms, subjective swelling and paresthesia were graded between 0 and 4 in a Likert type Scale with the following indications: 0: none, 1: mild, 2: moderate, 3: severe, and 4: intolerable (6,12,13).

In order to determine the effect of FMS on patients' quality of life, a Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) form was used. The FIQ is a questionnaire form developed for FMS patients, which assesses elements such as physical functions, working, depression, anxiety, sleeping, pain, stiffness, fatigue and feeling good with a minimum value of 0 and a maximum value of 100 (14,15).

For laser therapy, infrared 27 Ga-As laser device with a wavelength of 904 nm was used (Italian made ElettronicaPagani). During usage, the average power output of the device was adjusted as 7.2 mW with a frequency of 3000 Hz and an energy density per point of 4.4 J/cm². For ten continuous sessions, painful fibromyalgia tender points were treated with laser therapy. Each tender point was treated for two minutes via a full contact technique using a 90-degree, vertical angle. In the placebo group, application was performed using the same method with the same period and number of sessions, but the device was inactive. In all treatment sessions, patients' eyes were closed with an eye protecting material. All patients were informed during the study that they were not to take any other treating agents or drugs. Treatment applications and assessment of the treatment results of the patients were performed by two different doctors. The doctor assessing the treatment did not know the either group of patients.

The SPSS 11.5 statistical package program was used for statistical analysis. Demographic data was analyzed using

definitive statistical methods. A chi-square test was used for the difference analyses of categorical variables from demographic data between the groups before treatment. For comparison of the before and after treatment measurements among the groups, either student's t or Mann-Whitney U tests were used according to the distributions. For the comparison of the ratio changes after the treatment between the groups, a student's t test was applied when the distribution was normal and a Mann-Whitney U test was applied when the distribution was not normal. The level of significance for the statistical analysis was set at 5% ($P \leq 0.05$).

RESULTS

Average age of laser and placebo groups was 39.4 ± 7.1 and 40.7 ± 7.3 years, respectively. Duration of disease was 5.7 ± 5.7 in the laser group and 4.5 ± 3.4 years in the placebo group. No statistically significant difference was observed between the treatment groups in terms of age and disease duration. (Table 1)

When Likert scale values of symptoms, total number of tender points and FIQ score values before treatment of both groups were compared, no statistically significant difference was observed in any of the parameters between both groups (Table 2) ($P > 0.05$).

In both groups, when the Likert scale values of symptoms, number of total tender points, and FIQ score values after treatment were compared according to values before treatment, statistically significant recovery was observed (Table 3).

When the percentages of changes in parameters before and after treatment in both groups were compared, no statistical difference was observed between the groups.

Table 1. Age and disease periods of the treatment groups

	Laser Group n=30	Placebo Group n=30	P
Age (years)	39.4 ± 7.1	40.7 ± 7.3	$>0.05^*$
Disease period (years)	5.7 ± 5.7	4.5 ± 3.4	$>0.05^*$

*student's t test, $P < 0.05$ was accepted as significant.

Table 2. Comparison of total Likert scale values, total number of tender points, and total

FIQ score values of both placebo and laser groups before treatment

	Before treatment n=30		P
	Laser G	Placebo G	
No. of tender points	13.4 ± 2.4	13.1 ± 1.9	$>0.05^*$
Pain intensity	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.7	$>0.05^*$
Stiffness	2 ± 1.1	1.9 ± 0.8	$>0.05^*$
Sleep disorder	1.6 ± 1.1	1.3 ± 1.3	$>0.05^*$
Fatigue	2.5 ± 0.8	2.6 ± 1	$>0.05^*$
Muscle spasms	1.9 ± 1	2.3 ± 1.1	$>0.05^*$
Subjective swelling	1.3 ± 0.9	1.3 ± 1.1	$>0.05^*$
Paresthesia	1.7 ± 0.9	1.3 ± 0.9	$>0.05^*$
Total Likert	13.5 ± 3.9	13.3 ± 3.9	$>0.05^{**}$
Total FIQ	54.6 ± 11.7	55.1 ± 12	$>0.05^{**}$

*, Mann Whitney U, **: student t, $P < 0.05$ is accepted as significant

Table 3. Comparison of number of tender points, symptom strength levels and FIQ score values after treatment with the values before treatment in the placebo and laser group

	Laser group n=30		P	Placebo group n=30		P
	Before treatment	After treatment		Before treatment	After treatment	
No. of tender points	13.4 ± 2.4	7.1 ± 4	$<0.001^*$	13.1 ± 1.9	7.6 ± 3.8	<0.001
Pain intensity	2.6 ± 0.8	1.4 ± 0.6	$<0.001^*$	2.7 ± 0.7	1.6 ± 0.7	<0.001
Stiffness	2 ± 1.1	1 ± 1	$<0.001^*$	1.9 ± 0.8	1.1 ± 0.8	<0.001
Sleep disorder	1.6 ± 1.1	0.8 ± 1	$<0.001^*$	1.3 ± 1.3	0.6 ± 0.9	<0.001
Fatigue	2.5 ± 0.8	1.4 ± 0.7	$<0.001^*$	2.6 ± 1	1.3 ± 0.9	<0.001
Muscle spasms	1.9 ± 1	0.9 ± 0.9	$<0.001^*$	2.3 ± 1.1	1.2 ± 1.1	<0.001
Subjective swelling	1.3 ± 0.9	0.6 ± 0.7	$<0.001^*$	1.3 ± 1.1	0.5 ± 0.6	<0.001

Parest hesia	1.7 + 0.9	0.7 + 0.5	<0. 001 *	1.3 + 0.9	0.7 + 0.8	<0. 001
Total Likert	13.5 + 3.9	6.8 + 3.4	<0. 001 **	13.3 + 3.9	6.9 + 4.2	<0. 001
Total FIQ	54.6 + 11.7	2.3 + 12.3	<0. 001 **	55.6 +12. 5	33.9 +14. 8	<0. 001

*, Mann Whitney U, **: student t

DISCUSSION

Although various methods have been used to treat FMS, controlled, randomized, long-term studies regarding effective treatment of FMS are limited. The present study examines the use of laser therapy and utilizes controlled and randomized methods to illuminate knowledge regarding effective treatment of FMS. While medical treatments include side effects and the risk drug interaction (5), LLLT is a physical treatment modality that is non-invasive, easily applicable and has minimal side effects. The efficiency of LLLT in the treatment of various chronic pain conditions such as plantar fasciitis, carpal tunnel syndrome, lateral epicondylitis and osteoarthritis has been reported; however, the results are somewhat controversial. Although some studies claim laser therapy's ineffectiveness in treating medical conditions (16,17), some studies demonstrate how laser therapy's analgesic effect is effective for treating various chronic pain conditions including MPS (7,18,19). Though laser therapy has been shown to be effective in treating MPS, results of studies investigating the efficiency of LLLT in FMS treatment are controversial. For example, in a study made by Gür et al. that investigated the efficiency of LLLT on 40 FMS patients, researchers compared LLLT and low-dose amitriptyline treatment in FMS patients and found that both LLLT and amitriptyline treatment are efficient in reducing the clinical symptoms of FMS. While LLLT was superior to amitriptyline in terms of reducing pain intensity and fatigue, the two treatments were equally effective in all other parameters (12). However, the researchers do specify that significant recoveries were obtained in the laser group compared to the placebo group in terms of pain, muscle spasms, morning stiffness and number of tender points. They also found that laser therapy is more efficient for mitigating sleep disorders and reducing the number of total tender points when compared to placebo laser

therapy. Thus, Gür et al. argue that laser therapy is an efficient and safe treatment option in fibromyalgia patients (6).

In a study conducted by Waylonis et al., researchers found no significant different in pain response and treatment efficiency between FMS patients treated with laser therapy and FMS patients treated with placebo laser therapy (19). Bingöl et al. investigated the efficacy of LLLT in treating FMS. They used an exercise program for the first group and a placebo laser and exercise program to the other group. They noted that laser therapy has no superiority over placebo treatments with regards to pain reduction (20). Moreover, Matsutaniet al. show that additional laser therapy has no benefit for FMS patients who have participated in an exercise program (8). Vayvay et al. divided fibromyalgia patients into three random groups and applied laser therapy to one group, placebo laser therapy to another group and kinesiotaping to the last group. They assessed the responses of the patients to the treatments after three weeks and did not observed any significant differences between treatment groups (21). However, a central problem in comparing results across the literature is the variability of parameters such as wavelength, power output and pulsation frequency and the incorporation of non-standard treatment regimes.

It has been reported that the analgesic and biostimulating effect of LLLT increases both the peak level of pain and the local concentration of serotonin and endorphins (22). In another study, it is specified that laser therapy reduces prostaglandin (PG) synthesis and has an anti-inflammatory and an anti-edematous effect (23).

In some studies related to FMS, efficient results of placebo treatments suggest that there is a significant emotional dimension in the etiopathogenesis of FMS (24,25). Before starting treatment, our patients were informed about their disease and the treatment to be applied. This increased their conformance to the treatment. Continuous treatment and reliance of patients on their doctors also contributed to increased treatment conformance. Patients overcoming their fear of FMS, which can result from having a good relationship with a doctor, could be a reason why the same efficacy was observed in both the active treatment and placebo groups. In our study, recovery in all assessment parameters of laser therapy

compared to values before treatment comply with various studies that defend the efficiency of laser therapy in treating FMS (6,7,12). We suggest that further studies on this topic be conducted using different laser types and dosages in larger patient populations.

In conclusion, LLLT is an efficient method in the treatment of FMS patients that is easily applicable and involves less side effects, similar recovery levels in the placebo group reveals that emotional factors have an important role in the experience and amelioration of the disease. Thus, this dimension should not be ignored in the research and treatment of FMS.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

REFERENCES

- 1- Wilson HD, Robinson JP, Turk DC. Toward the identification of symptom patterns in people with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2009;61:527-34.
- 2- Burckhardt CS. Multidisciplinary approaches for management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12:59-66.
- 3- Calandre EP, Rica-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1347-68.
- 4- Cassisi G, Ceccherelli F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia: a practical clinical debate of agreements and contrasts. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:134-52.
- 5- Gur A. Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006; 12:29-35.
- 6- Gür A, Karakoç M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoğlu S. Efficacy of low power laser therapy in fibromyalgia: a single blind placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2002;17: 57-61.
- 7- Ruaro JA, FrezAr, Ruaro MB, Nicolau RA. Low-level laser therapy to treat fibromyalgia. *Lasers Med Sci.* 2014; 29:1815-9.
- 8- Matsutani LA, Marques AP, Ferreira EA, Assumpção A, Lage LV, Casarotto RA, et al. Effectiveness of muscle stretching exercises with and without laser therapy at tender points for patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25:410-5.
- 9- Manca A, Limonta E, Pilurzi G, Ginatempo F, De Natale ER, Mercante B, et al. Ultrasound and laser as stand-alone therapies for myofascial trigger points: a random, double, placebo-controlled study. *Physiother Res Int.* 2014;19:166-75.
- 10- Amanat D, Ebrahimi H, Lavaee F, Alipour A. The adjunct therapeutic effect of lasers with medication in the management of orofacial pain: double blind randomized controlled trial. *Photomed Laser Surg.* 2013;31:474-9.
- 11- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
- 12- Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoğlu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single blind placebo-controlled trial. *Rheumatol Int.* 2002;22: 188-93.
- 13- Bellamy, N. and Buchanan, W. T. Clinical evaluation in the rheumatic diseases. In William J. Koopman and Larry W. Moreland (Ed.), *Arthritis and Allied Conditions* 15th ed. Philadelphia, U.S.A.: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 51-80.
- 14- Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20:9-12.
- 15- Burckhardt CS, Clark SR, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18:728-33.
- 16- Ay S, Doğan SK, Evcik D. Is low-level laser therapy effective in acute or chronic low back pain? *Clin Rheumatol.* 2010;29:905-10.
- 17- Emanet SK, Altan LJ, Yurtkuran M. Investigation of the effect of GaAs laser therapy on lateral epicondylitis. *Photomed Laser Surg.* 2010;28:397-403.
- 18- Hakgüder A, Birtane M, Gürcan S, Kokino S, Turan FM. Efficacy of low level laser therapy in myofascial pain syndrome: an algometric and thermographic evaluation. *Lasers Surg Med.* 2003;33:339-43.
- 19- Waylonis GW, Wilke S, O'toole D, Waylonis DA, Waylonis DB. Chronic myofascial pain: management by low-output helium laser therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69:1017-20.
- 20- Bingöl U, Altan L, Yurtkuran M. Low-power laser therapy for shoulder pain. *Photomed Laser Surg.* 2005;23:459-64.
- 21- Vayvav ES, Tok D, Turgut E, Tunay VB. The effect of Laser and taping on pain, functional status and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A placebo-randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29:77-83.
- 22- Tam G. Low power laser therapy and analgesic action. *J Clin Laser Med Surg.* 1999;17:29-33.
- 23- Barberis G, Gamron S, Acevedo G, Cadile I, Juri H, Campana V, et al. In vitro synthesis of prostoglandin E2 by synovial tissue after helium-neon laser radiation in rheumatoid arthritis. *J Clin Laser Med Surg.* 1996;14:175-7.
- 24- Salgueiro M, Aira Z, Buesa I, Bilbao J, Azkue JJ. Is psychological distress intrinsic to



fibromyalgia syndrome? Cross-sectional analysis in two clinical presentations. Rheumatol Int. 2012;32:3463-9.

- 25- Alok R, Das SK, Agarwal GG, Salwahan L, Srivastava R. Relationship of severity of depression, anxiety and stress with severity of fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2011;29:70-2.



Evaluation of General Clinicopathological Features in Patients with Esophageal Cancer and Determination of Factors Affecting Prognosis

Özefagus Kanserli Hastalarda Genel Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi ve Prognoza Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi

Fatma Buğdaycı Başal¹, Ferit Aslan², Erkan Erdur³, İrem Bilgetekin¹, Berna Öksüzoglu¹, Umut Demirci⁴

¹SBÜ, Dr. A.Y. Ankara Onkoloji E.A.H., Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara

²Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara-Batıkent Medical Park Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara

³SBÜ, Gazi Yaşargil E.A.H., Medikal Onkoloji Kliniği, Diyarbakır

⁴Üsküdar Üniversitesi, Ankara Memorial Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:30.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi:13.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.68335

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada dahil edilme kriterlerine uygun 182 özefageal kanserli hastanın tek merkez gözlemsel verisinin değerlendirilmesi, klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve multimodal tedavi dahil diğer prognostik faktörlerin analizi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Araştırma kapsamında, Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında özefagus kanseri tanısı alan 182 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik, patolojik özellikleri ile tedavi ve yan etki bilgilerine dosya kayıtlarından ulaşılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan- Meier testi ile, tek değişkenli analizler Log-Rank testi ile ve çok değişkenli analizler Cox-Regresyon testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hastaların en sık görülen histopatolojik tipi skuamoz hücreli kanser (n: 153, % 84.1) ve en sık tümör lokalizasyonu alt uçta bulunmaktadır. Uygulanan sistemik tedaviler adjuvan kemo(radyoterapi) %6, neoadjuvan kemoterapi %2.7, neoadjuvan kemoradyoterapi % 30.8 ve definitif kemoradyoterapi %37.9 olarak saptanmıştır. Uzak metastatik hastalar da çalışma grubuna dahil edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde diferansiyasyon derecesi, multimodal tedavi varlığı, rezeksiyon tipi, neoadjuvan tedavi yanıtı, tanıda metastaz varlığı açılarından genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) farkı saptanmıştır (p<0.05). Çok değişkenli analizlerde cerrahi sınır negatifliğinin progresyon riskini 3.4 kat azalttığı (p<0.001), lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığının da progresyon riskini 1.9 kat artırdığı (p=0.004) gözlenmiştir. Genel sağkalım açısından ise tek prognostik faktörün cerrahi sınır negatifliği olduğu gözlenmiş ve ölüm riskini 2.4 kat azalttığı (p<0.001) saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak tek merkeze ait gözlemsel veriler sunulmuş ve oluşturulan alt gruplarda tedavi yanıtı, rezeksiyon tipi, histolojik alt tip ve tümör lokalizasyonu ile ilgili literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. Prognostik faktörler açısından LVİ ve cerrahi sınır negatifliğinin kuvvetli prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: özefagus kanseri, gözlemsel çalışma, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, it was aimed to evaluate the single-center observational data of 182 patients with esophageal cancers, to examine their clinical and demographic features and to analyze other prognostic factors including multimodal treatment

METHODS: Within the scope of the study, medical records of 182 patients diagnosed with esophageal cancer between January 2010 and December 2019 were included. The demographic, clinical, pathological features, treatment and side effects of the patients were obtained from the file records. Survival analyzes were evaluated by the Kaplan-Meier test, univariate analyzes by the Log-Rank test, and multivariate analyzes by the Cox-Regression test

RESULTS: The most common histopathological type is squamous cell cancer (n: 153, 84.1%) and the most common tumor localization in the patients is located at the lower part. Systemic treatments applied were adjuvant chemo (radiotherapy) 6%, neoadjuvant chemotherapy 2.7%, neoadjuvant chemoradiotherapy 30.8% and definitive chemoradiotherapy 37.9%. Distant metastatic patients were also included in the study group. In univariate analysis, the difference in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was determined in terms of differentiation, presence of multimodal therapy, resection type, neoadjuvant treatment response, and presence of metastases (p <0.05). In multivariate analysis, it was observed that surgical margin negativity decreased the progression risk by 3.4 times (p <0.001), and the presence of lymphovascular invasion (LVI)



increased the risk of progression by 1.9 times ($p = 0.004$). In terms of overall survival, it was observed that the only prognostic factor was surgical margin negativity and decreased the risk of death by 2.4 times ($p < 0.001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: As a result, observational data belonging to a single center were presented and findings compatible with the literature regarding the treatment response, resection type, histological subtype and tumor localization were obtained. In terms of prognostic factors, LVI and surgical margin negativity have been shown to be strong prognostic factors.

Keywords: esophageal cancer, observational study, prognosis

GİRİŞ

Özefagus kanseri dünyada 8. sıklıkta görülen kanser olup; kansere bağlı ölümler arasında 6. sıradadır (1). İleri evrede tanı konması nedeniyle yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir (1, 2). Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen 5 yıllık sağkalım %15-20 arasındadır (3). Etnik köken, genetik faktörler ve yaşam tarzı özefagus kanseri gelişiminde rol oynar (4). İki histolojik alt tipi adenokarsinoma ve skuamoz hücreli karsinomdur ve bu iki histolojik tip özefagus kanserlerinin %95'ini oluşturur (5). Son yıllarda adenokarsinomanın insidansı artış gösterse de halen en sık görülen tip skuamoz hücrelidir (2). Adenokarsinom ve skuamoz hücreli kanser tümör lokalizasyonu ve etyoloji açısından farklıdır. Alkol ve sigara skuamoz hücreli için risk faktörü iken reflü, Barret özefagusu, obezite ve sigara adenokarsinom için risk faktörleridir (6). Skuamoz hücreli epitelden kolonmar epitele metaplastik transformasyonun gözlemlendiği Barret özefagusu adenokanser riskini 30 ila 40 kat artırır (7). Skuamoz hücreli kanser 60-70 yaşları arasında ve siyahi ırkta daha sık görülürken adenokanser 50-60 yaşları arasında ve beyaz ırkta daha çok görülür (2).

Özefagus kanseri erken evrelerde sıklıkla asemptomatik iken ileri evrelerde kilo kaybı, progresif yutma güçlüğü, odinofaji, göğüs ağrısı ve medikal tedaviye cevap vermeyen özefageal yanma ile kliniğe prezente olabilir (2, 8). Adenokarsinomlar alt uç özefagusta artış gösterirken torasik özefagusta hem skuamoz hücreli hem adenokanser birlikte artmaktadır (9). Skuamoz hücreli kanser ile prezente servikal özefagusta kanser görülme riski %5-6 oranında artış göstermiştir (8).

Klinik evreleme için konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET), endoultrasonografi (EUS) kullanılır. Lokorejyonel lezyonları değerlendirmek için konvansiyonel BT, uzak metastazları saptamak için PET BT daha duyarlıdır ve birlikte kullanıldığında duyarlılık ve özgüllük artar

(10). Uzak metastazı olmayan hastalarda EUS, tümör invazyonu ve lenf nodu tutulumu açısından yararlıdır (2, 11).

Potansiyel olarak rezeke edilebilen lokalize tümörlerde primer tedavi cerrahidir. Lokal ileri tümörlerde ise perioperatif kemoterapi ya da kemoradyoterapinin tek başına cerrahiye göre sağkalım avantajı mevcuttur (2, 12). Preoperatif kemoradyoterapi tümör derecesini küçülterek (özellikle patolojik tam yanıt) ve cerrahi sınır negatifliği oranını artırarak sağkalım avantajları sağlamaktadır (13-20). Rezeksiyon tipi en önemli pognostik faktörlerden biridir ve cerrahi sınır negatifliği sağlanamayan operasyon küratif değildir (21). Pivotal bir çalışma olan CROSS çalışmasında preoperatif kemoradyoterapi ile yalnızca operasyona göre 2 kat sağkalım (49.4 vs 24 ay) elde edildiğini göstermiştir (13). Neoadjuvan radyoterapinin neoadjuvan kemoradyoterapi kadar etkili olmadığı bilinmektedir (21). Özefageal skuamoz hücreli kanserde neoadjuvan kemoradyoterapi neoadjuvan kemoterapiye göre etkili cerrahi sınır yanında sağkalım avantajı sağlamaktadır. Özefageal adenokarsinomda ise hem neoadjuvan kemoterapi hem de neoadjuvan kemoradyoterapi anlamlı olarak sağkalımı arttırmaktadır (13, 21). Skuamoz hücreli kanserde neoadjuvan kemoradyoterapiye cerrahi eklemenin definitif kemoradyoterapiye göre lokal kontrolü arttırsa da sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (22). Operasyon sonrası performansı kötüleşen hastanın adjuvan kemoradyoterapi tedavisini tamamlayabilmesi zor olmaktadır fakat son yıllarda cerrahi ve radyoterapideki gelişmeler ile uygulanması daha kolay hale gelmiştir (12). Yapılan çalışmalarda tek başına cerrahi tedaviye göre adjuvan kemoradyoterapinin anlamlı uzun sağkalımlar elde ettiği gösterilmiştir (23, 24). Preoperatif kemoradyoterapi sonrası opere olan hastalarda adjuvan tedavi tartışmalı olsa da yüksek hasta sayılı (>10.000) iki retrospektif çalışmada rezidü nodal hastalık varlığında sağkalım avantajı gösterilmiştir (25, 26).



Yalnızca cerrahiye içermeyen, perioperatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin de yer aldığı multimodal tedavilerle özefagus kanser tedavisinin klinik yararlanımı arttırılmıştır (19).

Hastaların % 75'i ileri evrede karşımıza çıkar ve küratif tedavi alamaz. Uzak metastazlı hastaların 5 yıllık sağkalımı % 5'tir. Kemoterapi, özefageal stent, brakiterapi, jejunostomi, gastrostomi tüpü gibi yaklaşımlar palyasyon amaçlı uygulanabilir (2).

Çalışmamızda merkezimize başvuran ve sistemik tedavisine devam eden dahil edilme kriterlerine uygun 182 özefageal kanserli hastanın tek merkez gözlemsel verisinin değerlendirilmesi, klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve multimodal tedavi dahil diğer prognostik faktörlerin analizi amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Araştırmamız Ocak 2010- Mayıs 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi medikal onkoloji kliniğinde gerçekleştirilen retrospektif tipte bir araştırmadır. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için etik kurul onayı ve gerekli izinler alınmıştır (07.04.20 tarihli, 91 numaralı).

Araştırma kapsamında, Ocak 2010- Aralık 2019 tarihleri arasında özefagus kanseri tanısı alan 360 hastanın tıbbi kayıtları incelendi ve 182 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya özefagus alt uçta adenokanser histolojisinde ve HER2 pozitif hastalar dahil edilmedi. Ayrıca takip ve tedavisine kliniğimizde devam etmemiş olan, gerekli tıbbi bilgilerine ulaşılamayan, en iyi destek tedavi dışında tedavi almamış olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Gastroözefagial bileşke düzeyinde adenokanser histolojisine sahip hastaların endoskopi raporları gözönüne alınarak "özefagus alt uç adenokanseri" şeklinde raporlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalarla ilgili temel değerlendirmeler için yaş, cinsiyet, aile öyküsü, kronik alkol ve sigara kullanımı, komorbidite varlığı, performans skoru, tümör lokalizasyonu, klinik ve patolojik evre, histopatolojik tip, derece (grad), cerrahi tedavi

varlığı, rezeksiyon tipi (R0; cerrahi sınır negatif, R1; mikroskobik cerrahi sınır pozitif), metastatik lenf nodu sayısı, kemoterapi ve radyoterapi bilgileri, kombinasyon tedavi bilgileri, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) durumu, perinöral invazyon (PNİ) ve lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı, metastaz varlığı, tedavi öncesi ve sonrası PET (Pozitron Emisyon Tomografi) ve endoultrasonografi (EUS) çekim varlığı, kemoterapi yan etkileri, progresyon ve sağkalımla ilgili bilgiler tıbbi dosya kayıtlarından incelendi.

Hastaların performans durumu dosya kayıtlarında ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru olarak mevcuttu. Hastaların klinik ve patolojik evrelemeleri geriye yönelik olarak AJCC 8'e (American Joint Committee on Cancer) göre yapıldı. Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde neoadjuvan tedavi almadan sadece opere edilen hastalar, neoadjuvan kemo(radyoterapi) alan hastalar, definitif kemoradyoterapi uygulanan ve metastatik hastalar mevcuttu. Bu grupların gözlemsel verilerinin değerlendirilmesi yanı sıra hastalar içinde multimodal tedavi alanlar ve almayanlar şeklinde 2 alt grup oluşturuldu. Neoadjuvan ve/veya adjuvan kemo(radyoterapi) alan ve opere edilen hastalar multimodal grupta sınıflandırılırken perioperatif sistemik tedavi almayan ve metastatik hastalar bu sınıflamadan ayrı tutuldu. Definitif kemoradyoterapi verilen tüm hastalara en az 50 Gy radyoterapi verilmiştir. Tedavi yan etkileri dosya ve sistem kayıtlarına göre elde edildi. Dosya kayıtlarında yazılmayan yan etkiler "yok" olarak verilere eklendi.

Hastaların sağkalım verileri için progresyon, ölüm ve son kontrol tarihleri dosya ve sistem kayıtlarından elde edildi. Progresyonsuz sağkalım; tanı tarihi ile ilk progresyon görülen tarih ya da ölüm tarihi arasındaki süre olarak kabul edildi. Progrese olmayan hastaların son kontrol tarihleri yazıldı. Genel sağkalım; tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Takip süresi; tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre olarak hesaplandı.

Tüm analizler SPSS v18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programında yapıldı. Analizlerde yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, lokalizasyon, diferansiasyon, tedaviye yanıt, rezeksiyon tipi, PNİ ve LVİ



varlığı, tedavi yöntemi, tanıda metastatik hastalık varlığı prognostik faktör olarak incelendi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile gerçekleştirildi. Sağkalım sürelerinin gruplar arası karşılaştırmaları Log-Rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, tek değişkenli analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda ortalama yaş 56.5 (aralık 17-86) olup çoğunluğu erkek olan (n:110, 60.4%) hastaların % 57.6'sında sigara, % 7.7'sinde kronik alkol kullanım hikayesi mevcuttu. Ailesinde malignite öyküsü olan hasta sayısı 50 (% 27.5), komorbid hastalığı olan vaka sayısı 49 (% 26.9; en sık hipertansiyon % 48.9) olarak saptandı. En sık görülen histopatolojik tip skuamöz hücreli kanser (n:153, % 84.1) ve en sık tümör lokalizasyonu alt uçta (n:113, 62.1%) görüldü. Tümör lokalizasyonuna göre histolojik özelliklere bakıldığında; üst özefagusta 1 (%3.7) hasta adenoskuamöz, 26 (%96.3) hasta skuamöz hücreli histolojiye sahipti. Orta özefagusta 1 (%2.3) hasta adenoskuamöz, 2 (%4.7) hasta adenokarsinom ve 39 (%93) hasta skuamöz hücreli kanser histolojisinde idi. Alt uç tümörlerinde ise 2 (%1.7) hasta adenoskuamöz, 23 (%20.3) hasta adenokarsinom ve 88 (%78) hasta skuamöz hücreli idi. Tüm seviyelerde baskın histolojik alt tip skuamöz hücreli kanser olarak saptandı. Adenokarsinomlar en sık alt uçta (%92) gözlemlendi.

Tümör derecelendirmesinde en fazla oranda orta derece diferansiye (n:95, % 52.2) tümör mevcuttu. HER2 pozitifliği histolojik tipten bağımsız sadece 31 (% 17) hastada biliniyordu. Tüm alt uç tümörlerinde HER2 değerlendirmesi yapılmamıştı. Tümör evrelemesi için kullanılan görüntüleme yöntemlerine bakıldığında tedavi öncesi PET BT çekim oranı % 89.6 iken EUS çekim oranı % 7.1 olarak saptandı. Bilgisayarlı tomografi tüm hastalara uygulanmıştı.

Mevcut görüntülemeler ışığında hastaların tedavi öncesi klinik evrelemesine bakıldığında evre 2 (% 6.6), evre

3 (% 75.8), evre 4 (% 17.5) hastalar mevcuttu. Hastaların 21'i (% 11.5) herhangi neoadjuvan tedavi almadan opere edilmişti. Adjuvan kemo(radyoterapi) 11 (% 6), neoadjuvan kemoterapi 5 (% 2.7), neoadjuvan kemoradyoterapi 56 (% 30.8), definitif kemoradyoterapi 69 (%37.9) ve sadece radyoterapi verilen 5 (% 2.7) hasta ve tanıda metastatik olan 29 (% 15.9) hasta mevcuttu. Neoadjuvan kemoterapi alan 3 hasta takibinde neoadjuvan kemoradyoterapi de almıştı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalar multimodal tedavi varlığına göre alt gruba ayrıldığında neoadjuvan ya da adjuvan kemo(radyoterapi) alan ve opere olan yani multimodal tedavi uygulanan hasta sayısı 63 iken (% 34.6) multimodal tedavi uygulanmayan 86 (% 47.3) hasta mevcuttu. Multimodal tedavi almayan grupta definitif kemoradyoterapi alan ya da sadece cerrahi uygulanan hastalar mevcuttu. Sadece radyoterapi verilen ve tanıda metastatik hastalar (n:33, %18.1) bu alt sınıflamaya alınmadı. Neoadjuvan kemoradyoterapi için tercih edilen kemoterapi kombinasyonu öncelikle karboplatin/paklitaksel (n:45, % 80.3) iken definitif tedavide tercih edilen kemoterapi kombinasyonu öncelikle sisplatin/5 FU (n:46, % 66.6) idi. Her iki tedavide bu iki kemoterapi kombinasyonu uygulanmıştı. Yan etkiler açısından bulantı-kusma, nötropeni, trombositopeni, diare, nefrotoksisite, hepatotoksisite, mukozit-stomatit ve oral alım bozukluğu değerlendirildi (Tablo 2).

Neoadjuvan tedaviye yanıtlara bakıldığında tam yanıt (% 44.8) ve kısmi yanıt (% 43.1) yanında minimal ya da yanıt alınamayan (% 12.1) hastalar da mevcuttu. Yeni patolojik evrelemesi elde edilen 58 hastanın 34'ünde (% 58.5) (yp)evre 1, 7'sinde (% 12) (yp)evre 2, 17'sinde (% 29.5) (yp)evre 3 idi. Yeni patolojik evresi 3 olan hastalar tedaviye yanıtızsız değildi. Opere edilen tüm hastaların prognoz açısından önemli patolojik özelliklerine bakıldığında % 16.5 (n:13) LVİ, % 11.4 (n:9) PNİ, % 8.9 (n:7) mikroskobik cerrahi sınır pozitifliği (Tip 1 rezeksiyon- R1) saptandı.

Multimodal tedavi varlığına göre oluşturulan iki alt grupta; cinsiyet, sigara ve kronik alkol kullanımı, komorbidite ve ailede malignite varlığı, preklinal evre ve histolojik tip açısından fark saptanmadı.



Orijinal Makale

Tümör lokalizasyonu multimodal tedavi alanlarda anlamlı şekilde daha çok alt uçta iken ($p<0.001$), tümör derecesi anlamlı olarak multimodal tedavi almayanlarda daha yüksekti ($p=0.014$, Tablo 3).

Median 12.7 aylık (IQR: 4.26-38) takipte tüm grubun genel PS süresi 16.5 ay (aralık 12.1-21) ve toplam GS süresi 28.8 ay (aralık 23-34.6) olarak bulundu. Tek değişkenli analizlerde diferansiyasyon derecesi, multimodal tedavi varlığı, rezeksiyon tipi, neoadjuvan tedavi yanıtı, tanıda metastaz varlığı açısından GS ve PS farkı saptandı ($p<0.05$, Figür 1 ve 2). Tablo 4 ve 5'te gösterildiği gibi kötü diferansiyasyon, mikroskopik cerrahi sınır varlığı, tanıda metastatik hastalık PS ve GS'ı azaltırken, neoadjuvan tedaviye yanıtın olması,

multimodal tedavi varlığı sağkalımları uzatmakta idi. Kadın cinsiyet GS'ı arttıran, LVİ varlığı da PS'ı azaltan faktörler arasında bulundu (Figür 3). Tek değişkenli analizlere göre belirlenen faktörler çok değişkenli analizlerde incelendiğinde; cerrahi sınır negatifliğinin sağlanmasının progresyon riskini 3.4 kat azalttığı ($p<0.001$), LVİ varlığının da progresyon riskini 1.9 kat arttırdığı ($p=0.004$) gözlemlendi (Tablo 6). Genel sağkalım açısından ise tek prognostik faktörün cerrahi sınır negatifliği olduğu gözlemlendi. Cerrahi sınır negatifliği ölüm riskini 2.4 kat azaltmaktaydı ($p<0.001$, Tablo 6). Lenfovasküler invazyon sadece PS için, cerrahi sınır negatifliği ise hem PS hem GS için prognostik faktör olarak belirlendi.

Tablo 1: Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri

Hasta		Yüzde (%)
sayısı (N)		
Cinsiyet		
Erkek	110	% 60.4
Kadın	72	% 39.6
Sigara hikayesi		
İçen	105	% 57.7
İçmeyen	77	% 42.3
Kronik alkol alımı		
Alan	14	% 7.7
Almayan	168	% 92.3
Komorbidite		
Var	49	% 26.9
Yok	133	% 73.1
Ailede malignite		
Var	50	% 27.5
Yok	132	% 72.5
Histolojik tip		


AOT

 ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA

Orijinal Makale

	Adenokarsinom	25*	% 13.7
	Skuamoz hücreli	153	% 84.1
	Adenoskuamoz	4	% 2.2
Lokalizasyon			
	Üst	27	% 14.8
	Orta	42	% 23.1
	Alt uç	113	% 62.1
Diferansiasyon			
	İyi	21	% 11.5
	Orta	95	% 52.2
	Az	56	% 30.8
Klinik evreleme (Görüntüleme ile)			
	Evre 2	12	% 6.6
	Evre 3	138	% 75.8
	Evre 4	32	% 17.5
Direk operasyon sonrası evreleme			
	Evre 2	9	% 4.9
	Evre 3	12	% 6.6
Adjuvan kemo(radyoterapi)			
	Var	11	% 6.1
	Yok	171	%93.9
Neoadjuvan kemoterapi			
	Var	5	% 2.7
	Yok	177	% 97.3
Neoadjuvan kemoradyoterapi			
	Var	56	% 30.8


AOT

 ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA

Orijinal Makale

	Yok	126	% 69.2
Definitif kemoradyoterapi			
	Var	69	% 37.9
	Yok	113	% 62.1
Multimodal tedavi			
	Var	63	% 34.6
	Yok	86	% 47.3
	Sınıflanmama	33	% 18.1
Neoadjuvan tedavi yanıtı			
	Tam	26	% 44.8
	Kısmi	25	% 43.1
	Minimal ya da yok	7	% 12.1
Yeni patolojik evre			
	Evre 1	34	% 58.5
	Evre 2	7	% 12
	Evre 3	17	% 29.5
Sadece radyoterapi			
	Evet	5	% 2.7
	Hayır	177	% 97.3
Tanı anında metastaz			
	Var	29	% 15.9
	Yok	153	% 84.1
Lenfovasküler invazyon			
	Var	13	% 16.5
	Yok	66	% 83.5
Perinöral invazyon			



	Var	9	% 11.4
	Yok	70	% 88.6
Rezeksiyon tipi			
	R0	72	% 91.1
	R1	7	% 8.9
*Adenokarsinomların %92'si (n:23) özefagus alt uçta gözlenmiştir. R0: Cerrahi sınır negatif R1: Mikroskopik cerrahi sınır pozitif			

Tablo 2: Sistemik tedavi ve radyoterapi yan etkileri

	Yok	Derece 1	Derece 2	Derece 3 ve üzeri
Bulantı-kusma	74 (% 40.7)	87 (% 47.8)	19 (% 10.4)	2 (% 1.1)
Nötropeni	121 (% 66.5)	43 (% 23.6)	10 (% 5.5)	8 (% 4.4)
Trombositopeni	155 (% 85.2)	15 (% 18.2)	9 (% 4.9)	3 (% 1.6)
Diare	162 (% 89)	19 (% 10.4)	1 (% 0.5)	-
Mukozit-Stomatit	74 (% 40.7)	85 (% 46.7)	23 (% 12.6)	-
Oral alım bozukluğu	74 (% 40.7)	108 (% 59.3)*		
Nefrotoksisite	177 (% 97.3)	5 (% 2.7)*		
Hepatotoksisite	171 (% 93.9)	11 (% 6.1)*		
*Derecelendirme yok, var olduğunu gösterir.				

Tablo 3. Multimodal tedavi açısından hasta gruplarının karşılaştırılması

		Multimodal tedavi alan grup n=63	Multimodal tedavi almayan grup n=86	P değeri
Yaş	Median			



Cinsiyet	Kadın	23 (% 36.5)	40 (% 46.5)	0.146
	Erkek	40 (% 63.5)	46 (% 53.5)	
Sigara	İçen	39 (% 61.9)	46 (% 53.4)	0.255
	İçmeyen	24 (% 38.1)	40 (% 46.6)	
Kronik Alkol	Alan	5 (% 7.9)	4 (% 4.6)	0.342
	Almayan	58 (% 92.1)	82 (% 95.4)	
Komorbidite	Var	18 (% 28.5)	24 (% 27.9)	0.536
	Yok	45 (% 71.5)	62 (% 72.1)	
Ailede malignite	Var	19 (% 30.1)	18 (% 20.9)	0.137
	Yok	44 (% 69.9)	68 (% 79.1)	
Tümör grad	İyi diferansiye	13 (% 20.6)	6 (% 6.9)	0.014
	Orta diferansiye	38 (% 60.0)	51 (% 59.3)	
	Az diferansiye	12 (% 19.4)	29 (% 33.8)	
Lokalizasyon	Üst	1 (% 1.7)	25 (% 29.0)	<0.001
	Orta	11 (% 17.4)	26 (% 30.2)	
	Alt	51 (% 80.9)	35 (% 40.8)	
Preklinik evre	Evre 2	6 (% 9.5)	6 (% 6.9)	0.489
	Evre 3	57 (% 90.5)	80 (% 93.1)	
Histolojik Tip	Adenokarsinom	9 (% 14.2)	8 (% 9.3)	0.597
	Skuamoz hücreli	52 (% 82.5)	76 (% 88.3)	



	Adenoskuamoz	2 (% 3.3)	2 (% 2.4)	

Tablo 4: Tek değişkenli analizlerde progresyonsuz sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

		Ortanca (ay)	GA % 95	P değeri
Cinsiyet	Erkek	16.2	12.2- 20.3	0.171
	Kadın	20.4	8.7- 31.3	
Histolojik tip	Adenokarsinom	20.6	6.8- 34.5	0.965
	Skuamozhücreli	37.3	11.1- 20.7	
	Adenoskuamoz	21.4	5.4- 26.6	
Tümör lokalizasyonu	Üst	16.2	4.9- 27.6	0.960
	Orta	14.8	8.4- 21.2	
	Alt uç	18.9	13.1- 24.7	
Diferansiasyon derecesi	İyi	34.3	22.2- 46.4	0.005
	Orta	18.3	11.8- 24.8	
	Az	9.5	6.7- 12.2	
Multimodal tedavi varlığı	Var	28.9	24.4- 33.4	<0.001
	Yok	14.8	8.3- 21.4	
Lenfovasküler invazyon	Yok	30.7	19.2- 42.1	<0.001
	Var	16.5	11- 22	
Perinöral invazyon	Yok	27.6	20.8- 34.4	0.075
	Var	19.8	12.2- 27.4	
Rezeksiyon tipi	R0	29.4	24.6- 34.2	<0.001
	R1	9.9	4.8- 14.9	



Neoadjuvan tedavi yanıtı	Var	30.1	22.9- 38.5	0.042
	Yok	12.9	12.7- 13.1	
Tanıda metastaz varlığı	Yok	20.6	13.9- 27.4	<0.001
	Var	7.6	6.1- 9.1	
R0;cerrahi sınır negatif , R1;mikroskopik olarak cerrahi sınır pozitif GA; Güven aralığı				

Tablo 5: Tek değişkenli analizlerde genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

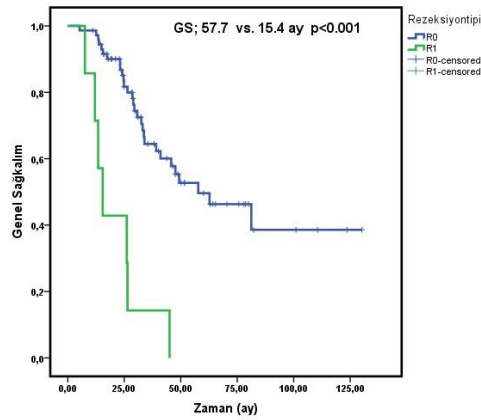
		Ortanca (ay)	GA % 95	P değeri
Cinsiyet	Erkek	26.4	21- 31.7	0.027
	Kadın	45	20.4- 69.6	
Histolojik tip	Adenokarsinom	28.8	21.2- 36.4	0.330
	Skvamozhücreli	28.6	21.7- 35.5	
	Adenoskuamoz	17.4	-	
Tümör lokalizasyonu	Üst	31.4	16.5- 46.2	0.834
	Orta	24.8	16.3- 33.3	
	Alt uç	28.9	19.4- 38.4	
Diferansiasyon derecesi	İyi	41	22.1- 59.9	<0.001
	Orta	35.2	16.2- 54.2	
	Az	14.8	9.7- 20	
Multimodal tedavi varlığı	Var	47.6	29.3- 65.8	<0.001
	Yok	28.1	20.1- 36.1	
Lenfovasküler invazyon	Yok	57.7	33.8- 81.6	0.138
	Var	33.1	21.5- 44.6	



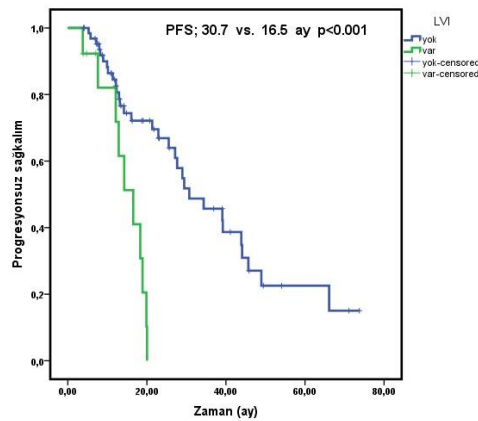
Perinöral invazyon	Yok	49.2	33.1- 65.3	0.624
	Var	33.1	21.2- 44.9	
Rezeksiyon tipi	R0	57.7	28.9- 86.4	<0.001
	R1	15.4	10.2- 20.5	
Neoadjuvan tedavi yanıtı	Var	62.7	59.5- 92.8	0.005
	Yok	26.4	16.6- 42.7	
Tanıda metastaz varlığı	Yok	33.9	26- 41.8	<0.001
	Var	11.6	8- 15.2	
R0;cerrahi sınır negatif, R1;mikroskopik olarak cerrahi sınır pozitif; GA; Güven aralığı				

Tablo 6: Progresyonsuz sağkalım ve Genel sağkalım için çok değişkenli cox regresyon analizi

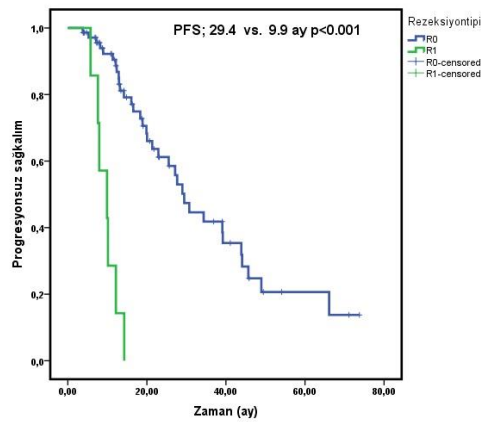
		Progresyonsuz sağkalım		Genel sağkalım	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	P
Rezeksiyon tipi					
	R1	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	R0	0.031 (0.004-0.209)		0.083 (0.022- 0.319)	
Lenfovasküler invazyon varlığı					
	Yok	1.00	0.004	-	-
	Var	6.721 (2.318-11.289)		-	
GA; Güven aralığı					



Figür 1. Rezeksiyon tipine göre GS eğrileri



Figür 2. Rezeksiyon tipine göre PS eğrileri



Figür 3. Lenfovasküler invazyon varlığına göre PS eğrileri

TARTIŞMA

Çalışmamızda tek merkez verisi olarak özefagus kanseri tanısı ile takipli hastaların genel demografik, klinik, prognostik ve sağkalım verilerini inceledik. Bölümümüzde takipli, tüm özefageal seviyelerde ve tüm evrelerde sistemik tedavi alan heterojen bir grup hastayı gözlemsel olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında literatür ile uyumlu olarak çoğunluğun 50-60 yaş arasında olduğu ve etiyolojik faktörler açısından sigara içme oranını yüksek olduğu saptanmıştır (2, 6). Retrospektif çalışma olması itibarıyla obezite, diet alışkanlığı, reflü bulguları gibi risk faktörleri değerlendirilememiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malnütrisyon gibi komorbid hastalıklar daha sık skuamoz hücreli kansere eşlik ederken diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı adenokanserlerle birlikte daha sık görülür (27). Bizim hasta grubumuzun yaklaşık dörtte birinde (%26.9) komorbidite gözlenmiş ve en sık hipertansiyona (%48.9) rastlanmıştır. Tedavi başlangıcında nütrisyonel ölçüm yapılmadığı için malnütrisyon durumları bilinmemektedir.

Özefagus kanseri histolojik iki alt tipten oluşur. Son yıllarda adenokanser sıklığı artış gösterse de skuamoz hücreli kanser en sık görülen histolojik tiptir. Adenokanser daha çok alt uçta görülürken skuamoz hücreli tip her üç bölgede de bulunur (27). Bizim hasta grubumuzda da skuamoz hücreli tip en sık görülen alt tip olarak her üç bölgede de gözlenmiş ve adenokanserlerin %92'si alt uçta saptanmıştır.

Tedavi öncesi evreleme için konvansiyonel tomografilerin PET BT ile desteklenmesi hem uzak metastaz hem de nodal tutulum olan bölgelerin saptanması açısından önemlidir. Özellikle tomografilerinde uzak metastazı olmayan hastalar için doğru evrelemeyi sağlar (10). Hastalarımızda tedavi öncesi PET BT çekim oranı %89.6 olup PET BT çekilmeyen hastalar tanıda metastatiktir. Uzak metastaz bölgesi olmayan hastalarda tedavi seçimini etkileyecek olan tümör derinliği ve lokorejyonel nod tutulumu gibi prognostik faktörlerin



değerlendirilmesi için EUS planlamalıdır (2, 11). Bölgemizde EUS yapan merkezlerin azlığı nedeniyle tedavi öncesi EUS çekim oranımız düşüktür (%7.1).

Anatomik bölge açısından üst özefagus tümörleri için cerrahi tedavinin mortalitesi ve morbiditesi göz önüne alındığında definitif kemoradyoterapi ile tedavisi ön plandadır. Platin bazlı kemoterapi ile küratif doz radyoterapi (50-70 Gy) birlikte uygulanır (8). Çalışmamıza dahil edilen üst özefageal kanserli hastaların % 89'una (n: 24) definitif kemoradyoterapi uygulanmıştır. İki hasta (%7.4) opere edilmiştir ve 1 (3.6) hasta metastatik hastalığa sahiptir. Definitif kemoradyoterapi uygulanan hastalara en az 50 Gy radyoterapi verilmiştir.

Erken evre olmayan lokal ileri rezeke edilebilen özefagus kanserlerinin tedavisine neoadjuvan kemoradyoterapi eklenmesi ile dramatik sağkalım farkı CROSS çalışması ile elde edilmiştir (13). Özefagusun çoğunluğu alt uçtan olmak üzere her seviyesinden ve yine çoğunluğu adenokarsinom olmak üzere tüm histolojik alt gruplardan hastanın alındığı randomize prospektif Faz III bu çalışmada radyoterapi eş zamanlı karboplatin (2 AUC) ve paklitaksel (50mg/m²/hafta) verilmiştir. Tolere edilebilir düşük dereceli yan etkilerin yanında neoadjuvan kemoradyoterapi kolunda %92 cerrahi sınır negatifliği (R0) ve % 29'unda patolojik tam yanıt elde edilmiştir. Patolojik tam yanıt skuamoz hücreli grupta daha fazladır (%49 vs %23, p=0.008). Yalnızca cerrahi uygulanan kolda %69 cerrahi sınır negatifliği (p<0.001) sağlanmıştır. İki grup arasındaki sağkalım farkı iki katından fazladır (49.4 vs 24.0) (13). Çalışma grubumuza bakıldığında neoadjuvan kemoradyoterapi verilen hastaların %82.3'üne karboplatin paklitaksel tedavisi verilmiştir. Patolojik tam yanıt oranı %44.8 ve bu hastaların %84.6'sı (n:22) skuamoz hücreli karsinom tipindedir. Tam ve kısmi yanıt alınan tüm hastalara bakıldığında tümör lokalizasyonu %80.4 alt uçtadır. Neoadjuvan kemoradyoterapi yanıtı (kısmi ve tam) alınan tüm hastalarda cerrahi sınır negatifliği (R0) oranı %98.1'dir. Sadece cerrahi yapılan 21 hastamızın R0 oranı %81'dir. Direk cerrahi yapılan grup ile neoadjuvan kemoradyoterapi verilen grup arasındaki sayısal dengesizlik nedeniyle istenen karşılaştırmalar yapılamamıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi grubunda CROSS çalışması ile uyumlu olarak

yüksek patolojik tam yanıt ve R0 oranları elde edilmiştir. Ayrıca tek değişkenli analizlerde neoadjuvan tedavi yanıtı ve multimodal tedavi varlığı ile hem GS hem de PS avantajı sağlanmıştır.

Preoperatif neoadjuvantedavi sonrası rezidü nodal hastalık varlığında postoperatif adjuvan kemoterapinin sağkalım avantajı gösterilmiştir (25, 26, 28). Fakat çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası adjuvan tedavi verilen hasta sayısının çok küçük olması nedeniyle istatistik yapılamamıştır. Bu hastalar multimodal grupta incelenmiştir.

Özefagus kanserinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler şimdiye kadar yapılan araştırmalarda yaş, performans skoru, evre, tümör derecesi, neoadjuvan tedavi, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, LVİ ve cerrahi sınır negatifliği olarak bulunmuştur (29-31). Neoadjuvan kemoterapi alan 400 hastalık bir çalışmada LVİ ve cerrahi sınır negatifliği kuvvetli prognostik faktör olarak bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda da cerrahi sınır negatifliği hem GS'ı hem de PS'ı, LVİ ise PS'ı etkileyen anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın retrospektif ve heterojen bir grup hastadan oluşması en önemli kısıtlılığdır. Uygulanan tedavilerin farklılığı nedeniyle tam olarak homojen bir grup oluşturulamamıştır. Retrospektif olması nedeniyle risk faktörleri ile ilgili geniş bilgi sahibi olunamamıştır. Bazı küçük grupların varlığı nedeniyle literatürle uyum araştırılamamıştır. Bu nedenle 182 hastanın gözlemsel verisi paylaşılmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak tek merkeze ait veriler sunulmuş ve oluşturulan alt gruplarda tedavi yanıtı, rezeksiyon tipi, histolojik alt tip ve tümör lokalizasyonu ile ilgili literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde tümör diferansiyasyon derecesi, multimodal tedavi varlığı, rezeksiyon tipi, neoadjuvan tedavi yanıtı ve tanıda metastaz varlığının sağkalımları etkilediği çok değişkenli analizlerde ise LVİ ve cerrahi sınır negatifliğinin kuvvetli prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Daha fazla hasta sayısına, homojen gruplar sağlanarak prognoza etki eden faktörlerin daha ayrıntılı



incelenebilmesi için ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarların hiçbir çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

- Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanas Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21:7933-43.
- Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician.* 2017;95:22-28.
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381:400-12.
- Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41:210-15.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2241-52.
- Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1404-13.
- Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology.* 2004;127:310-30.
- Zhang P, Xi M, Zhao L, et al. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015;116:257-61.
- Cavallin F, Scarpa M, Cagol M, et al. Esophageal Cancer Clinical Presentation: Trends in the Last 3 Decades in a Large Italian Series. *Ann Surg.* 2018;267:99-104.
- Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med.* 2000;25:882-7.
- Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg.* 2002;236:376-84; discussion 84-5.
- Eren T, İmamoğlu Gİ, Yildiz F, et al. Local treatment options for management of loco-regional esophageal squamous cell carcinoma. *RJMM.* 2019;122:36.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-84.
- Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:305-13.
- Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:659-68.
- Lee JL, Park SI, Kim SB, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15:947-54.
- Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32:2416-22.
- Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997;337:161-7.
- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008;26:1086-92.
- Tulay E, Karacin C, Gokhan U, et al. Efficacy of the Combination of Modified Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Locally Advanced Gastric Cancer: Evaluation of Real-Life Outcomes. *UHOD.* 29:001-09.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12:681-92.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005;23:2310-7.
- Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1590-6.
- Bedard EL, Inculet RI, Malthaner RA, Brecevic E, Vincent M, Dar R. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2423-30.
- Burt BM, Groth SS, Sada YH, et al. Utility of Adjuvant Chemotherapy After Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2017;266:297-304.
- Mokdad AA, Yopp AC, Polanco PM, et al. Adjuvant Chemotherapy vs Postoperative Observation Following Preoperative Chemoradiotherapy and Resection in Gastroesophageal Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:31-38.
- Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011;60:1449-72.
- Glatz T, Bronsert P, Schafer M, et al. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:1300-7.
- Wu H, Liu C, Xu M, Guo M, Xu S, Xie M. Prognostic value of the number of negative lymph nodes in esophageal carcinoma without lymphatic metastasis. *Thorac Cancer.* 2018;9:1129-35.
- Tonoiso C, Ikushima H, Kubo A, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of definitive radiotherapy for esophageal cancer. *J Med Invest.* 2019;66:99-105.
- Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2014;32:2983-90.

Mide Kanserli Hastalarda Radyoterapi Hacimlerine Göre Lokal Bölgesel Yineleme Alanlarının Tanımlanması

Failure Sites with respect to Radiotherapy Volumes in Gastric Cancer Patients

Suheyly Aytac Arslan¹, Gulhan Guler Avci²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey

²Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Tokat, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.01.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 05.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.71601

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ:Bu çalışmanın primer amacı, küratif cerrahi ve adjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan mide adenokarsinomlu hastaların lokal yineleme bölgelerini radyoterapi planları ile birleştirilerek tanımlamaktır. İkincil amaç ise sağkalım sonuçlarını sunmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER:İki merkezde küratif rezeksiyon yapılan ve adjuvan KRT alan 62 erişkin mide adenokarsinomlu hasta retrospektif olarak incelendi. Radyoterapi 25-28 fraksiyonlarda 4500-5040 cGy olarak uygulandı. Takipte, nüksün tariflendiği bilgisayarlı tomografi görüntüleri RT planlama sistemine aktarıldı ve RT izodoz eğrilerine göre nüks bölgesi tanımlandı.

BULGULAR:Ortanca takip süresi 18 aydı, 22 hastanın (%35) hastalığı tekrarladı. Beş hastada izole lokal-bölgesel başarısızlık (3 nodal, 2 lokal nüks) görüldü. Bu nükslerin üçü RT alanında, biri marjinal nüks, kalan biri de RT alanı dışında idi. İki nodal nüks, %95 ve %100 izodoz eğrisi içinde kalırken, diğer nodal nüks ise reçete edilen dozun %20'sini oluşturduğu izodoz hattında idi. Bir lokal nüks, %90 izodoz eğrisi içinde, anastomoz bölgesinde, diğeri ise %50 izodoz eğrisi içinde, peritoneal yüzeydeydi. Üç ve beş yıllık genel sağkalım (GS) sırasıyla %71 ve %55 olarak bulundu. D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda genel sağ kalım daha yüksek olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ:Lokal nüks bölgesinin tanımlanması RT hedef hacmin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bunun için daha fazla hasta ile yapılan kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: lokal-bölgesel nüks, gastrik karsinom, kemoradyoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION:The primary aim of this study is to evaluate and define locoregional recurrence regions individually matching with radiotherapy (RT) plans in gastric adenocarcinoma patients treated with curative surgery and adjuvant chemoradiotherapy (CRT). The secondary aim is to present the survival results.

METHODS:62 adult gastric adenocarcinoma patients who underwent curative resection and received adjuvant CRT at two radiation oncology centers were analyzed. The 4500-5040 cGy was delivered in 25-28 fractions. At follow-up, computed tomography, which described recurrence, was transferred to the RT planning system and defined the site of relapse according to RT isodose curves.

RESULTS:The median follow up time was 18 months, 22 patients (35%) have been relapsed. Five patients had isolated loco-regional failure. Three of these relapses were in the RT field, one was marginal recurrence and the remaining one was outside the RT field. Two nodal recurrence regions were covered by 95% and 100% isodose lines and the other nodal recurrence region was covered by 20% isodose line with respect to their initial radiotherapy volumes. One local recurrence was in the anastomosis site covered by 90% isodose line and the other was on the peritoneal surface covered by 50% isodose line. The 3 and 5-year overall survival (OS) were 71% and 55% respectively, and were better with D2 lymph node dissection without statistical significance.

DISCUSSION AND CONCLUSION:Identification of the local recurrence site may be helpful in determining the RT target volume. For this, controlled studies with more patients are needed.

Keywords: loco-regional recurrence, gastric carcinoma, chemoradiotherapy

INTRODUCTION

Gastric Cancer is the 3rd leading cause of death worldwide accounting for over 782000 deaths in 2018 (1). The mainstay of curative treatment is complete resection with adequate margins and nodal dissection. High incidence of recurrence rate even after optimal surgery has led to the use of adjuvant therapies in an attempt to decrease locoregional and distant relapse. Survival benefit with chemotherapy is well-defined with a meta-analyse (2) mainly confined to or driven by Asian trials (2-5).

Surgical series document that locoregional recurrence occurs in 40-60% of patients, especially in tumor bed, anastomosis site, and regional nodes in stage 2-3 disease. Within this context, radiotherapy (RT) is a good method to increase locoregional control, thus improve outcome (6-8). Another way to overcome the nodal component of locoregional failure is to extend the dissection. Although meta-analyses demonstrated that D2 node dissection can improve survival in patients with resectable gastric carcinoma, the increased incidence of postoperative mortality reduces its benefit (9).

Beginning from the Intergroup 0116 (INT 0116) trial published first in 2001, combination therapies with chemotherapy and radiation (CRT) demonstrated local control and survival advantage in different series both in D1 and D2 dissected subgroups and has become standard adjuvant treatment for gastric adenocarcinomas (10-12).

However, toxicity is a concern in patients treated with CRT (10,13). In the INT 0116 trial, where 4500 cGy of radiation was delivered in 25 fractions to the tumor bed and regional nodes with generous margins in two-dimensional (2D) manner, especially hematologic and gastrointestinal acute side effects were the reason for cessation of treatment in 17% of patients.

Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) techniques allow further tailoring of the irradiated volume to avoid excessive acute and late toxicity without compromising local control (14). It is highly important to determine characteristics of local failures with respect to RT volumes even in D2 dissected gastric cancer patients to guide for further treatment alternatives. It can give us an idea about the delineation of target volume with modern RT techniques and the need for dose escalation. It is not known that how many local recurrences are within the RT area and whether relapses can be prevented if the RT field can be expanded. In this respect, current study was aimed to analyze recurrence patterns of gastric adenocarcinoma patients and survival rates treated with curative surgery and adjuvant CRT in two different radiation oncology centers in Turkey.

MATERIAL METHOD

We conducted a retrospective review of 62 adult gastric adenocarcinoma patients who underwent curative resection and received adjuvant CRT at our institutions, between July 2010 and July 2015. Data were assembled using hospital medical records. Following preoperative assessment, a total or subtotal gastrectomy and lymph node dissection was done. Splenectomy was not routinely carried out. Patients were staged using the TNM 7th edition. Adjuvant CRT was offered to all patients irrespective of their age if they had good performance (ECOG 2) with stages 1b through 3. Chemoradiotherapy was initiated 4-6 weeks postoperatively. Chemotherapy agent were either intravenous 5-Fluorouracil and Folinic Acid or oral Capecitabine. The 4500-5040 cGy was delivered in 25-28 fractions to the tumor bed, anastomosis site, duodenal stump, remaining stomach if surgical margins around the primary tumor is less than 5 cm and regional lymph nodes (LNs) according to tumor

localization with 1 to 1.5 cm additional margin either 3D-CRT or IMRT.

Patients were checked weekly by their treating radiation oncologist and medical oncologist for acute toxicity during RT course and then followed up every 3 months for 2 years unless otherwise specified. Follow up consisted of physical examination, complete blood count, liver and kidney function tests, abdominal ultrasonography or computed tomography (CT) scans and upper gastrointestinal endoscopy as clinically indicated. Patients who are lost to follow up and could not manage to finish the planned treatment were excluded from the study. Recurrences were classified as local, regional and distant. Local recurrence was defined as recurrence at tumor bed, anastomosis site, duodenal stump and remaining stomach. Regional recurrence was defined as recurrence at the regional lymph nodes within the radiation portal. Common hepatic, celiac, splenic, hepatoduodenal LNs (except splenic hilar LNs) involved in the irradiated volume were categorized as group 2 LNs, whereas LNs at the posterior plane of the pancreatic head, superior mesenteric vein, or para-aortic LNs between the upper border of the onset of the celiac artery and the lower border of the left renal artery contained in the irradiated volume were categorized as group 3 LNs. Metastasis in liver, lung and other organs accepted as distant relapse. Since conformal RT fields do not encompass whole peritoneal cavity, peritoneal carcinomatosis, independent from the location of this deposits, was scored as distant relapse also. First radiological recurrence and histological (whenever possible) confirmation date and time of death were recorded. Follow up data were analyzed and the site of first recurrence was detected and contoured on diagnostic CT images with consultation of another radiologist for final decision. Thus, isolated local recurrences identified. Then, CT images of locally recurred patients were transferred to radiation planning system and fused with RT planning CT. The landmarks for

fusion were vessels primarily and bones. Recurrent lesion contours were transferred to the planning CT with the help of consultant radiologist. The plan of RT copied to CT where recurrence was detected and the isodose lines encompassing recurrent lesions were obtained. Recurrences encompassing by the 90% isodose line (dose curve in 90% of RT dose) were considered to be in field, 50-90% isodose lines were marginal. If it was not covered by 50%, it was considered out of field.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 22. Kaplan-Meier survival analysis was used to estimate overall survival (OS). The log rank test was used for comparison of survival curves. We defined OS as the time from surgery to death from any cause. Cox regression was used to identify factors affecting survival. All statistical tests were conducted two-sided and a p-value 0.05 was regarded statistically significant.

RESULTS

From July 2010 to July 2015, 62 curatively resected gastric adenocarcinoma patients who received CRT were identified. Patient and disease characteristics are shown in Table 1. Tumor was placed generally to antrum while pain and weight loss were the most presenting symptoms. R0 resection (97%) and D2 dissection (55%) was obtained predominantly. Apart from two patients with surgical margin positivity, all patients received 4500 cGy RT concomitant with mainly FUFA chemotherapy.

After a median follow up of 18 months (range 5-67 months), 22 patients (35%) had experienced relapse. The 3 and 5-year OS were 71% and 55% respectively. Overall survival rates were found better with D2 dissection without statistical significance (Figures 1). Other prognostic factors affecting survival were

analyzed using Cox regression model. No Table

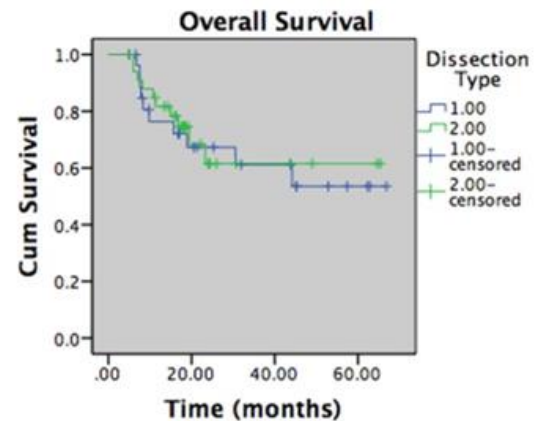
1. Characteristics of Patients

Gender	Female	19 (31%)
	Male	43 (69%)
Age	Mean	60(SD:10.2)
	Median	61(34-80)
Tumour Dimension	Mean	3.9cm (SD:2.7)
	Median	3 cm(range:1-13)
Dissected Nodes	Mean	27(SD:14.6)
	Median	25(range:1-75)
Involved Nodes	Mean	5(SD:5.8)
	Median	3(range:0-24)
Dissection Type	D1	28 (45%)
	D2	34 (55%)
T Stage	T1	2 (4%)
	T2	6 (11%)
	T3	22 (34%)
	T4	32 (51%)
N Stage	N0	16(26%)
	N1	13(21%)
	N2	10(16%)
	N3	23(37%)
Stage	Stage1	4(6%)
	Stage2	18(29%)
	Stage3	40(65%)
Margins	Positive	2(3%)
	Negative	60(97%)
Total RT doses	45Gy	60(97%)
	50.4Gy	2(3%)
Chemotherapy	FUFA	52(83%)
	Capesitabine	10(17%)

SD:Standart Deviation,FUFA: 5 Fluorouracil-Folic Acid

significant correlations were found between dissection type, number of lymph nodes removed or involved and survival.

Figure 1. Log rank analyze for dissection type.



Among the 22 patients that have observed relapse during the follow up period, 5 (8%) patients of them were locoregionally recurred as the first site of relapse. Recurrent lesions were embedded to RT plans and new plan was generated as detailed in methodology section (Figure 2). In this context, we identified 3 nodal and 2 local recurrences with one pathologic confirmation, rest evaluated by the radiologist without biopsies. All of the locoregionally recurred patients were underwent D2 node dissection. Two nodal recurrences were determined in group 2 (covered by 95% and 100% isodose) and one in group 3 (covered by 20% isodose) LN groups. Local recurrences were found in anastomosis site (biopsy confirmed and covered by 90% isodose) and peritoneal surface (covered by 50% isodose) (Table 2).

DISCUSSION

In current study, 62 curatively resected gastric carcinoma patients were examined in terms of

recurrence pattern and survival. The 3 and 5-year OS were 71% and 55% respectively, and better with D2 dissection without statistical significance. During the 18 months follow up, 5 (8%) patients had locoregional failure as the first site of relapse. All of them had R0 and D2 resection. Nodal recurrences were in group 2 in 2 patients (covered by 95% and 100% isodose) and group 3 in one patient (covered by 20% isodose). One of the local recurrences was detected in anastomosis site (biopsy confirmed and covered by 90% isodose) and the other one was found on peritoneal surface (covered by 50% isodose) when compared to their initial RT volumes.

Survival rates after surgery alone for gastric carcinoma are 34% to 70% for patients in stages 1 and 2 and 7% to 20% for stages 3 and 4 (15, 16). Take into consideration the recent merits in survival that have been accomplished with postoperative CRT and perioperative chemotherapy, adjuvant treatment is the standard of care for patients with resectable gastric cancer more advanced than stage T2N0 (10, 11, 17). The Intergroup 0116 randomized study of 556 patients with resectable gastric adenocarcinoma illustrated that postoperative CRT with FUFA improved 5-year overall survival (40% vs 22%) and locoregional recurrence rate (LRR) (19% vs 29%) compared with surgery only. Despite the use of CRT, LRR was found 19% for five years (10, 11). We have found a 5-year OS of 55% in our relatively small number of curatively resected gastric carcinoma patients.

Survival benefit with extended dissection is a subject of debate between western and eastern World. There is quite evidence demonstrating survival benefit with D2 dissection in eastern world (18). Dutch trial was reported in 2010 and may change the Western opinion regarding the question of long survival benefit of D2 versus D1 lymphadenectomy (19). Inspection of the 15-year survival curve discloses an initial dip in the D2 arm mirroring the higher perioperative mortality, but between years 4 and 5 the

survival curves cross and continue to separate with 8% higher survival in the D2 arm at 15 years (29 vs. 21%; $P = 0.34$). This result is not statistically significant, but the crossing of the survival curves recommend that there may be a long-term survival profit to D2 lymphadenectomy that was able to equate for the initial higher perioperative mortality in this group. Patients undergoing D2 lymphadenectomy had a significantly lower ratio of disease-specific death (37 vs. 48%; $P = 0.01$) than those dissected D1 lymphadenectomy. More patients in the D1 arm had local recurrence at the time of death (41 vs. 30%, $P < 0.05$) (18).

Since INT 0116 was mainly criticized for its majority of D1 dissected patients, the role of RT in D1 versus D2 dissected group was questioned. Dikkers et al. (20) compared the outcome of the patients who received CRT with the historical surgery only group randomly assigned to either D1 or D2 dissection. They found out local recurrence rate after 2 years was significantly higher in surgery solely group (17% vs 5%; $p = .0015$). But this did not turn into a significant survival difference, 71% vs 67% at 2-years. Subgroup analysis of the study revealed that local recurrence rate was significantly lower in D1 dissected CRT group compared with D1 resection alone group (2% vs 8% $p = .001$) but benefit was not translated to survival. There were no differences between D2 dissected CRT group compared to D2 dissection alone in respect of local recurrence rate (12% vs 13%) (20).

RT profit in D2 dissected group was the unique property of the Artist trial (21) which randomly allotted pathologically staged IB to IV (M0) gastric cancer patients to adjuvant chemotherapy encompassing six cycles of capecitabine and cisplatin (XP) or 2 cycles of XP before and after concurrent capecitabine and RT (XPRT). After a median follow-up of 7 years, updated analysis demonstrated that there was still not a significant difference in DFS for the whole study population nevertheless, the node-positive patients treated on the XPRT arm

Table 2. Characteristics of Recurrent Patients

Patient	Gastrectomy	Dissection	Margin status	Stage	Recurrence Site	Coverage
1	Total	D2	NM	3B(T3 N3a)	NS, Group 2	%100
2	Subtotal	D2	NM	3B(T4a N2)	NS, Group2	%95
3	Total	D2	NM	3C(T4a N3a)	Surgical bed	%50
4	Total	D2	NM	3A(T4a N1)	NS, Group3	%20
5	Total	D2	CM	3A(T4a N1)	Anastomosis Site	%90

NM: Negative Margin, CM: Close Margin, NS: Nodal Site

preserved a DFS merit (XP arm, 72% vs XPRT arm, 76%; $p=.04$). This study showed that even in D2 dissection RT can provide some benefit over chemotherapy in certain subgroups (21, 22). In our trial, 34 patients (%54.8) have undergone D2 LN dissection. We also compared the survival rates between dissection groups, and found better outcome with D2 dissection without statistical significance. This may be because of relatively small number of patients and we analyzed.

Based on these results, investigators of Artist trial designed another study (23) to establish optimal adjuvant RT indications and target volumes after D2 gastrectomy by employing the data of this trial. They assessed the effect of adjuvant RT on recurrence at each locoregional subsite and examined which subgroups received the most benefit via comparing failure patterns. Forty four (9.6%; 29 in XP, 15 in XPRT; $P = 0.03$) patients evolved local and/or regional recurrence in their series

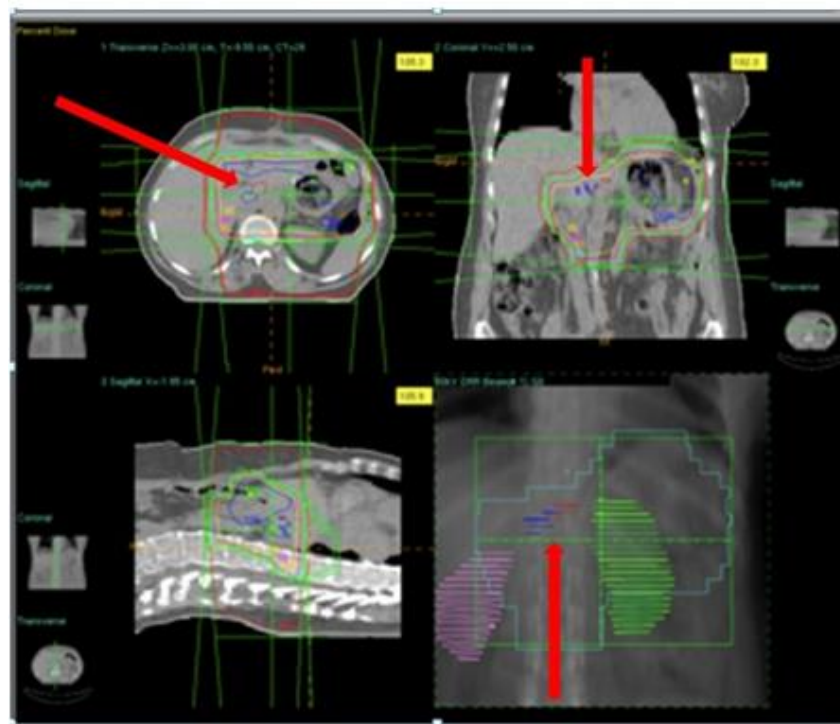


Figure 2. Nodal recurrence of a patient in group 2 lymph nodes (95% isodose). Red arrows indicate the nodal recurrences.

of 458 patients. Among all patients, local recurrence developed in 22 patients (4.8%, 11 in the XP arm; 11 in the XPRT arm). The local recurrence rate (4.8%) did not differ between arms. Within 28 patients with regional recurrence, 23 were in the XP arm and 5 were in the XPRT arm, a difference that was significant ($P < 0.001$). Most regional recurrences (25 of 28, 89.3%) evolved in group 3 LNs despite D2 lymphadenectomy. Only four (0.9%) recurrences took place in group 2 LNs which illustrates us that adjuvant RT primarily affects regional recurrence, mostly in group 3 LNs; Contrary, local failure was not significantly affected by RT (23). In the present study, only one of the 5 locoregional recurrence (20%) was found in group 3 LN region. This can be explained with small sample size and small amount of events of our trial.

Lim et al. (24) examined the recurrence pattern of D2 dissected R0 patients who received CRT according to INT 0116. The 5-year OS and DFS rates were 62% and 58%. During the follow-up period, 13/114 (5%) isolated loco regional recurrence occurred with traditional parallel opposed field technique which is less than our series (24). Fewer patient numbers and or RT technique may also be the reason for this difference.

Conrad et al. (25) examined the recurrence pattern of 197 patients, 7% of all ($n=14$) had isolated locoregional recurrence but only 9 of them could be reviewed with respect to RT volumes. Recurrences encompassing by the 90% isodose line were considered to be in field, 50-90% isodose line were marginal. If it was not covered by 50%, it is considered out of field. In this context; 5 were in field, 2 were marginal and 2 were out of field (25). The current study is the first study analyzing the detailed localization of recurrences individually with reviewing the coverage of the isodoses matching with the RT planning CT in 3D. We had a total of 5 locoregional recurrences, 3 were in field, one was marginal and 1 was out of field. Out of field relapse was in group 3 nodal station which is not routinely included to PTV. This

brings the idea of including this region to target volume but total number of patients analyzed is very low to draw such firm conclusions. Furthermore, this study demonstrated that marginal relapse could have been remained in RT field in traditional parallel opposed RT plans.

In this study, we aimed to explore locoregional regions individually to understand the patterns of failure in gastric cancer patients treated with adjuvant CRT. One marginal and one out of field recurrence shows that arrangement of treatment portal fields and delineating the target volumes needs careful attention to avoid locoregional recurrences especially while using IMRT technique. Escalating the doses in some locoregional regions up to the pathological and radiological findings may decrease infield recurrences respect to the critical organs. But we need further studies to increase the doses in some regions routinely.

Reviewed hospitals in this study are low income centers by less than 50 gastrectomies per year. This may also have caused selection bias in some extent.

Conclusion

Delineation of RT target volume is highly essential when using conformal techniques in postoperative setting. Identification of the local recurrence site may be helpful in determining the RT target volume for minimizing locoregional recurrences.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018, 1-31.
2. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials. Annals of Oncology 2000; 11:837-843.
3. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. Eur J Surg 2002;168:597-608.

4. Panzini I, Gianni L, Fattori P P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88(1):21-27.
5. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(17):1729-1737.
6. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) report on 370 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1998;42(5): 929-934.
7. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1984; 2:1249-1254.
8. Takahashi M, Abe M. Intra-operative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *European journal of surgical oncology* 1986; 12:247-250.
9. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12;(8): CD001964
10. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J Clin Oncol.* 2012; 30(19): 2327-2333.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Scott A. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.
12. Norero E, Bustos M, Herrera ME, et al. Postoperative adjuvant treatment for gastric cancer improves long-term survival after curative resection and D2 lymphadenectomy. Results from a Latin American Center. *European Journal of Surgical Oncology* 2016;42(1):94-102.
13. Öztürk R, Aydın M, Arkan M, Toğral G, Aydın G, Güngör BŞ. The report of tumor resection prosthesis infection due to *Sphingomonas paucimobilis*. *Acta Oncol Tur* 2016;49(1):57-60.
14. Liu GF, Bair RJ, Bair E, Liauw SL, Koshy M. Clinical outcomes for gastric cancer following adjuvant chemoradiation utilizing intensity modulated versus three-dimensional conformal radiotherapy. *PLoS One* 2014; 9(1):82642.
15. Gunderson A, Leonard L. Gastric cancer patterns of relapse after surgical resection. *Seminars in radiation oncology* 2002; 12(2):150-161.
16. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88:921-932.
17. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
18. Huang YY, Yang Q, Zhou SW, et al. Postoperative Chemoradiotherapy versus Postoperative Chemotherapy for Completely Resected Gastric Cancer with D2 Lymphadenectomy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(7): 68939.
19. Songun I, Putter H, Kranenbarg E, Sasako M, van de Velde C. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet Oncology* 2010;11(5): 439-49.
20. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(14):2430-2436.
21. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(3):268-273.
22. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer : Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol.* 2015 ;33(28):3130-6.
23. Yu JI, Lim do H, Ahn YC, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer : A radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial. *Radiotherapy and Oncology* 2015;117(1):171-7.
24. Lim DH, Kim DY, Kang MK, et al. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *British journal of cancer* 2004; 91(1):11-17.
25. Conrad T, MacLellan S, Kassam Z, et al. Retrospective assessment of patterns of recurrence relative to radiotherapy volumes for adjuvant conformal chemoradiotherapy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 19(3):887-93.

Can Basal Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict the Clinical Outcome of Malign Melanoma Patients?

Bazal Nötrofil Lenfosit Oranı Malign Melanom Hastalarında Sağkalımı Öngörebilir mi?

Umur Varol¹, Gozde Kurttel², İbrahim Vedat Bayoglu³, Ahmet Alacacioglu⁴, Ceyhan Varım³, Utku Oflazoglu⁴, Tarik Salman⁴, Yasar Yildiz⁴, Yuksel Kucukzeybek⁴, Mustafa Oktay Tarhan⁵

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

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

³Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

⁵İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 06.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.72325

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bağışıklık sistemi melanom hastalarının sağkalımında etkin bir rol oynamaktadır. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) tümöre karşı etkin bağışıklık sisteminin indirek bir göstergesidir. Biz de çalışmamızda malign melanom hastalarında bazal NLR'nin prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sekiz yıllık dönemde tanı konmuş olan 134 malign melanom hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 94 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anındaki NLR değerleri incelenmiştir. ROC analizine göre eşik değer 2,1 olarak saptanmıştır ve bu değere göre hastalar yüksek veya düşük olarak sınıflandırılmıştır. NLR'nin prognostik açıdan hasta ve tümör karakteristikleri ile ilişkisi de araştırılmıştır.

BULGULAR: 94 hastanın 37'si metastatiktir ve 57 hasta adjuvan tedavi almıştır. Hastalardan NLR'si düşük olanların medyan sağkalımı 83,8 ay iken NLR'si yüksek olanların 23,8 aydır. ($p<0,001$). Metastatik olmayan hastalardan NLR düşük grupta medyan sağkalımına ulaşamazken NLR yüksek grupta medyan sağkalım 40,2 aydır ($p=0,031$), medyan hastalıksız sağkalım ise NLR düşük ve yüksek grupta sırasıyla 60,8 ay ve 14,4 aydır ($p=0,038$). Hasta yaşı > 60 olanlarda NLR yüksekliği ile ilişki dışında ($p=0,027$) NLR ile hasta ve tümör karakteristikleri arasında ilişki bulunamamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Melanom hastalarında NLR yüksekliği kötü prognozla belirgin olarak ilişkili bulunmuştur ve prognoz için bir belirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Melanom, nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Immune system could play an effective role on clinical outcome of the melanoma patients. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an indirect indicator for the immune response against to the tumor. So, we aimed to evaluate the prognostic importance of basal NLR in patients with malignant melanoma.

METHODS: We retrospectively reviewed 134 patients with malignant melanoma diagnosed in about an eight year period and 94 patients were included in the study. The values of NLR were assessed at the time of diagnosis. NLR cut-off value was determined as 2.1 by ROC curve. All patients were classified as high and low according to this cut-off value. The prognostic significance of NLR on clinical outcome of the patients was evaluated according to tumor or patient characteristics.

RESULTS: Among 94 patients, 37 were metastatic and 57 had received adjuvant therapy. For all cases, median overall survival (OS) was 83.8 months in NLR low group and 23.8 months in NLR high group ($p<0.001$). For non-metastatic subgroup, median OS could not be reached in low NLR group and 40.2 months in high NLR group ($p=0.031$), median disease free survival were 60.8 months and 14.4 months ($p=0.038$) in NLR low and high group, respectively. There were no correlation between NLR and tumor or patient characteristics except of a higher NLR ratio was found in patients age > 60 ($p=0.027$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: High NLR value showed a strong association with poor prognosis in melanoma patients and it can be used as a marker for prognosis.

Keywords: Melanoma, neutrophil, lymphocyte, neutrophil to lymphocyte ratio, prognosis

Introduction

Melanoma is the most fatal type of skin cancer with aggressive clinical behavior and high propensity for lethal metastasis. Incidence and mortality rates of melanoma have been increasing in recent years (1). Early diagnosis is the most critical step in melanoma treatment. The prognosis and success of the treatment in advanced stage melanoma remains limited, despite the advances in immunotherapy and chemotherapy. Several prognostic factors, such as presence of ulceration, lymph node metastases, Clark level, and Breslow thickness have been identified in melanoma (2,3).

Cancer-related inflammation is considered to be important in cancer prognosis and the mechanisms of inflammation that promote tumor progression and immune response suppression remain largely unknown (4-6). In recent years, many studies have been conducted to examine the relationships among biomarkers reflecting inflammation and inflammatory process in cancer. During inflammatory response, there are alterations in the ratio of circulating leukocytes. Physiological responses to inflammation by leukocytes lead to an increase in the number of neutrophils, concomitantly leading to a decrease in the number of lymphocytes, respectively. Studies have demonstrated that increase in neutrophil count and decrease in lymphocyte number is an independent prognostic factor for overall and progression-free survival in many cancers (7,8). Therefore, it is suggested that the ratio of these two subsets (neutrophil/lymphocyte: NLR) may be used as a simple marker of systemic inflammation and immune response (9,10).

Immune system and its response to cancer effects prognosis of several malignant diseases especially the immunogenic ones. Renal cell carcinoma (RCC) and malignant melanoma are the first of these immunogenic cancers. The systemic inflammation-based basal NLR values which is a reflection of immune system were reported to be significance on prognosis of metastatic and non-metastatic RCC (11-13). Several studies have also shown the relationship between NLR and prognosis of many cancers, such as breast, colorectal, ovarian, bladder, gastric and pancreatic cancer (14-19).

NLR is a non-invasive marker which can be measured easily from the peripheral blood

and there are limited data in the literature demonstrating the prognostic significance of NLR in malignant melanoma. In this study, we aimed to investigate the relationship between the basal NLR levels and progress of disease, and the prognostic value of the basal NLR in malignant melanoma patients.

Materials and Methods

Study design

Patients with malignant melanoma diagnosed in about an eight year period were retrospectively evaluated. Neutrophils and lymphocytes values of all patients were recorded at the time of diagnosis before any treatment. Age, gender, TNM staging, Clark level, ulceration and metastasis status of patients were recorded. Patients with chronic diseases such as diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, renal and hepatic failure, history of a previous cerebrovascular event, infection, hematologic diseases, rheumatic diseases, or use of a drug which may cause increased in serum leukocyte and neutrophil values, were excluded from the study. Ninety-four patients meeting the appropriate criteria were included in the study.

Treatment details and follow-up

All patients were evaluated in a multidisciplinary way. Non-metastatic high-risk patients (according to node involvement, Breslow thickness, and ulceration) received interferon-based therapy as an adjuvant treatment after surgery. Temozolomide or dacarbazine based treatments were administered as a first-line treatment for patients with metastatic melanoma. As immunotherapy or BRAF inhibitors were not allowed to use in the first line treatment of metastatic patients, they were used in the second or third line. Patients receiving adjuvant therapy were examined every 12 weeks for probable metastases risk, while patients with metastases were examined for a response after the third or fourth course of chemotherapy treatment. Interferon treatment as an adjuvant therapy was completed after one year in the patients without metastases and was then followed up.

Response evaluation

Response evaluation were assessed both during and after treatment using laboratory tests, including tests for hematological and biochemical parameters, as well as computed tomography (CT) or magnetic resonance

imaging of the abdomen and pelvis and/or positron emission tomography CT. For the metastatic group, progression free survival (PFS) was defined as the time from the first day of treatment to the first day of documented progression or death. For patients who died without a known disease progression, we censored the PFS data at the time of their last follow-up. Overall survival (OS) has been calculated as the time from the diagnosis to patient death in both groups. Disease free survival (DFS) was calculated as time from the operation date to the time first local and/or distant recurrences were detected; or as the time last seen date in the patients without follow up.

Statistics

Neutrophil to lymphocyte ratio was calculated retrospectively based on the hemograms at the time of diagnosis. The cut-off value of the calculated ratio was determined according to the ROC curve. Patients were divided into two groups (high and low) according to the cutoff value. Patients were classified based on tumor (T) size (T1-2 and T3-4) and lymph node (LN) involvement (LN negative and LN positive). The relationship between NLR and other prognostic factors, such as ulceration, tumor size, and tumor lymph node involvement, were examined separately in all patients. Quantitative data have been presented as means, medians, and ranges, while qualitative data are presented as frequencies and percentages. A chi-square test or Fisher's exact test was used to compare differences between the low NLR and high NLR groups. Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and survival rates of groups were compared using the log-rank. The Cox proportional hazards regression model was used for comparison of NLR and tumor and patient characteristics. All statistical tests were two-sided, and the level of statistical significance was set at 5%. SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for all statistical analyses.

Results

Of the 134 melanoma patients screened for this study, 94 met the inclusion criteria and were evaluated. Thirty-seven patients had metastases at the time of diagnosis and 57 patients had received adjuvant treatment after surgery. Majority of the patients (54%) were female. The median patient age was 60 years,

ranging from 18 to 94. Nearly all patients had an ECOG PS of 0 or 1. General clinicopathologic characteristics of the patients have been listed in *Table 1*.

Table 1. Patients' characteristics

Characteristics	Number (n)	%
Gender		
Female	51	54
Male	43	46
Age		
<60 years	45	48
>60 years	49	52
Disease status		
Metastatic group	37	61
Non-metastatic group	57	39
Primary tumor (T)		
T1	7	7
T2	8	9
T3	18	19
T4	47	50
Unknown	14	15
Pathology (N)		
N0	37	39
N1	4	4
N2	6	7
N3	29	31
Unknown	18	19
Ulceration		
Yes	40	43
No	17	18
Unknown	37	39
Clark level		
1	1	1
2	2	2
3	12	13
4	30	32
5	14	15
Unknown	35	37
Exitus		
Yes	41	44
No	53	56
NLR		
Low	43	46
High	51	54

The NLR cut-off value was determined as 2.1 by ROC curve. All patients were classified as high and low using a NLR cut-off value of 2.1. The relationship between NLR and gender, tumor stage, lymph node involvement, and state

of ulceration was examined with univariate analysis in all patients. NLR levels were found to be higher, approaching but not reaching the statistical significance limit in patients with T3-4 tumors and in lymph node positive patients at the time of diagnosis. In patients who underwent adjuvant treatment univariate analysis were performed to examine the relationship between NLR and gender, age (<60 and >60), tumor stage, lymph node involvement, metastasis/recurrence development, the status of ulceration, and mortality in follow-up. Higher NLR levels were found statistically higher in patients older than 60 years. Also, NLR levels were found to be higher, approaching but not reaching the statistical significance limit, in patients with T3-4 tumors in adjuvant treatment group (Table 2).

Table 2. Relationship between NLR and patient/tumor characteristics in non-metastatic melanoma patients

Characteristics	NLR			p
	Low (n)	High (n)	All (n)	
Gender				
Female	21	18	39	0.520
Male	9	11	20	
Age				
< 60 years	19	10	29	0.027
> 60 years	11	19	30	
Primary tumor (T)				
T1/T2	10	4	15	0.078
T3/T4	20	25	65	
Pathology (N)				
N (-)	21	16	37	0.239
N (+)	9	13	39	
Ulceration				
Yes	16	17	33	0.918
No	8	7	15	
Metastasis in follow-up				
Metastasis (-)	17	11	28	0.150
Metastasis (+)	13	18	31	

For all patients median OS were 35.5 months (%95 CI 26.2 - 44.7). The effect of NLR on OS was investigated in all patients. OS was found to be 83.8 months (%95 CI NA) in low NLR group and 23.8 months (%95 CI 6.1 - 41.4) in high NLR group ($p < 0.001$) (Table 3; Figure 1).

Table 3. Overall survival, disease-free survival and progression free survival of patients according to NLR

	All patients	NLR high	NLR low	p
Median OS (months)	35.5	23.8	83.8	<0.001
Adjuvant group	82.8	40.2	NA	0.031
Metastatic group	11.9	7.5	13.8	0.033
Median DFS (months)				
Adjuvant group	34.6	14.4	60.8	0.038
Median PFS (months)				
Metastatic group	5.3	4.1	7.6	0.132

OS: overall survival; DFS: disease free survival; PFS: progression free survival

Median OS and DFS were 82.8 months (%95 CI NA) and 34.6 months (95 CI 27.2 - 41.9) in the patients receiving adjuvant treatment, respectively. The effect of NLR on OS and DFS were investigated and median OS could not be reached in low NLR group and median OS was found 40.2 months (%95 CI 28.6 - 51.9) in high NLR group ($p = 0.031$) (Table 3; Figure 2). Median DFS were 60.8 months (%95 CI 0.9 - 120.8) and 14.4 months (%95 CI 0.0 - 30.2) ($p = 0.038$) in low NLR and high NLR group, respectively.

Median OS and PFS of patients who have metastasis at the time of diagnosis were 11.9 months (%95 CI 9.1 - 14.7) and 5.3 months (%95 CI 3.4 - 7.2), respectively. The relationship between NLR and median OS / PFS was examined in metastatic patients. Median OS were 13.8 months (%95 CI 7.4 - 20.2) and 7.5 months (%95 CI 3.5 - 11.5) ($p = 0.033$) (Table 3; Figure 3) and median PFS were 7.6 months (%95 CI 3.5 - 11.5) and 4.1 months (%95 CI 3.5 - 11.5) in NLR low and high group, respectively. Although, median PFS was found to be longer in the patients with low NLR, this

difference was not statistically significant ($p=0.132$).

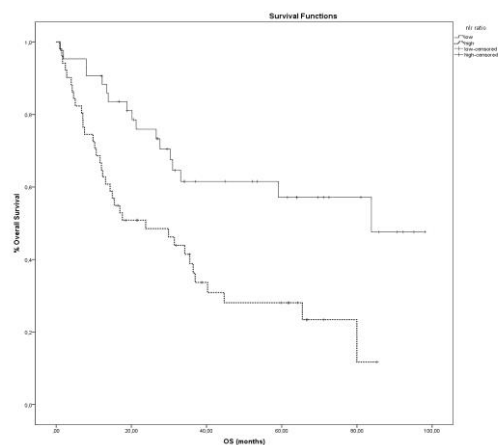


Figure 1. Overall survival curves of all patients stratified by NLR

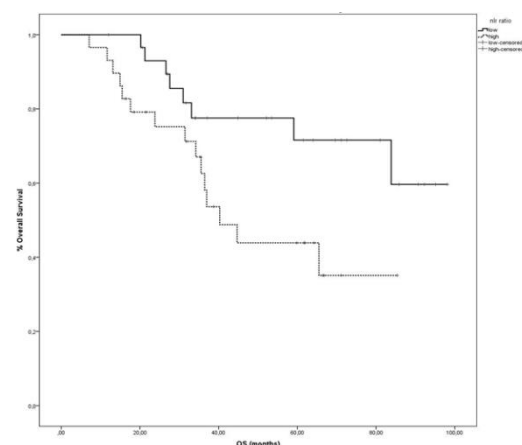


Figure 2. Overall survival curves of non-metastatic patients stratified by NLR

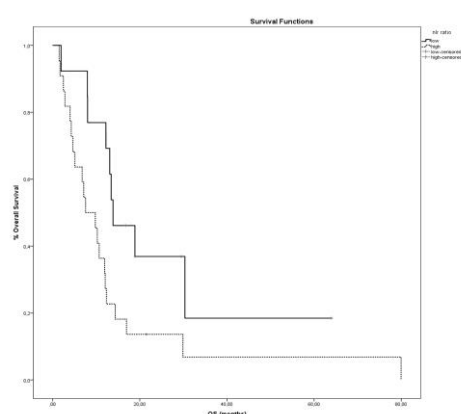


Figure 3. Overall survival curves of metastatic patients stratified by NLR

Discussion

In this study, we found that pretreatment high NLR was an effective worse prognostic factor both for OS and DFS in patients who received adjuvant therapy and for OS in metastatic patients with melanoma. Like Breslow thickness, nodal involvement and ulceration which have a major role on melanoma prognosis, our data have showed that NLR was an independent, statistically significant, prognostic factor for melanoma patients.

A recent study conducted by Fang et al. has shown C - reactive protein, which is a marker for inflammation, may be used as an indicator for melanoma progression (20). Similarly, high level of NLR has been demonstrated as a marker for inflammation. The main factors in the increase of NLR during inflammation are an increase in the neutrophil count and a relative decrease in lymphocyte count under inflammatory conditions.¹⁰ Neutrophils are main sources of growth factors, chemokines and proteases that stimulate angiogenesis, and these inflammatory cytokines may establish a tumor microenvironment and promote tumor development and progression (21,22). Furthermore, an elevated neutrophil count may lead to inhibition of natural killer cells and activated T cells so it may lead to immunosuppression (22-24).

Cancer development and progression is associated with dysregulation of molecular pathways in tumor cells, but it may also be affected by cross-talk with the immune response. Lymphocytes are the main cellular components of adaptive immune response against the tumor. The presence of T lymphocytes in a tumor is an indication of an immune response to the tumor (25). Donizy et al. has shown that patients with melanoma infiltrated by high lymphocytes have a better prognosis (26). An increase in lymphocytes in peripheral blood which take part in immune response naturally causes a decrease in NLR. From this point of view, low NLR levels may be considered an indirect indicator of the activation of the immune system.

Recently, one of the most important issues of oncologic researches has been the immune system and its relationship with cancer cells. Melanoma was one of the most important immune related malignancies, as spontaneous

regressions have been noted to occur occasionally due to infiltration of the tumor by lymphocytes, so it has become a target for immunotherapy (27). Until recently, treatments such as adoptive transfer of activated effector cells, non-specific immune modulatory agents such as interleukin 2, and immunization of patients through the use of vaccines have been applied in melanoma treatment. New molecules that target the immune system have been defined and put into use. Anti cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and monoclonal antibodies against programmed death 1 and its ligand, which block the immune checkpoint, has changed the treatment of melanoma (28).

Higher NLR baseline values have been found to be associated with shorter survival in patients with gastric, breast, renal cell, and non-small cell lung cancer.¹¹⁻¹⁹ Additionally, in the literature there are several studies that evaluated the prognostic role of NLR in melanoma patients (29-36). In a meta-analysis conducted by Ding et al. including a total of 12 studies showed that a high NLR was predictive of poor OS and PFS in patients with melanoma (35). Cananzi FC et al. has demonstrated that high NLR was associated with worse prognosis in operated melanoma patients in which NLR cut of value was 5 (29). In our study, the cut-off value was at 2.1 estimated by Roc curve. Previous studies were used a range of 2 - 5 in various cancers types for NLR values. Despite the different cut off values, similarly, baseline higher NLR values were found to be associated with shorter survival both in our study and also in other studies (29-36).

In presented study, higher NLR baseline values were found to be associated with poor clinical outcome in patients receiving adjuvant therapy and those with metastatic disease. In conclusion, despite being a retrospective analysis and its limited number of sample size our study clearly suggested that that baseline NLR values has a significant prognostic role, both for non-metastatic and metastatic melanoma patients. Further randomized trials with larger patient groups are essential to evaluate the prognostic role of NLR in every stage of patients with malignant melanoma.

References:

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9-29.

2. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res*. 2000;10:81-92.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199-206.
4. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. *Cancer*. 1983;52:126-30.
5. Strieter RM, Burdick MD, Mestas J, et al. Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis. *Eur J Cancer*. 2006;42:768-78.
6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860-67.
7. Marchioni M, Cindolo L, Autorino R, et al. High Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as Prognostic Factor in Patients Affected by Upper Tract Urothelial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:343-49.
8. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009;69:5383-91.
9. Mei Z, Shi L, Wang B, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancersurvivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:1-13.
10. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:218-30.
11. Dirican A, Kucukzeybek Y, Erten C, et al. Prognostic and predictive value of hematologic parameters in patients with metastatic renal cell carcinoma: second line sunitinib treatment following IFN-alpha. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:2101-05.
12. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108: 901-7.
13. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48:202-8.
14. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:217-24.
15. Mano R, Baniel J, Shoshany O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015;33:67.e1-7.
16. Lee DY, Hong SW, Chang YG, Lee WY, Lee B. Clinical significance of preoperative inflammatory parameters in gastric cancer patients. *J Gastric Cancer*. 2013;13:111-6.
17. Stotz M, Gerger A, Eisner F, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013;109:416-21.

18. Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;134:2403-13.
19. Kim HS, Choi HY, Lee M, et al. Systemic Inflammatory Response Markers and CA-125 Levels in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Two Center Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 2016;48:250-8.
20. Fang S, Wang Y, Sui D, et al. C-reactive protein as a marker of melanoma progression. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 1389-96.
21. Shamamian P, Schwartz JD, Pocock BJ, et al. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis. *J Cell Physiol*. 2001;189:197-206.
22. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003;6:283-7.
23. Shau HY, Golub SH. Inhibition of lymphokine-activated killer- and natural killer-mediated cytotoxicities by neutrophils. *J Immunol*. 1989;143:1066-72.
24. Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. *Chem Immunol Allergy*. 2003;83:182-203.
25. Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immun*. 2007;7:4.
26. Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, et al. Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res*. 2015;35:351-8.
27. Minowa T, Kato J, Hida T, et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in advanced melanoma treated with anti-programmed death-1 therapy. *J Dermatol* 2018;45:e250-e251.
28. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. Baseline neutrophil to lymphocyte ratio combined with serum lactate dehydrogenase level associated with outcome of nivolumab immunotherapy in a Japanese advanced melanoma population. *Br J Dermatol*. 2018;179:213-5.
29. Cananzi FC, Dalglish A, Mudan S. Surgical management of intraabdominal metastases from melanoma: role of the neutrophil to lymphocyte ratio as a potential prognostic factor. *World J Surg*. 2014;38:1542-50.
30. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Meneses-García A, Zepeda-Najar C. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. *Melanoma Res*. 2017;27:140-4.
31. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, et al. Elevated Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Readily Available Biomarker Associated with Death due to Disease in High Risk Nonmetastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1989-96.
32. Finon A, Zaragoza J, Maillard H, et al. A high neutrophil to lymphocyte ratio prior to BRAF inhibitor treatment is a predictor of poor progression-free survival in patients with metastatic melanoma. *Eur J Dermatol*. 2018;28:38-43.
33. Ma J, Kuzman J, Ray A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) as a predictor for recurrence in patients with stage III melanoma. *Sci Rep*. 2018;8:4044.
34. Zhan H, Ma JY, Jian QC. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;484:136-40.
35. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11446.
36. Kanatsios S, Melanoma Project M, Li Wai Suen CSN, Cebon JS, Gyorki DE. Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent predictor of outcome for patients undergoing definitive resection for stage IV melanoma. *J Surg Oncol*. 2018;118:915-921.

Acute Kidney Injury Frequency in Novel Coronavirus Pandemic and Infection Frequency in Maintenance Hemodialysis Patients

Yeni Koronavirüs Pandemisinde Akut Böbrek Hasarı Sıklığı ve Hemodiyaliz Hastalarında Enfeksiyon Sıklığı

Kadir Gökhan Atılğan¹, Ebru Gök Oguz¹, Fevzi Coşkun Sökmen², Fatma Ayerden Ebinç¹, Gülay Ulusal Okyay¹, Mehmet Deniz Aylı¹, İrfan Sencan³

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

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği Ankara/Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Ankara/Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2020.80947

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Türkiye, COVID-19'dan en fazla etkilenen iki kıta olan Avrupa ve Asya arasındaki köprüdür. Bu çalışma nefroloji bölümüne danışılan COVID-19 hastalarının prognozunu ve sonuçlarını paylaşmaktadır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 11 Mart 2020 ve 22 Nisan 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile yatırılan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi ve bunlardan hemodiyaliz (HD) alan ve akut böbrek hasarı (ABH) tanısı alan hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: COVID-19 ile tedavi edilen 352 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan nefroloji bölümüne başvuran 16 hastanın 8'ine daha önce HD tedavisi uygulanırken COVID-19 teşhisi konuldu. Diğer 8 hasta COVID-19 ile takip edilirken ABH tanısı aldı. Bunlardan 5 ABH hastası yoğun bakım ünitesine alındı ve hepsi takip döneminde entübe edildi. Ancak ABH tanısı alan beş hasta öldü. Yoğun bakıma ihtiyaç duymayan üç ABH tanılı hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma, ABH gelişen hastalarda COVID-19'un daha önce HD alan hastalara göre daha ölümlü olduğunu göstermektedir. Bunun COVID-19 ile ilişkili akut böbrek tutulumuna bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, COVID-19, hemodiyaliz, yeni koronavirüs

ABSTRACT

INTRODUCTION: Turkey is the bridge between Europe and Asia, which are the two continents that are affected by COVID-19 the most. This study shares the prognosis and results of COVID-19 patients, who have been consulted to the department of nephrology.

METHODS: The records of patients who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19 between 11 March 2020 and 22 April 2020 were evaluated retrospectively and of these, the patients with receiving hemodialysis (HD) and diagnosed with acute kidney injury (AKI) were involved in this study.

RESULTS: 352 patients who were treated with COVID-19 were included in this study. Of these, 8 of the 16 patients consulted to the nephrology department were diagnosed with COVID-19 while receiving HD treatment previously. The remaining 8 patients who were diagnosed with AKI while being followed-up for COVID-19. Of these, 5 patients with AKI were taken to intensive care unit and all of them were intubated in the follow-up period. But five patients diagnosed with AKI were died. Three patients with AKI who did not need intensive care were discharged.

DISCUSSION AND CONCLUSION: This study shows that COVID-19 was more mortal in patients who developed AKI compared to patients who previously received HD. We think that this may be due to acute renal involvement related to COVID-19.

Keywords: Acute kidney injury, COVID-19, hemodialysis, novel coronavirus

INTRODUCTION

World Health Organization (WHO) announced the novel coronavirus infection disease (COVID-19) pandemic in March 2020. Although SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2), the official name of the novel coronavirus defined by the WHO, is a part of the SARS-CoV and MERS-CoV (Middle east respiratory syndrome-Coronavirus) families that we are familiar with, the novel coronavirus displays unique clinical results, thanks to the mutations. The coronavirus displays itself with respiratory system infections and may lead to multi-organ involvement and death[1]. Concerns about the COVID-19 increase due to the absence of any known treatment or vaccine. Besides, comorbid diseases in patients with COVID-19 increase health problems.

Novel coronavirus infection requires a special treatment and action plan for nephrology patients, including dialysis, renal transplant, and chronic kidney disease (CKD) patients[2]. However, there is only a limited number of clinical studies on the frequency and the clinical course of COVID-19, its relation with acute kidney injury (AKI) and COVID-19 frequency in maintenance hemodialysis (HD) patients, who constitute an important share of nephrology patients[3-5]. Turkey is among the high-risk countries since the country lies between Europe and Asia, which are the two continents that are affected by COVID-19 the most. This study analyzes the frequency and results of kidney involvement for patients that applied to our hospital in Ankara, which is considered as pandemic hospital, with COVID-19. The study aims to identify the relationship between COVID-19 and AKI and the frequency and the course of COVID-19 in HD patients.

MATERIAL METHOD

The study was carried out between 11 March 2020 and 22 April 2020. During the period, 849 patients were examined for COVID-19. 352 patients, who were diagnosed with COVID-19 and hospitalized, were included to our study. 2019-nCoV Real Time PCR method was used for identification of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs. Chest X-ray and thoracic computed tomography were used for evaluation of lower respiratory tract. Patients with positive clinical findings and PCR tests were considered as COVID-19 and received medical treatment in line with the COVID-19 Guide, which was prepared by the Turkish Ministry of Health.

The study started by identifying the patients' intensive care need, prognosis and survive. We used the monitoring records of the patients that were diagnosed with COVID-19 to find out SARS-CoV-2 positivity via PCR method, intensive care need and the number of patients intubated and died. We recorded the baseline symptoms and findings, medical history and treatment, number of HD received, baseline therapy protocols, prognosis, routine serum biochemistry, hemogram, venous blood gas, NT-proBNP (Brain natriuretic peptide), creatine kinase, D-dimer, troponin-I (cTnI), procalcitonin, C reactive protein (CRP), ferritin and scanning test results for the patients, who were diagnosed either with COVID-19 during the period they received HD therapy due to end-stage renal disease (ESRD) or with AKI while receiving COVID-19 therapy. AKI was diagnosed using KDIGO-2012 guidelines[6]. The study was performed in accordance with Declaration of Helsinki. The study design was approved by local ethical committee (Approved date: 08.May.2020 and number: 87/04).

RESULTS

From the day that pandemic started until now, 849 patients were examined in our hospital for COVID-19. 352 patients that were hospitalized with COVID-19 diagnosis were recorded to the study. 2019-nCoV Real Time PCR Kit identified SARS-CoV-2 positivity in these 352 patients. 41 patients, who received COVID-19 therapy, were followed in intensive care unit (ICU), whereas 25 (7.1%) were intubated. 27 patients (7.67%) died during the process. 16 patients were diagnosed with either COVID-19 during the period they received HD therapy due to ESRD and or with AKI while receiving COVID-19 therapy. Median age of these 16 patients, who were referred to department of nephrology, was 61.5(35-81) years and 8 of them (50%) were male. Mean hospitalization period was 7.63 ± 3.70 days. The most common baseline symptoms were cough, dyspnea and fever, respectively (Table 1).

Table 1: General features of patients referred to nephrology

Number of patients (n)	16
Number of patients receiving maintenance HD (n)	8
Number of patients with AKI (n)	8
Age (years)	64.5(35-81)*
Men (n)	8
Number of patients who smoke	6
Recent travel or sick contact (n)	1
SYMPTOMS	
Cough (n)	11
Fever (n)	7
Dyspnea (n)	11
Nausea and vomiting (n)	2
Diarrhea (n)	1
Hypotension (n)	3

* Median (interquartile range)

HD: hemodialysis, AKI: Acute kidney injury

Eight patients (2.27%) were diagnosed with ESRD and received HD therapy. Median age of these patients was 58.5 (35-71) years, two (25%) were male and two patients had smoking history. Table 2 shows the characteristics of these patients. The analysis of comorbid diseases shows that eight (100%) had

hypertension (HT) and three (37.5%) had diabetes mellitus (DM). Patient #1 was an Iranian citizen, who had contact with a relative that recently came from Iran. Other patients did not have recent travel or sick contact. Patient #3 was a scheduled HD patient with renal transplant history, who was receiving lower dose immunosuppressive therapy after chronic allograft rejection. These patients, who received HD and did not have intensive care need, were monitored in COVID-19 isolation clinic. Mean hospitalization period was 8.50 ± 3.67 days. All HD patients that were diagnosed with COVID-19 were discharged after anti-viral therapy.

Table 2 :Demographics and baseline laboratory data of hemodialysis patients with COVID-19

Case/Age Sex	Comorbidity	Symptom/ findings	RAS/ OAD	Thoracic CT	WBC/Neu/ Lym/ NLR	CK/ LDH/ Ferr/ CRP	DD/ PRC/ cTnl/ BNP/ Fjen.	Treatment/ hospitalization period	Outcome
Patient #1 55 yo/F	HT, CVO, ESRD	Cough, fever, dyspnea	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	8.63/ 6.46/ 1.09/ 5.93	79/ 167/ 267.6/ 7.15		HCO-Oseltamivir- Meropenem- linezolid / 14days	Discharged
Patient #2 57 yo/F	HT, DM, FMF, ESRD	Cough	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	4.09/ 3.36/ 0.46/ 7.30	57/ 321/ 2001/ 22.09	-79.44/ -/-	HCO-Oseltamivir- Azithromycin / 7 days	Discharged
Patient #3 63 yo/F	HT, RTx, ESRD	Cough, fever, dyspnea, neutropenia	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	0.35/ 0.21/ 0.13/ 1.62	29/ 456/ 1310/ 137.6	1.06/ 0.09/ 0.09/ 549.3/ 436	HCO-Oseltamivir- Meropenem- linezolid / 14days	Discharged
Patient #4 60 yo/F	HT, DM, ESRD	Cough, fever, dyspnea	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	8.58/ 6.07/ 1.1/ 5.5	219/ 208/ 156/ 285	-/- 0.25/ 21316/-	HCO-Oseltamivir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7days	Discharged
Patient #5 51 yo/F	HT, ESRD	Cough, fever, nausea, vomiting	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	9.63/ 8.25/ 0.7/ 11.79	40/ 239/ 751/ 51	0.61/ 0.65/ 0.1/ 35000/ 544	HCO-Oseltamivir- Levofloxacin/ 7days	Discharged
Patient #6 71 yo/M	HT, CAD, COPD, ESRD	Fever, hypotension	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	15.3/ 12/ 1.78/ 6.76	86/ 188/ 1100/ 167	0.59/ 3.76/ 1.51/ 29066/ 686	HCO-Oseltamivir 3days, Meropenem- linezolid / 14days	Discharged
Patient #7 33 yo/M	HT, ESRD	Cough, dyspnea	+/-	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	9.63/ 7.66/ 1.12/ 6.84	249/ 317/ 357/ 205	0.74/ 1.32/ 0.1/ 35000/ 565	HCO-Favipiravir- Azithromycin- Meropenem- linezolid / 14days	Discharged
Patient #8 69 yo/F	HT, DM, CAD, CHF	Cough	+/+	Ground glass opacity, Pneumonia Pleural effusion	17.5/ 15.2/ 1.00/ 15.2	32/ 166/ 1563/ 344	1.06/ 4.81/ 1.43/ 32404/ 713	HCO-Oseltamivir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7days	Discharged

HT: Hypertension, CVO: Cerebrovascular disease, DM: Diabetes mellitus, FMF: Familial mediterranean fever, RTx: Renal transplantation, CAD: Coronary artery disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CHF: Congestive heart failure, ESRD: End stage renal disease, RAS: Renin-angiotensin system blockers, OAD: Oral anti-diabetic drugs, Cr: creatinine, Na: Sodium, K: Potassium, WBC: White blood cell, Neu: neutrophil, Lym: Lymphocyte, NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio, CK: Creatin kinase, LDH: Lactate dehydrogenase, Ferr: Ferritin, CRP: C reactive protein, DD: DDimer, PRC: procalcitonin, cTnl: Troponin-I, NTproBNP: NT pro-brain natriuretic peptide, Fjen: Fibrinogen, CT: Computed tomography, HCO: Hydroxychloroquine

The remaining 8 patients (2.27%) were diagnosed with AKI during the period they received COVID-19 therapy and were referred to the department of nephrology. Median age of these patients was 66 (37-81) years and 6 (75%) were male. Four of the six male patients had smoking history. Mean hospitalization period was 6.57 ± 4.04 days. Table 3 shows the number of HD session and the results of baseline kidney function test. Level of proteinuria was +1 for four patients and +3 for one patient, who had HT, DM and CKD comorbidity. Hematuria was evident in three patients and was at the levels of +3 and +4. The number of patients diagnosed with AKI at the ICU was five (12.2%) and the number of intubated patients diagnosed with AKI was five (20%). The number of patients diagnosed with AKI among the dead patients was five (18.5%). Table 3 also shows information on the patients' prognosis and survive. The analysis of the comorbid diseases shows that 6 patients (75%) had HT, 6 (75%) had DM, 4 (50%) had coronary artery disease, 3 (37.5%) had congestive heart failure, 3 (37.5%) had CKD, 1 (12.5%) had cerebrovascular accident, and 1 (12.5%) had liver cirrhosis. Five of the intubated patients with AKI died during their follow at the ICU. Median age of these patients was 64 (37-81) and mean

hospitalization period was 6.40 ± 4.93 days. Three patients were discharged. Hypertension, DM and CKD were the comorbid diseases of the discharged patients. Prisoner/patient (Patient #12) was discharged with the decision to receive three HD sessions per week. Temporary HD catheters of the two other patients were removed and they were discharged to be followed up at the outpatient clinic with their basal creatinine levels after 14 days of isolation. Cytokine levels dramatically increased for only the patient #16, who had no comorbid disease. Continuous renal replacement therapy (CRRT) was given to the patient, who received Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. Interleukin-6 inhibitor (Tocilizumab) was added to therapy. The patient died on the second hospitalization day (Table 3).

DISCUSSION

Hemodialysis patients are under high risk in terms of COVID-19 and its complications. These patients are inclined to infection due to the consequences of ESRD, including neutrophil, monocyte dysfunction, and deterioration in T-cell activations and humoral response [7]. They are mostly older and have two or more comorbid diseases. Repeating

Table 3 :Demographics and baseline laboratory data of COVID-19 patients referred to acute kidney injury

Case Age Sex	Comorbidity	Symptom findings	RAS OAD	Number of HD session	Urea/ Cr Na/ K	Thoracic CT	WBC/Neu/ Lym/ NLR	CK/ LDH/ Ferr/ CRP	DD/ PRC/ cTnI/ BNP/ Ejen.	Treatment/ hospitalization period	Outcome
Patient #9 66 yo/M	HT, DM, CAD, CHF, CKD	Cough, dyspnea	-/-	3	121.6/ 3.52/ 133/ 5.12	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	5.85/ 4.69/ 0.83/ 5.65	109/ 316/ 498/ 196	2.18/ 0.56/ 0.17/ 35000/-	HCO-Oseltamivir- Levofloxacin / 7days	Discharged
Patient #10 66 yo/M	HT, DM, CKD	Cough, fever, dyspnea	-/-	6	163.8/ 4.45/ 138/ 6.05	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	18.6/ 16.6/ 0.76/ 21.87	99/ 381/ 1067/ 446.7	-/-/ 2.37/ 35000/-	HCO-Oseltamivir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7days	Discharged
Patient #11 81 yo/F	HT, DM, CAD Alzheimer Disease	Dyspnea, hypotension	-/-	1	262/ 4.97/ 152/ 5.33	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	0.35/ 0.21/ 0.13/ 1.62	2272/ 456/ 1310/ 137.6	2.22/ 4.89/ 1.25/ 35000/ 713	Favipiravir- Meropenem- linezolid / 2days	Died Intubated
Patient #12 51 yo/M	HT, DM, CKD	Dyspnea	-/-	4	176/ 5.08/ 133/ 5.81	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	7.12/ 5.5/ 0.52/ 10.58	119/ 154/ 69.6/ 9.15	6.88/ 0.28/ 0.1/ 15545/ 362	HCO-Oseltamivir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7days	Discharged HD 3/7
Patient #13 60 yo/M	HT, DM, CAD, CHF,	Cough, dyspnea	+/-	1	26/ 0.90/ 138/ 5.74	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	18.0/ 8.8/ 6.97/ 1.26	101/ 242/ 123/ 3.64	2.08/ 0.08/ 4.95/ 662/ 542	HCO-Favipiravir- Levofloxacin - Meropenem- linezolid / 14days	Died Intubated
Patient #14 75 yo/F	HT, CVO, CAD, CHF	Dyspnea, hypotension, diarrhea	-/-	2	56/ 0.8/ 131/ 5.75	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	7.4/ 6.59/ 0.33/ 19.97	83/ 566/ 395/ 15.71	1.16/ 0.09/ 0.1/ 5049.6/ 533	Favipiravir- Levofloxacin - Meropenem- linezolid / 7days	Died Intubated
Patient #15 64 yo/M	DM, Liver cirrhosis	Dyspnea	-/+	4	188/ 2.37/ 126/ 3.03	Ground glass opacity Pneumonia	7.45/ 5.54/ 0.98/ 5.65	219/ 558/ 217/ 126.43	7.99/ 0.15/ 0.1/ 224.5/ 397	HCO-Favipiravir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7days	Died Intubated
Patient #16 37 yo/M	-	Cough, fever, dyspnea	-/-	1	43/ 1.1/ 139/ 4.32	Ground glass opacity Pneumonia	29.1/ 25.0/ 1.47/ 16.99	710/ 465/ 362/ 397.5	1.61/ 4.26/ 0.44/ 7718/ 737	HCO-Favipiravir- Meropenem- linezolid - Tosiluzumab/ 2days	Died Intubated

F: Female, M: Male, HT: Hypertension, CVO: Cerebrovascular disease, DM: Diabetes mellitus, CAD: Coronary artery disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CHF: Congestive heart failure, CKD: Chronic kidney disease, RAS: Renin-angiotensin system blockers, OAD: Oral anti-diabetic drugs, Cr: creatinine, Na: Sodium, K: Potassium, WBC: White blood cell, Neu: neutrophile, Lym: Lymphocyte, NLR: Neutrophile to lymphocyte ratio, CK: Creatin kinase, LDH: Lactate dehydrogenase, Ferr: Ferritin, CRP: C reactive protein, DD: D-Dimer, PRC: procalcitonin, cTnI: Troponin-I, NTproBNP: NT pro-brain natriuretic peptide, Ejen: Fibrinogen, CT: Computed tomography, HCO: Hydroxychloroquine

visits of HD patients to the HD center and close distance between the patients during the session are the other factors that increase the risk for COVID-19.

The percentage of HD patients among the patients that received COVID-19 therapy in our hospital was 2.27%. No study that has a large population of dialysis patients with COVID-19 has been published yet. Wang et al. presented their experiences with five HD patients, who developed COVID-19 pneumonia at a university hospital that had 201 HD patients [8]. Following the first COVID-19 incidence, the researchers used PCR for diagnosis of all patients and found that the prevalence of COVID-19 in the dialysis center was 2.5%. Fu et al. used Oseltamivir and Umifenovir for successful treatment of a 75-years old end stage kidney disease patient infected with novel coronavirus [9]. In our study, all HD patients with COVID-19 diagnosis were discharged after anti-viral therapy without ICU need.

Some of the studies note diarrhea as an atypical clinical sign in COVID-19 [8,10]. Most common symptoms in our study were cough,

dyspnea and fever, respectively (Table 1). Only one patient was hospitalized with the symptom of diarrhea. Hypotension, which was evident in four patients in our study, was another atypical symptom of COVID-19. First case, Patient #6 applied to our emergency service, stating that adequate ultrafiltration could not be performed at the dialysis center in the last week due to fever and hypotension. Blood pressure was normotensive in emergency room. X-ray taken at the emergency care unit showed no pleural or pericardial effusion. Ultrafiltration was not carried out during HD. We started inotropic infusion with the second HD session due to hypotension and sinus tachycardia. Acute coronary syndrome was eliminated due to EKG and clinical findings. There was no finding other than left ventricular hypertrophy in echocardiography and cardiac valve structure was normal. Inotropic infusion need decreased starting with the 10th day of therapy. Inotropic infusion was stopped on the 12th day of therapy and the patient was discharged after a two-day follow-up (Table 2). Since the patient responded to inotropic infusion, we did not plan further therapy (intraaortic balloon pump, intravenous immunoglobulin, prednisolone,

ECMO). Given the possibility of infection, we did not carry out angiography and endomyocardial biopsy intervention since they were not necessary. Myocarditis definition of the biopsy was undetermined. Second case, Patient #14 had clinical deterioration, decrease in oxygen saturation and hypotension on the fourth hospitalization date. creatine kinase, creatine kinase -mb, cTnI and NT-proBNP levels elevated to 2410 U/L, 215 U/L, 1.85 ng/ml, and 15000 ng/L, respectively. There was no symptoms of acute coronary syndrome other than the existing atrial fibrillation in EKG. The patient died on the third day of the start of inotrope infusion. Advanced intervention could not be made him due to the existing clinical deterioration and comorbidities. Third and fourth cases, Patient #11 and #16, who admitted to our hospital with hypotension, died on the second hospitalization day. Table 3 shows the results of both all three patients.

The clinical presentation of patients with acute myocarditis varies, ranging from a subclinical disease to a fulminant heart failure and cardiogenic shock. A post-mortem analysis on 20 patients with SARS found viral RNA of SARS-CoV in the heart tissue of seven (35%) patients[11]. SARS-CoV may result with myocardial inflammation and damage by leading to a decrease in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) expression. Besides, Alhogbani defined acute myocarditis related with MERS-CoV[12]. Case presentations on cardiac involvement in COVID-19 was published[13]. In addition to cardiac involvement direct from ACE2, cytokine release syndrome or myocardial cell apoptosis caused by hypoxia-induced excessive intracellular calcium may be the underlying mechanisms[14]. We believe that unexplained hypotension in HD patients during pandemic may also be considered as COVID-19-associated cardiac involvement (acute viral myocarditis or myocardial inflammation).

There are different results on the frequency of AKI in COVID-19 patients. There is a meaningful difference between the patients at the ICU with and without severe pulmonary involvement in terms of the frequency of AKI. The frequency of AKI for patients without serious diseases ranges between 0.5% and 15% whereas the range for the patients that had serious diseases is between 18% and 37.5%[15]. Among the patients that received COVID-19 therapy in our study, the frequency of AKI was 2.27% (8 patients), the number of patients with AKI that were followed-up at the ICU was 5/41 (12.2%), the number of intubated patients with AKI was 5/25 (20%) and the number of patients with AKI among the patients that died was 5/27 (18.5%).

We tried to find out whether the kidneys of patients with COVID-19 are primarily affected by the disease or by multiple organ dysfunction. Novel coronavirus binding to human ACE2 as a cell surface receptor. Although the disease primarily affects lower respiratory tract, it may be attached to other organs. High ACE2 expression was identified in type II alveolar cells, myocardial cells, kidney proximal tubule cells, ileum and esophagus epithelial cells and bladder urothelial cells. Due to this reason, these organs and tissues are the targets for SARS-CoV-2. In the kidneys, ACE2 is expressed in the apical brush borders of proximal tubules and the podocytes in less density. SARS-CoV-2 RNA was found in the urine of the patients with COVID-19[16]. Since we did not have the kit, we did not analyze SARS-CoV-2 in urine sedimentary. Postmortem analysis of Su et al. on 26 patients with COVID-19 in China found severe acute tubular injury, endothelial injury, occlusion of microvascular lumens, direct renal parenchymal infection, glomerular and vascular findings related with DM and HT. Electron microscopy observations identified novel coronavirus particles in the tubular epithelium and the podocytes[17]. The findings of these studies may lead us to suggest that COVID-19 may

cause AKI by direct renal damage. Prospective study of Cheng et al. on 701 COVID-19 patients found elevated serum creatinine, proteinuria and hematuria in 14.4%, 43.9% and 26.7% of the patients. Age, elevated baseline serum creatinine and blood urea, proteinuria, hematuria and AKI were independent risk factors for in-hospital death[15]. In our study, there was proteinuria in five patients and hematuria in three patients. 5 (20%) of the 25 patients that were followed-up at the ICU had received HD therapy due to AKI. 5 (18.5%) of the 27 (7.67%) patients that died had AKI.

The same study[15] found elevated leukocyte count, decreased lymphocyte and platelet count, severe coagulation disorders, and elevated D-dimer level in patients with elevated creatinine levels. Besides, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase and procalcitonin levels were higher for these patients. Analysis of the laboratory characteristics of the patients that need HD therapy due to AKI shows a striking increase in CRP (Patients #9,10,11,15 and 16) and ferritin (Patients #9, 10 and 11) levels compared to the acute phase reactants (Table 3). Significant leukocytosis was evident in patients #10, 13 and 16 and lymphopenia was rare in these patients. With the exception of two patients, baseline neutrophil and lymphocyte was high. Baseline cTnI (Patients #10, 11, 13 and 16), D-dimer (Patients #9, 11, 12,13 and 15), lactate dehydrogenase (Patients #9,10,11,14,15 and 16), procalcitonin (Patient #11, 16) and NT-proBNP (Patients #9,10,11, 12,14 and 16) was high. Table 3 shows the values.

We had one patient (Patient #16) that received CRRT. CRRT may be a better option for the treatment of COVID-19 infected AKI patients, who have poor hemodynamic status during dialysis or receive inotropic agent and mechanical ventilator support. Burgner et al. stated that CRRT in a patient on ECMO can be done by adding an in-line hemofilter into the ECMO circuit[18]. CRRT can be used for sepsis

treatment due to decreasing inflammatory response by using various filters. Although these membranes may be helpful in case of cytokine release syndrome that may occur during the course of the disease, the positive effects of these costly membranes for the COVID-19 patients has not been proven yet.

CONCLUSION

Given that all scheduled HD patients in our study were discharged without ICU need, we may suggest that they had a milder COVID-19 despite the fact that they are considered immunosuppressive. According to the results of our hospital, treatments can be provided in scheduled HD patients without complication in COVID-19. Hemodialysis patients with COVID-19 may have atypical symptoms other than diarrhea, such as hypotension. During the pandemic, we should also consider the possibility of myocardial inflammation related with COVID-19 in HD patients who develop hypotension. As a result, there is a relationship between AKI and morbidity and mortality in ICU patients diagnosed with COVID-19.

Çıkar Çatışması: Yok

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*. 2020;97(5):824-828.
3. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):737-741.
4. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005;67(2):698-705.
5. Li J, Xu G. Lessons from the Experience in Wuhan to Reduce Risk of COVID-19 Infection in Patients

- Undergoing Long-Term Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):717-719
6. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
 7. Ikizler TA. COVID-19 and Dialysis Units: What Do We Know Now and What Should We Do? *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):1-3.
 8. Wang R, Liao C, He H, et al. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):141-143.
 9. Fu D, Yang B, Xu J, Mao Z, Zhou C, Xue C. COVID-19 Infection in a Patient with End-Stage Kidney Disease. *Nephron.* 2020;144(5):245-247.
 10. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):337-342.
 11. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618-25.
 12. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78-80.
 13. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-1936.
 14. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-260.
 15. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838.
 16. Sun J, Zhu A, Li H, et al. Isolation of Infectious SARS-CoV-2 from Urine of a COVID-19 Patient. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):991-993.
 17. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-227.
 18. Burgner A, Ikizler TA, Dwyer JP. COVID-19 and the Inpatient Dialysis Unit: Managing Resources During Contingency Planning Pre-Crisis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):720-722.

Comparison of the Results of Glassbone and Tricalcium Phosphate Graft Used in Bone Tumors

Kemik Tümörlerinde Kullanılan Cam Greft ve Trikalsiyum Fosfat Greft Sonuçlarının Karşılaştırması

Mahmut Nedim Aytekin¹, Fahri Emre², Recep Öztürk³

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji, Ankara

²Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji, Ankara

³Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:22.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi:05.04.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.83723

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Tümörlerin neden olduğu kemik defektleri bazen kemiğin kendi dokusu ile iyileşmeyebilir. Bu gibi durumlarda, iyileşmeyi kolaylaştırmak veya başlatmak için kemik defektlerinin kemik grefti materyalleriyle doldurulması gerekebilir. Bu çalışmadaki amacımız iyi huylu kemik kistlerinde kullanan cam greft (CG)(GlassBone NORAKER) ve trikalsiyum fosfat greft (TKF) sonuçlarını klinik ve radyolojik olarak karşılaştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2013 -2015 yılları arasında iyi huylu kemik tümörleri (çoğu basit kemik kisti (BKK) ve anevrizmal kemik kisti (AKK)) nedeniyle küretaj, koterizasyon ve grefonaj yapılan 41 hastaya greft olarak CG ve TKF greft kullanıldı. Hastalar CG ve TKF greft ile tedavi edilenler olarak 2 gruba ayrıldı. Greft konsolidasyonu aylık çekilen röntgenlerle radyolojik olarak değerlendirildi. Hastaların klinik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Ortalama yaş 22,0 (14-32 yaş arası) olan 20 erkek ve 21 kadın (%51,2) mevcuttu. CG kullanılan hastalarda TKF kullanılan hastalara göre, 14.-16. Aylar arasında radyolojik olarak konsolidasyonun daha hızlı olduğunu gözlemlendi(p= 0.0001). **TARTIŞMA ve SONUÇ:** İyi huylu kemik tümörlerinin tedavisinde, cam greftlerin trikalsiyum fosfat greftlerine alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna vardık. Ayrıca cam greftlerle tedavi edilen hastaların radyolojik olarak daha hızlı füzyon gösterdiğini fark ettik.

Anahtar Kelimeler: Cam Greft, trikalsiyum fosfat, kemik tümörü,

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bone defects caused tumors sometimes may not heal with bone tissue. In such cases, bone defects may need to be filled with bone graft materials to facilitate or start healing. The purpose of our study is to compare results of glass graft(GG) (GlassBone NORAKER) and tricalcium phosphate (TCP) grafts that we use in benign bone cysts clinically and radiologically.

METHODS: 41 patients with benign bone tumors (mostly simple bone cysts (SBC) and aneurysmal bone cysts (ABC)) had been treated between either glass graft or tricalcium phosphate graft between 2013-2015. Patients were divided into two groups as those treated with GG and TCP grafts. Graft consolidation evaluated radiologically with x-rays monthly.

RESULTS: There were 20 men and 21 women (51.2%) with a mean age of 22.0 years (range 14-32 years). In patients using GG, compared to patients using TCP, radiological consolidation was observed faster between 14.-16. months (p = 0.0001).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We conclude that in the treatment of benign bone tumors glassbone can be used as an alternative to tricalcium phosphate grafts. We also noticed that patients treated with glassbone showed a faster rate of fusion radiologically.

Keywords: bioactive glass, tricalcium phosphate, bone tumor

GİRİŞ

Travma veya patolojik olayların neden olduğu kemik defektleri majör klinik ve sosyoekonomik problemlerdir.[1] Kemik greftleri ortopedik cerrahide kemik rejenerasyonunda kullanılan cerrahi prosedürlerdendir.[2] Dünyada her yıl 2 milyondan fazla kemik greftleme işlemi gerçekleştirilmektedir; ki bu kan transfüzyonundan sonra en sık doku transplantasyon işlemidir.[3]

Son 40 yıl boyunca rejeneratif tıp araştırmacıları kemik özelliklerine benzeyen ve rezorbe olmayan malzeme üretmeye odaklanmıştır.[4]

Otolog kemik greftleri kemik defektleri için altın standart olarak kullanılmaktadır. Yüksek osteojenik kapasitede olması,immünolojik reaksiyonlara neden olmaması, HIV ve HBV gibi virüs enfeksiyon taşımaya neden olmamasından dolayı tercih nedenidir. Ancak otogreftleringreft yetersizliği ve morbidite (kronik ağrı,yara yeri problemleri, kan kaybı, vb.) gibi komplikasyonları

mevcuttur . Allogreftlerde de bulaşıcı hastalıklar ve immünolojik red gibi komplikasyonlar mevcuttur.[5-7] Allogreft ve otoplastteki bu komplikasyonlar greft olarak biyomateryalleri ön plana çıkarmaktadır.

Piyasada pek çok farklı kemik grefti mevcuttur ve ortopedistler, seramikler, biyoaktif camlar, demineralize kemik matriksi,allogreft ve kemik morfogenetik proteinleri de dahil olmak üzere çeşitli greftler arasından seçim yapabilir.

Biyoseramikler son 40 yıldır klasik kemik grefti olarak kullanılmaktadır.[8] CG (Cam Greft) 'ler ve TKF (Trikalsiyum Fosfat) greftleri biyomühendislikte yaygın olarak kullanılan seramik bazlı greftlerdir. Ayrıca CG'ler osteokondüktif ve antibakterial özelliğe sahip greftlerdir.[9,10]

Biz bu çalışmada sık görülen benignkemik tümörü tedavisinde kullanılan CG ve TKF greftlerin klinik ve radyolojik sonuçlarını retrospektif analiz etmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Ocak 2013 ve Aralık 2015 yılları arasında CG veya TKF greftile tedavi edilen ve histopatolojik incelemede BKK, AKK ya da diğer iyi huylu kemik tümörü tanısı konulan hastalar retrospektif olarak analiz edildi.Çalışmada Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'neriayet edildi .Toplam bulunan 47 hastanın 41'i çalışmaya dahil edildi, 6 hastabir yıldan az takip süresi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların öyküsü, klinik muayene bulguları ve direk grafi ve MRI gibi radyolojik tetkikleri incelendi. Hastaların 21'i kadın 20'si erkekti. Hastalar küretaj ve koterizasyon sonrası CG veya TKF greft ile greftlenen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Toplam 22 hastada (%53,6) CG, 19 hastada TKF kullanıldı (tablo 1). Tümörün boyutu X ray veya MRI ile ölçüldü. Hastalar Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ameliyat edildi. Ameliyat öncesi klinik ve radyolojik olarak iyi huylu olduğuna emin olunan bu hastalarda tanıyı doğrulamak için ameliyatta alınan küretaj materyalleri histopatolojik incelemeye gönderildi. Histopatolojik olarak anevrizmalkemil kisti (AKK) (12 hasta) ,basit kemik kisti(BKK) (10 hasta) ve diğer iyi huylu kemik tümörü (19 hasta) olarak sınıflandırıldı. Ameliyatta korteksten dril ve osteotom yardımı

ile oval bir kapak kaldırıldı. Tümör küret yardımı ile dikkatlice çıkarıldıktan sonra kavite duvarınaküretaj, burr ve koter uygulandı.KaviteCG yada TKF greft ile dolduruldu. Doldurulan kavite tümöre ulaşmak için açılan korteks parçası ile kapatıldı. Hastanede kalma süresi ortalama 1.5 gündü (1 gün- 3 gün arası). Histopatolojik inceleme ve lokasyonla sınıflandırılan tümör tipleri tablo 1 de gösterilmiştir. Hastalar taburculuk sonrası 15. günde dikişlerini aldirmek için ve sonrasında aylık kontroller için polikliniğe çağrılıp klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerin gösterimi için ortanca (çeyreklikler arası genişlik), ortalama±standart sapma ve minimum; maksimum tanımlayıcı istatistikleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gösteriminde sayı (n) ve yüzde (%) verildi.

Çalışma gruplarında kategorik değişkenlerin farklılığının incelenmesinde Fisherexact test, Yates ki kare testlerinden, sayısal değişken değerlerinin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testinden yararlanıldı.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearmanrhokorelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlı ilişki belirlenmesi durumunda, korelasyon katsayısı 0.00 – 0.19 aralığında ise “ilişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki”, 0.20 – 0.39 aralığında ise “zayıf (düşük) ilişki”, 0.40 – 0.69 aralığında ise “orta düzeyde ilişki”, 0.70 – 0.89 aralığında ise “kuvvetli (yüksek) ilişki” ve 0.90 – 1.0 aralığında ise “çok kuvvetli ilişki” şeklinde yorumlandı.

İstatistiksel analizler ve grafikler için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada ortalama yaşı 22,0 (14-32 yaş arası) olan, 20 erkek ve 21 kadın (%51,2)

toplam 41 hasta mevcuttu. Hastaların ortalama takip süresi 44 ay (12- 86 ay arası) idi.

X ray ve MRI ile ölçülen tümör hacmi CG kullanılanlarda ortalama 20.7 cm³ (SD 17.7),TKF greft kullanılanlarda ortalama 19.5 cm³ (SD 20.2) idi.

3 hasta büyüyen rezidüel kistler 1 hasta da enfeksiyon nedeni ile 2.kez ameliyat edildi. Bu hastaların 2 si CG, 2 si TKF greft ile tedavi edilmişti. Enfekte olan hastada TKF greft kullanılmıştı. İkinci ameliyatlarında da yine aynı greftler kullanıldı.

Kaynama klinik olarak ağrının geçmesi ve radyolojik olarak X Ray ile değerlendirildi. 3. ayda yeniden ameliyat edilen hastalar dahil bütün hastalarda radyolojik kaynama görüldü. CG kullanılan hastalarda TKF kullanılan hastalara göre, 14.-16. Aylar arasında radyolojik olarak konsolidasyonun daha hızlı olduğunu gözlemlendi(p= 0.0001).

16. Ay sonunda CG kullanılan hastaların X Ray'ında ameliyat öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kavite görülmedi.(p:0.0003) TKF greft kullanılan hastalarda ise ameliyat öncesi görüntülerle karşılaştırıldığında 14. Ayda kavite hacmi azalmaya başladı ve 20. Ayda anlamlı bir farklılık gösterildi.(p:0.01) buraya kadar CG ve TKF greft kullanılan hastalar arasında anlamlı bir farklılık vardı.(p:0.01) Ancak 36. Ay dan sonra bu iki grup arasında bir farklılık görülmedi.(p:0.78)

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri

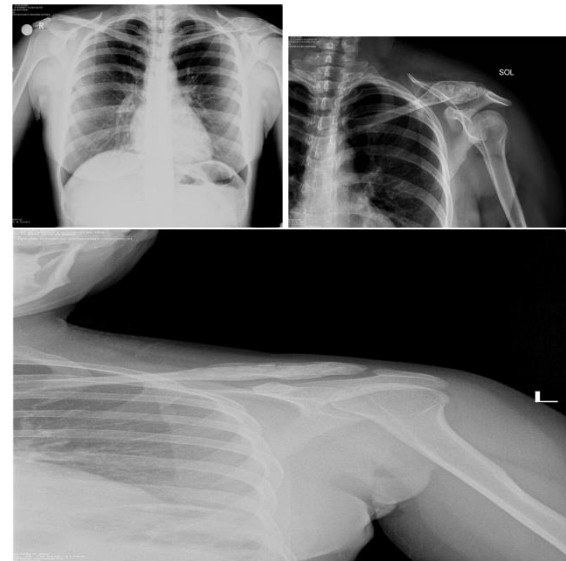
Veriler	Toplam N=41
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	20 (48,8)
Kadın	21 (51,2)
Yaş, yıl	
Ortalama	22,0
Ortanca (min-maks)	24 (14,0-32,0)
Yön , n(%)	
Sol	22 ((53,6))
Sağ	19 (46,4)
Kullanılan greft n(%)	
Cam Graft, BKK	6 (14,6)
TKF Graft, BKK	4 (9,7)
Cam Graft, AKK	6 (14,6)
TKF Graft, AKK	6 (14,6)
TKF İyi Huylu Kemik Tümörü	9 (21,9)
Cam Graft İyi Huylu Kemik Tümörü	10 (24,3)
Takip Süresi, aylar	

Ortalama	54,0
Ortanca (min-maks)	57 (12,0-126,0)

BKK:Basit kemik kisti, AKK:Anevrizmal kemik kisti
TKF:Trikalsiyon fosfat



Resim 1: 14 yaşında erkek hastada sağ humerus proksimal yerleşimli AKK a) humerus proksimalinden diafize uzanan lobüle kontürlü septalı kistik lezyon direk grafisi b) küretaj + allogreftleme (cam greft) sonrası post-operatif direk grafisi c) post-operatif 10. ay grafisi; greft füzyonu görülmekte



Resim 2: 40 yaşında kadın hastada sol klavikula yerleşimli AKK. A) direk grafide distal

klavikulada diafize uzanan septalı kistik lezyon direk grafisi b) küretaj + allogreftleme (trikalsiyum fosfat) sonrası post-operatif direk grafisi c) post-operatif 4. ay grafisi

TARTIŞMA

Ülkemiz verileri incelendiğinde basit kemik kisti osteokondrom ve enkondromdan sonra en sık görülen 3. benign kemik tümörüdür(%14) ve anevrizmal kemik kisti (%9) sık görülen benign kemik tümörlerinden biridir(11).

İyi huylu kemik tümörleri genellikle defektin kürete edilmesi ve oluşan defektin doldurulması ile tedavi edilir. Defektler için günümüzde kemik çimentosu, sentetik kemik grefti, allogreft kemik ve otogreft kemik kullanılmaktadır. Kemik çimentosu, kemik stoğunu korumamaktadır. Ayrıca sertleşmiş çimento, kemikle aynı biyomekanik özelliklere sahip değildir (12). Allogreftlerin bulaşıcı hastalık, derin enfeksiyon venonunion riskleri mevcuttur.[13] Otolog kemik greftleri kemik defektleri için altın standart olarak kullanılmaktadır. Yüksek osteojenik kapasitede olması, immünolojik reaksiyonlara neden olmaması, HIV ve HBV gibi virüs enfeksiyon taşımaya neden olmamasından dolayı tercih nedenidir. Ancak otogreftleringreft yetersizliği ve morbidite (kronik ağrı,yara yeri problemleri, kan kaybı gibi) gibi komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlardan dolayı sentetik greftlere yönelinmiştir.

Sentetik greftlerin kullanımı ile bulaşıcı hastalık riski ortadan kalkar, ayrıca sentetik greftlerin kullanımı, donör saha morbiditesine neden olmamaktadır. Diğer avantajları ise sınırsız miktarda elde edilebilmeleri ve erken fonksiyonel rehabilitasyona izin verebilecek yeterli mekanik destek sağlayabilmeleridir. Sentetik greftlerin biyouyumlu olduğu ve büyük boyuttaki kemik defektlerinin rekonsriksiyonu amaçlı kullanıldığı da bilinmektedir.[14] İdeal kemik greftinden, otolog kemik greftinde olduğu gibi osteokondüktif ve osteoindüktif özellik göstermesi beklenilir. Aynı zamanda sentetik greftler, viral veya bakteriyel kontaminasyon riski olmadan kolayca temin edilebilirler. Bu greftler uygulaması kolay, uygun maliyetli olmalıdırlar ve immünojenik olmamalıdırlar.[15] CG ler osteokondüktif özelliklerinin yanında TKF greftten daha fazla

osteostimülatif özelliğe sahiptirler.[16] CG ler ayrıca anjiogenezi aktive eden ve antibakterial özelliğe sahiptirler.[17]

Bu çalışmadaki amacımız iyi huylu kemik tümörleri defektinde TKFgreft ve CG kullandığımız hastaların greftin kemiğe konsolidasyon süresini radyolojik olarak karşılaştırmaktır.

Ewaniev ve arkadaşları 2007-2012 yılları arasında opere ettikleri 24 benign kemik tümörü olan hastayı retrospektif olarak incelediler. İntralezyonel küretaj sonrası oluşan kemik defektleri, “Pro-Dense (Calcium Sulfate–Calcium Phosphate Synthetic Bone Graft Composite)” ile rekonstrakte ettiler. Prodense ile tam radyolojik rezorbsiyonun ve yeni kemik oluşumunun tipik olarak ameliyat sonrası 5. ayda görüldüğünü saptadılar(18).

Saikia ve ark. TKF greftveya HA (hidroksiapatit) ile rekonstrakte edilen 24 hastayı incelemişler. 24 hastanın 20’sinde HA, 4’ünde beta TCP kullanılmış, kaynama süresi ortalama 9 ay (6- 18 ay) olarak saptamışlar (19).

Linfors ve ark. İyi huylu kemik tümörlerinde CG ve otogreft kullandıkları 25 hastanın sonuçlarını karşılaştırmışlar. CG kullandıkları hastalarda kaynama 12 ay da başladığını ve 24 ayda preoperatif duruma göre anlamlı farklılık olduğunu görmüşler. Otogreft kullanılan hastalarda ise 12 ayda konsolidasyonun olduğunu ve kemikboşluğun olmadığı görülmüş.[20]

Ülkemiz çalışmaları incelendiğinde, Çelebi ve ark. Kansellöz greft ve sentetik grefti karşılaştırdıkları çalışmalarında, sentetik greftte ortalama 149 gün, kansellözgreftte 103 gün kaynama süresi elde ettiler. Ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı[7]. Ülkemizde birçok çalışmada greft kullanımı sonuçları bildirilmektedir [21].

Bizim yaptığımız çalışmada greftin konsolidasyon süresi 36. Aya kadar CG kullanılan hastalarda istatistiksel olarak daha hızlıydı. Ancak 36. Aydan sonra klinik ve radyolojik bir fark olmadığını gördük. CG in anjiogenezi aktive ettiğinden dolayı greft konsolidasyonunun daha erken olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışma retrospektif analizdi ve hasta sayısı nispeten azdı. Bununla beraber, bu greftlerin daha iyi anlaşılması için uzun süreli takiplerle ileriye dönük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak iyi huylu kemik tümörü tedavisinde, cam greftlerin trikalsiyum fosfat greftlerine alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca cam greftlerle tedavi edilen hastalarda radyolojik olarak daha hızlı füzyon görülür.

Yazarlar arasında hiçbir çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

- 1-Bottagisio M, Lovati AB, Lopa S, Moretti M. Osteogenic Differentiation of Human and Ovine Bone Marrow Stromal Cells in response to β -Glycerophosphate and Monosodium Phosphate. *Cell Reprogram*. 2015;17(4):235-42. doi: 10.1089/cell.2014.0105.
- 2-Dimitriou R, Jones E, Mc Gonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med*. 2011;31;9:66. doi: 10.1186/1741-7015-9-66.
- 3-Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(10):2445-61. doi: 10.1007/s10856-014-5240-2.
- 4- Hench LL, Jones JR. Bioactive Glasses: Frontiers and Challenges. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;30(3):194. doi: 10.3389/fbioe.2015.00194.
- 5-Betz RR. Limitations of autograft and allograft: New synthetic solutions. *Orthopaedics*. 2002;25(5 Suppl):561-570.
- 6-Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E, Giannoudis P. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005 Nov;36 Suppl 3:S20-7. Doi: 10.1016/j.injury.2005.07.029
- 7- Çelebi F, Kekeç AF, Öztürk R. A comparative study of artificial bone graft versus allograft in the reconstruction of defects after benign tumor curettage. *Acta Oncol Tur*. 2018; 51(2): 151-58. Doi: 10.5505/aot.2018.26056
- 8- Laurencin, C. Bone graft substitutes; ASTM International: West Conshohocken, PA, 2003; p 260.
- 9-Hench LL. Bioceramics: From concept to clinics. *J Am Ceram Soc* 1991;74:1487-510.
- 10-Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone healing. *J Biomed Mater Res* 1997;35:9-17.
- 11- Öztürk R, Arıkan ŞM, Bulut EK, et al. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors operated in a tertiary care center. *Acta Orthop Traumatol Turc*

- 2019;53:189-94. doi: 10.1016/j.aott.2019.03.008.
- 12-Campanacci M, Capanna R, Fabbri N, Bettelli G. Curettage of giant cell tumor of bone. Reconstruction with subchondral grafts and cement. *Chir Organi Mov*. 1990; 75(1 suppl):212-3.
- 13-Temple HT, Malinin TI. Microparticulate cortical allograft: an alternative to autograft in the treatment of osseous defects. *Open Orthop J*. 2008;2:91-6 doi: 10.2174/1874325000802010091.
- 14-Huang Y, Jin X, Zhang X, Sun H, Tu J, Tang T, Chang J, Dai K. In vitro and in vivo evaluation of akermanite bioceramics for bone regeneration. *Biomaterials*. 2009;30:5041-8. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.05.077
- 15-Hench LL. An introduction to bioceramics. Imperial College Press, 2003; London p.620. doi: 10.1142/p884
- 16-Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, Iwaki H, Hench LL, Wilson J, Tsuji E, Sugihara T. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 334:316-25.
- 17-Hench LL. Bioceramics: From concept to clinics. *J Am Ceram Soc* 1991;74:1487-510.
- 18-Evaniew N, Tan V, Parasu N, Jurriaans E, Finlay K, Dehesi B, Ghert M. Use of a Calcium Sulfate-Calcium Phosphate Synthetic Bone Graft Composite in the Surgical Management of Primary Bone Tumors. *Orthopaedics* 2013;36(2):216-22. doi: 10.3928/01477447-20130122-25.
- 19-Saikia KC, Bhattacharya TD, Bhuyan SK, Talukdar DJ, Saikia SP, Jitesh P. Calcium phosphate ceramics as bone graft substitutes in filling bone tumor defects. *Indian J Orthop*. 2008; 42(2):169-72. doi: 10.4103/0019-5413.39588.
- 20-Lindfors NC, Heikkilä JT, Koski I, Mattila K, Aho AJ. Bioactive glass and autogenous bone as bone graft substitutes in benign bone tumors. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2008; 90B(1):131-6. doi:10.1002/jbm.b.31263
- 21- Öztürk R, C Ulucaköy, İB Atalay, A Yapar, Y Karakoç. Management and retrospective analysis of pelvic ramus tumors and tumor-like lesions: Evaluation with 31 cases *Jt Dis Relat Surg* 31

Early Functional and Radiological Results of Mau Osteotomy for Moderate-Severe Hallux Valgus Deformity

Orta-Ciddi Halluks Valgus Deformitelerinde Mau Osteotomisinin Erken Dönem Fonksiyonel Ve Radyolojik Sonuçları

Yenel Gürkan Bilgetekin, Sinan Yüksel, Kursat Resat Demir, Orhan Kunu, Halis Atıl Atilla, Önder Ersan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2020.90692

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada orta-ciddi derecede halluks valgus deformitesinde Mau Osteotomisinin erken dönem fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Temmuz 2016 – Ocak 2019 tarihleri arasında halluks valgus deformitesi tanısı ile Mau Osteotomisi uygulanan 16 hasta geriye dönük olarak gözden geçirildi. Hastalarımızın ameliyat öncesi ve son takiplerinde klinik bulguları; AOFAS (Amerikan Ortopedi Derneği Ayak-Ayak Bileği Skoru) ve VAS (Visual Analog Skala) ile değerlendirildi. Radyolojik bulgular için her 2 ayak basarak ön-arka ve yan grafi ile HVA (Halluks valgus açısı), İMA (İntermetatarsal açı) ölçüldü.

BULGULAR: Hastaların 9'u kadın (%56) 7'si erkek (%44) olup, ortalama yaş 43,7 idi. Hastaların takip süresi ortalama 18 ay (dağılım: 6-27 ay) idi. Ameliyat sonrası klinik olarak AOFAS ve VAS skorları ameliyat öncesine göre anlamlı olarak düzelmisti ($p<0.05$). Ameliyat öncesi radyolojik olarak, HVA 43.75 ± 7.58 , İMA 16.00 ± 2.82 iken; son takipte HVA 22.13 ± 6.63 , İMA 7.44 ± 3.38 olarak düzelmisti ($p<0.05$). Hastaların %81'inde mükemmel ve iyi sonuç tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak hastalarımızın %81'inde mükemmel ve iyi sonuç alındı. Halluks valgus deformitesinde Mau Osteotomisi erken dönemde klinik ve radyolojik sonuçlarımıza dayanarak etkin ve güvenilir bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Halluks valgus, Mau osteotomisi, halluks valgus açısı, intermetatarsal açı, AOFAS

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the present study was to evaluate the early functional and radiological results of Mau osteotomy in the treatment of moderate -severe hallux valgus deformity.

METHODS: A retrospective evaluation was made of 16 patients undergoing Mau osteotomy for treatment of hallux valgus deformity between July 2016 and January 2019. Clinical findings of patients were evaluated in preoperative and the last follow-up visits using the American Orthopaedic Association Foot and Ankle Score (AOFAS) and Visual Analog Scale (VAS). Radiological findings were measured with hallux valgus angle (HVA) and the intermetatarsal angle (IMA) on anteroposterior and lateral standing radiographs of both feet.

RESULTS: 9 (56%) patients were female and 7 (44%) male with a mean age of 43.7 years. The mean follow-up period was 18 months (range, 6-27 months). A statistically significant improvement was determined in AOFAS and VAS postoperatively compared to the preoperative values ($p<0.05$). Radiologically, the HVA improved from 43.75 ± 7.58 preoperatively to 22.13 ± 6.63 at the final follow-up examination, and the IMA from 16.00 ± 2.82 to 7.44 ± 3.38 ($p<0.05$). Excellent and good results were obtained in 81% of the patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In conclusion, Mau osteotomy can be considered an effective and reliable method in the treatment of hallux valgus deformity, based on the excellent and good clinical and radiological results obtained in 81% of the current study patients.

Keywords: Hallux valgus, Mau osteotomy, hallux valgus angle, intermetatarsal angle, AOFAS

INTRODUCTION

Hallux valgus (HV) is a clinical condition that affects females in particular and when there are clinical symptoms, severely diminishes quality of life. HV is a common deformity affecting 48% of the adult population (1,2). As HV deformity is a lateral deviation of the first metatarsophalangeal (MTP) joint, it involves deviation of the first row in several planes. There may also be accompanying deformities such as progressive subluxation of the first MTP joint, metatarsus primus varus, sesamoid subluxation, bunion formation on the metatarsal head and widening of the forefoot (3,4).

For the diagnosis and evaluation of the severity of the disease, the intermetatarsal angle (IMA), distal metatarsal joint angle (DMJA) and hallux valgus angle (HVA) are measured on the standing anterior-posterior (AP) and lateral radiographs. The upper limits are accepted as HVA 15°, IMA 9° and DMJA 10°. According to these angles and the degree of sesamoid subluxation, the deformity can be classified as mild ($HVA \leq 19^\circ$; $IMA \leq 13^\circ$), moderate ($HVA = 20^\circ - 40^\circ$; $IMA = 14^\circ - 20^\circ$) or severe ($HVA > 40^\circ$; $IMA > 20^\circ$) (5). When the IMA is $> 15^\circ$, proximal osteotomy may be necessary. In literature, Scarf or Z osteotomy, Ludloff and Mau osteotomies have been reported to have been carried out for this purpose (6).

In addition to conservative treatments which can provide relief for patients, surgical correction is the most effective treatment in cases in which pain severely restricts quality of life. A large number of surgical techniques have been used in first metatarsal osteotomy, depending on the severity of the deformity, and have been described in literature (2,7–12). The Ludloff osteotomy is a mid-shaft osteotomy oriented from the dorsal-proximal to the plantar-distal. In 1926, Mau described an oblique osteotomy in the sagittal plane from the plantar-proximal extending to the distal-dorsal.

The Mau osteotomy has been reported to be reliable, providing strong correction in patients with moderate and severe hallux valgus deformity (13).

The aim of this study was to retrospectively evaluate the early functional and radiological results of patients applied with Mau osteotomy for hallux valgus deformity, the treatment of which remains variable and controversial.

MATERIAL METHOD

Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee. A retrospective evaluation was made of 16 patients undergoing Mau osteotomy between July 2016 and January 2019 for a diagnosis of moderate severity hallux valgus deformity. Hospital records were investigated and patients that meet the inclusion criteria were enrolled in the study. The pre-operative and follow up radiographies were obtained from the picture archiving and communication systems (PACS) of the institute (®Extreme PACS & RIS system; Ankara, Turkey).

The patients applied undergoing osteotomy were evaluated by comparisons of the clinical and radiological results. Inclusion criteria were patients aged 20 to 69, with moderate to severe HV deformity (determined on x-rays; $IMA > 12$ degrees), cooperative, and have the consent for operation and having pain that affecting daily activities, compatible with post-operative rehabilitation program. We excluded the patients that lost to follow up, had prior surgery for HV deformity, patients with body mass index over 25 kg/m² and if they had a major complication related to anesthesia. The age, gender, and affected side were recorded. The degree of postoperative correction in HVA and IMA were recorded together with the functional results according to the Visual Analog Scale (VAS) and American

Orthopaedic Association Foot and Ankle Score (AOFAS), and complications such as infection, non-union or malalignment. The pre- and postoperative evaluation (angle measurements and clinical evaluation) was performed by an author who was not a member of surgical team and we used patients charts and hospital records to reveal functional outcomes.

All surgeries were performed by the same surgical team and before starting the surgical procedure, 1gr cefazolin sodium was administered intravenously. The surgery was performed using a pneumatic tourniquet with the patient in the supine position. Entry was made with a dorsomedial incision 3cm in length at the proximal of the first metatarsal. After identification of the tarsometatarsal joint, the bunion was excised then an oblique osteotomy was carried out 1cm distal of the joint, medially from the plantar-proximal towards the dorsal-distal. Turning the distal fragment 9°, a new level was achieved by obtaining a smaller IMA. Fixation was provided by placing 2 K-wires plantar-dorsal vertical to the osteotomy, and 2 cannulated lag screws of 2.7mm or 3.0 mm. After completion of the bone procedures, capsulography and soft tissue procedures were completed. All patients were discharged the day after surgery with a blow-knee-splint and advised not to bear weight. Patients were evaluated 6 weeks after surgery and allowed to bear weight if the union of the osteotomy site is observed. All patients were prescribed for non-steroidal anti-inflammatory drugs after discharge.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using IBM SPSS vn.25.0 software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA). Preoperative and postoperative HVA, IMA, AOFAS, and VAS values were expressed with mean±standard deviation (SD) values. In the comparison of the preoperative and

postoperative values, the Wilcoxon Signed Rank test was used. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The study included 16 adult patients undergoing Mau osteotomy between July 2016 and January 2019 for a diagnosis of HV deformity. The patients comprised 9 (56%) females and 7 (44%) males with a mean age of 47.3 ± 18.1 years (median, 51.5 years; range, 21-69 years). The mean follow-up period was



Figure 1. Preoperative and postoperative final radiographs of a right foot applied with Mau osteotomy.

18 months (range, 6-27 months). The HV deformity was at right side in 8 cases and left side in 8 cases. The radiological measurements were determined to be $HVA 43.75 \pm 7.58$ preoperatively and 22.13 ± 6.63 at the final follow-up examination, and IMA was 16.00 ± 2.82 preoperatively and 7.44 ± 3.38 at the final follow-up examination ($p < 0.05$) (Figure 1). VAS was determined to be 8.63 ± 1.14 preoperatively and 1.25 ± 0.85 at the final follow-up examination and AOFAS was 33.69 ± 14.37 and 84.38 ± 6.67 , respectively ($p < 0.05$, $p < 0.05$) (Table 1).

In 2 patients with hammer deformity of

surgical techniques used in moderate and severe

Table 1. Preoperative and postoperative HVA, IMA, AOFAS, and VAS values of the patients

	Preoperative Mean $\pm$ SD Median (minimum- maximum)	Postoperative Mean $\pm$ SD Median (minimum- maximum)	p*
HVA	43.75 $\pm$ 7.58 43 (30-59)	22.13 $\pm$ 6.63 20.5 (13-33)	<0.0001
IMA	16.00 $\pm$ 2.82 16 (12-23)	7.44 $\pm$ 3.38 7.5 (3-14)	<0.0001
VAS	8.63 $\pm$ 1.14 8.5 (7-10)	1.25 $\pm$ 0.85 1 (0-3)	<0.0001
AOFAS	33.69 $\pm$ 14.3 31 (13-55)	84.38 $\pm$ 6.67 87 (70-90)	<0.0001

*Wilcoxon Signed Rank test

the 2nd toe in addition to HV deformity, toe arthrodesis with K-wire was conducted in the same session. In 1 of these patients, plate-screw revision was made because of loss of reduction and fixation related to inappropriate weight-bearing during the follow-up period.

DISCUSSION

Hallux valgus deformity is a widespread deformity affecting approximately 48% of the adult population and is one of the most frequently occurring complaints of patients presenting to orthopaedic polyclinics (1,2). It is one of the most important differential diagnoses in patients presenting with foot pain (14, 15).

Of the many treatment methods described for HV deformity, metatarsal osteotomy performed with the appropriate technique for appropriate indications is a method with pleasing results, which improves the quality of life of patients. Proximal Chevron and Ludloff osteotomies are amongst these methods (2,13,14). The Mau osteotomy has been reported to be more successful than these osteotomies with respect to stability (1,15). The aim of this study was to evaluate the efficacy of the Mau osteotomy as one of the

HV deformities.

There are few studies in literature that have compared the amount of correction in Mau osteotomy with that of other proximal metatarsal osteotomies (2,13,15). In a study by Tanujan et al. (2), the HVA and IMA were reported to be 39 ° (range, 22-58) and 15 ° (range, 13-21) respectively, preoperatively, and 15 ° (range, -2-36) and 9 ° (range, 0-14) postoperatively. Glover et al. (13) reported that the preoperative mean HVA and IMA values of 31.3° and 16.6° respectively, improved to 13.00° $\pm$ 7.15° and 9.80° $\pm$ 2.43° respectively, postoperatively. In the current study, the radiological values were determined to be HVA 43.75 $\pm$ 7.58 preoperatively and 22.13 $\pm$ 6.63 at the final follow-up examination, and IMA 16.00 $\pm$ 2.82 preoperatively and 7.44 $\pm$ 3.38 at the final follow-up examination (p<0.05).

In the study of Tanujan et al (2), the mean AOFAS was reported to be 47 (range, 34-62) preoperatively and 93 (range, 69-100) postoperatively. In a study by Arcuri et al (16), the preoperative AOFAS was mean 25.5 $\pm$ 16.7 and this increased to 95.4 $\pm$ 5.7 postoperatively. In the current study, the preoperative AOFAS of

33.69 ± 14.37 increased to 84.38 ± 6.67 at the final follow-up examination (p<0.05).

In the study of Glover et al(13), complications were recorded as deformity recurrence in 3 patients, open non-union in 1, dorsal cortical non-union in 8, insufficient correction in 5, and fracture in 1. In the current study, fracture was determined in 1 patient, for which revision surgery was performed with plate and screws.

The main limitation of our study was the lack of a control group and the retrospective manner. But considering the major differences between pre-operative and post-operative findings of patients undergoing Mau osteotomy, it is proper to conclude the radiological and functional outcomes of this surgical method.

Future studies should try to reveal the advantages or disadvantages of Mau osteotomy with a prospective design and control groups.

Conclusion

In conclusion, the results of this study demonstrated that excellent and good results were obtained in 81% of the patients. Therefore, on the basis of these early clinical and radiological results, Mau osteotomy can be considered an effective and reliable method in the treatment of hallux valgus deformity.

Conflict of Interests Authors state no conflict of interests

Funding No funding available for this study

REFERENCES

1. Neese DJ, Zelent ME. The Modified Mau-Reverdin Double Osteotomy for Correction of Hallux Valgus: A Retrospective Study. *JFoot Ankle Surg.* 2009;48(1):22–29.
2. Thangarajah T, Ahmed U, Malik S, et al. The early functional outcome of mau osteotomy for the correction of moderate-severe hallux valgus. *Orthop Rev.* 2013;5(4):e37.
3. Okuda R, Kinoshita M, Morikawa J, et al. Distal soft tissue procedure and proximal metatarsal osteotomy in hallux valgus. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(379):209–17.
4. Doğan A, Üzümcügil O, Akman YE. Halluks Valgus. *TOTBİD.* 2007;(2):88–94.
5. Robinson AHN, Limbers JP. Modern concepts in the treatment of hallux valgus. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(8):1038–45.
6. Bar-David T, Greenberg PM. Retrospective analysis of the Mau osteotomy and effect of a fibular sesamoidectomy. *JFoot Ankle Surg.* 1998;37(3):212–16.
7. Cedell CA, Aström M. Proximal metatarsal osteotomy in hallux valgus. *Acta Orthop.* 1982;53(6):1013–18.
8. Young KW, Lee HS, Park SC. Modified Proximal Scarf Osteotomy for Hallux Valgus. *ClinicOrthop Surg.* 2018;10(4):479–83.
9. Limbird TJ, DaSilva RM, Green NE. Osteotomy of the first metatarsal base for metatarsus primus varus. *Foot Ankle.* 1989;9(4):158–62.
10. Mann RA, Rudicel S, Graves SC. Repair of hallux valgus with a distal soft-tissue procedure and proximal metatarsal osteotomy. A long-term follow-up. *Journal Bone Joint Surg Am.* 1992;74(1):124–29.
11. Wanivenhaus AH, Feldner-Busztin H. Basal osteotomy of the first metatarsal for the correction of metatarsus primus varus associated with hallux valgus. *Foot Ankle.* 1988;8(6):337–43.
12. Akkaya M. Clinical Outcomes of Proximal Opening-Wedge Osteotomy and Distal Chevron Osteotomy in the Treatment of Moderate Hallux Valgus Deformity. *JMSCR.* 2019;7(2):753–60.
13. Glover JP, Hyer CF, Berlet GC, et al. Early Results of the Mau Osteotomy for Correction of Moderate to Severe Hallux Valgus: A Review of 24 Cases. *J Foot Ankle Surg.* 2008;47(3):237–42.
14. Eken F, Özcan Ç, Kurtulmus T, et al. Scarf osteotomisi ileri seviye halluks valguslarda Turan ve Distal chevron osteotomileri kadar etkili midir? *Acta Medica Alanya.* 2019;3(2):140–45.
15. Acevedo JI, Sammarco VJ, Boucher HR, et al. Mechanical comparison of cyclic loading in five different first metatarsal shaft osteotomies. *Foot Ankle Int.* 2002;23(8):711–16.
16. Arcuri N, Bar-David T, Pollack S. The Mau-Reverdin Osteotomy: A Short-Term Retrospective Analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(4):794–98.

Analysis Of Clinical And Demographic Characteristics For The Differential Diagnosis Of Pseudothrombocytopenia

Psödotrombositopeni Ayırıcı Tanısı İçin Klinik Ve Demografik Özelliklerin Analizi

Abdulkerim Yıldız, Murat Albayrak, Osman Şahin, Hacer Berna Afacan Öztürk, Senem Maral

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.11.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 18.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.92499

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: EDTA'ya bağlı yalancı trombositopeni (EDTA-PTCP), otomatik kan sayımı analizörleri ile yapay düşük trombosit sayımlarına yol açan, in vitro bir trombosit kümelenmesi olgusudur. PTCP bilgisi, klinik değerlendirmenin doğruluğu ve gereksiz tedaviyi önlemek için önemlidir. Bu çalışmanın amacı, trombositopeni durumunda PTCP şüphesi için kullanılabilecek öngörücü belirleyicileri tespit etmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2016-Ocak 2019 tarihleri arasında 3 yıllık süre boyunca hematoloji bölümümüze başvuran hastaların retrospektif bir değerlendirmesi yapıldı. PTCP ayırıcı tanısı için ayırt edici bir parametre belirlemek amacı ile PTCP hastaları ile immün trombositopeni (ITP) hastaları ve sağlıklı bireyler arasında karşılaştırmalar yapıldı. Demografik özellikler, hemogram ve biyokimyasal parametreler, altta yatan ve eşlik eden hastalıklar ve trombosit indeksler araştırıldı.

BULGULAR: EDTA-PTCP'li 164 hasta, ITP'li 43 hasta ve 45 sağlıklı kontrol hastasının değerlendirilmesi yapıldı. PTCP hastalarında komorbidite sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, trombosit ve trombosit dağılım genişliği hem ITP hem de kontrol grubundan anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Lojistik regresyon analizi, PTCP'yi ITP'den veya kontrol grubundan ayırt etmek için kullanılabilecek anlamlı bir parametre olmadığını gösterdi ($p>0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: PTCP'yi trombositopenik ve sağlıklı durumlardan ayırmak için hematolojik parametrelerin kullanımı düşünülebilir. Ancak, mikroskopik periferik kan yayma analizi hala en güvenilir ve ayırt edici yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: psödotrombositopeni, tanı, kan parametreleri

ABSTRACT

INTRODUCTION: EDTA-dependent pseudothrombocytopenia (EDTA-PTCP) is an in-vitro phenomenon of platelet clumping that leads to artificial low platelet counts by automatic hematology analyzers. Knowledge of PTCP is important for the accuracy of a clinical assessment and to avoid unnecessary treatment. The aim of this study was to determine easily available predictive markers which can be used for suspicion of PTCP in case of thrombocytopenia.

METHODS: A retrospective evaluation was made of patients admitted or referred to our hematology department during the 3-year period from January 2016 to January 2019. Comparisons were made of the PTCP patients with immune thrombocytopenia (ITP) and healthy subjects to determine a distinctive parameter for the differentiation of PTCP. Differences were investigated in demographic characteristics, hemogram and biochemical parameters, underlying and comorbid diseases and platelet indices.

RESULTS: Evaluation was made of 164 patients with EDTA-PTCP, 43 patients with ITP and 45 healthy control subjects. In PTCP patients, the number of comorbidities, platelet count, mean platelet volume, plateletcrit and platelet distribution width were significantly different from both the ITP and control groups ($p<0.05$). Logistic regression analysis revealed no significant parameter that could be used to differentiate PTCP either from ITP or the control group ($p>0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Hematological parameters may be considered for the use to differentiate PTCP from thrombocytopenic and healthy conditions. However, microscopic peripheral blood smear analysis is still the most reliable and distinctive method.

Keywords: pseudothrombocytopenia, diagnosis, blood parameters

Introduction

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) dependent pseudothrombocytopenia (PTCP) is a common laboratory phenomenon with prevalence of 0.07%–2% (1-4). EDTA-PTCP was first reported by Gowland et al. in 1969 (5). It is caused by in vitro platelet (Plt) clumping, which leads to spuriously low Plt counts by automatic hematology analyzers. As a result of incorrect measurements, PTCP may cause diagnostic failure although it has no clinical significance. Manual examination of a peripheral blood (PB) smear showing platelet clumps in a patient with no bleeding history should raise suspicion about this in vitro phenomenon.

The mechanism has not been clearly defined. It is considered to be an anticoagulant-dependent immunologically-mediated phenomenon due to the presence of anti-Plt autoantibodies (6, 7). Glycoprotein IIb is present as a Ca^{+2} -dependent heterodimer complexed with glycoprotein IIIa. The epitope of the antiplatelet antibody causing EDTA-PTCP is a cryptantigen that is only revealed in the dissociated form of glycoprotein IIb. The dissociation of the dimer is dependent on calcium concentration. Therefore, EDTA has calcium chelating effect that induces the antigen antibody binding (8-10).

Knowledge of PTCP is important for the accuracy of a clinical assessment and to avoid unnecessary treatment. This phenomenon, if unrecognized, can lead to additional testing, delays in diagnostic or therapeutic procedures, and inappropriate treatments including platelet transfusion, steroid therapy, and splenectomy. There are a limited number of studies evaluating PTCP and risk factors and associated underlying diseases. Therefore, it is important to identify and reliably correct spurious low platelet counts in a timely manner to avoid the unnecessary treatment of healthy individuals or selected patient populations. The aim of this study was to determine the incidence and associated parameters of EDTA-PTCP, and to determine distinctive markers that could be used at the time of admission when PTCP is suspected in cases of thrombocytopenia.

Materials and methods

A retrospective evaluation was made of all patients who were admitted, referred or consulted to our hematology department during the 3-year period from January 2016 to January 2019. Complete blood count (CBC) was performed using blood anticoagulated with 5% sodium EDTA. PB smear is routinely prepared for all patients admitted to our department as an institutional protocol. The patients with thrombocytopenia were analyzed and 3 groups were formed;

1. Patients with EDTA-PTCP
2. Patients with newly-diagnosed immune thrombocytopenia (ITP) (control 1)
3. Healthy subjects (control 2)

EDTA-PTCP was diagnosed from the following criteria (2) : 1) reduction of the platelet count to $<100 \times 10^9/\text{L}$; 2) presence of platelet agglutinates in EDTA-anticoagulated samples; confirmed presence of platelet clumps by microscopic examination of PB smears stained with Wright's & Giemsa stains.

Patients with any hematological malignancy or hematology-associated disease were excluded. A control group of newly-diagnosed ITP patients was selected from the same database, as they had real thrombocytopenia with the exclusion of other disease causing thrombocytopenia. The other control group was formed of healthy subjects who were admitted to the hematology department with normal CBC and biochemical laboratory tests and without any underlying disease. The PTCP patients were compared with ITP patients and the healthy subjects to assess distinctive parameters for PTCP. Differences were investigated in demographic characteristics, CBC and biochemical parameters, underlying and comorbid diseases and platelet indices. It was aimed to determine easily available predictive markers which could be used when PTCP is suspected in cases of thrombocytopenia.

Statistical analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using SPSS 24 software. Kruskal-Wallis H test statistics were used to compare 3 or more independent variables with the measured values. χ^2 -cross tables were used to investigate the relationship between two categorical variables. The relative risk (RR) was calculated according to this table. The Binary Logistic regression method was used to analyze

risk situations. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Ethical approval and informed consent

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. As a standard of care/action of our hospital, the patient records confirmed that all the study patients gave informed consent at the time of hospitalization and before the administration of any intervention.

Results

Evaluation was made of 164 patients with EDTA-PTCP, 43 patients with ITP and 45 healthy control subjects. The patients with EDTA-PTCP comprised 62 males (37.8%) and 102 females (62.2%), with a median age of 52.0 years (range: 18.0-94.0 years). The median platelet count was $54.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (range: 1.0-99.0) in the presence of EDTA. The demographic characteristics and blood

parameters of the 3 groups are shown in **Table 1**.

Of the PTCP cases, 92.6% ($n=152$) were outpatients, and the others were hospitalized. In 65 PTCP patients (39.6%), 118 comorbidities were determined. The most common diseases were hypertension (HT) ($n:19$, 16.1%), Diabetes Mellitus (DM) ($n:18$, 15.2%), Hypo-hyperthyroidism ($n:17$, 14.4%), cardiovascular disease ($n:12$, 10.1%) and solid organ malignancies ($n:9$, 7.6%). In 36 patients (22.0%) at least one autoimmune-associated disease was determined.

To determine distinctive parameters to differentiate PTCP, the PTCP group was compared with the ITP and control groups. In the PTCP group, the number of comorbidities, Plt count, Mean platelet volume (MPV) level, Plateletcrit (Pct) and Platelet distribution width (Pdw) were significantly different from both the ITP and control groups ($p < 0.05$). The comparisons of the 3 groups are shown in Table 1. Logistic regression analysis revealed no significant association (**Table 2 and 3**).

Table 1. Demographic characteristics and blood parameters of the groups

	PTCP⁽¹⁾ (n=164)	ITP⁽²⁾ (n=43)	Control⁽³⁾ (n=45)	p
Age , years, median [min.-max.]	52.0 [18.0-94.0]	48.0 [20.0-77.0]	41.0 [22.0-72.0]	0.265
Gender				
Female (n,%)	102 (%62.2)	28 (%65.1)	30 (%66.7)	0.834
Male (n,%)	62 (%37.8)	15 (%34.9)	15 (%33.3)	
Number of comorbidities	1.5 [0.0-5.0]	1.0 [0.0-2.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.000
Otoimmune disease				
Yes	36 (%22.0)	6 (%14.0)	-	0.002
No	128 (%78.0)	37 (%86.0)	45 (%100.0)	
Wbc ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	8.1 [1.6-28.6]	7.9 [4.3-18.0]	7.0 [4.7-11.6]	0.095
Hb (g/dL) median [min.-max.]	13.5 [6.3-16.9]	13.5 [7.7-17.6]	13.8 [11.9-16.6]	0.208
Plt ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	54.5 [1.0-99.0]	4.0 [1.0-64.0]	256.0 [159.0-340.0]	0.000
MPV (fL) median [min.-max.]	9.4 [6.6-14.8]	8.8 [5.7-12.7]	8.5 [6.5-10.4]	0.000
Pct (%) median [min.-max.]	0.05 [0.00-0.12]	0.01 [0.0-0.22]	0.22 [0.13-0.28]	0.000
Pdw (%) median [min.-max.]	17.6 [13.5-20.0]	16.7 [13.5-20.1]	16.6 [15.7-17.7]	0.000
Neutrophil ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	4.4 [1.1-26.1]	5.0 [2.0-15.0]	4.2 [2.5-8.3]	0.168
Lymphocyte ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	2.2 [0.3-6.9]	1.9 [0.6-3.9]	2.1 [1.3-3.6]	0.144
Monocyte ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	0.58 [0.0-4.3]	0.5 [0.17-2.1]	0.5 [0.3-0.8]	0.320
Creatinine (mg/dL) median [min.-max.]	0.8 [0.5-3.0]	0.8 [0.6-1.2]	0.8 [0.4-1.6]	0.423
Total bilirubine (mg/dL) median [min.-max.]	0.6 [0.1-4.3]	0.6 [0.3-1.9]	0.5 [0.3-2.6]	0.230
AST (U/L) median [min.-max.]	22.0 [12.0-747.0]	18.5 [11.0-35.0]	20.0 [8.0-50.0]	0.031
ALT (U/L) median [min.-max.]	17.5 [6.0-303.0]	17.0 [9.0-34.0]	17.0 [6.0-94.0]	0.942
Calcium (mg/dL) median [min.-max.]	9.5 [7.2-11.4]	9.5 [8.3-10.4]	9.5 [8.6-10.6]	0.495
Sodium (mEq/L) median [min.-max.]	138.0 [127.0-144.0]	139.0 [132.0-142.0]	140.0 [136.0-143.0]	0.009
Potassium (mEq/L) median [min.-max.]	4.1 [3.4-5.2]	3.9 [3.2-4.6]	4.3 [3.8-5.0]	0.000
LDH (U/L) median [min.-max.]	196.0 [137.0-2200.0]	215.0 [133.0-433.0]	187.0 [132.0-248.0]	0.022
Ferritin (ng/mL) median [min.-max.]	29.0 [2.6-1500.0]	31.0 [2.4-313.0]	17.5 [1.1-323.0]	0.301
Vitamin B12 (pg/mL) median [min.-max.]	229.0 [53.0-1500.0]	172.0 [26.0-1500.0]	241.0 [45.0-782.0]	0.010

PTCP: Pseudothrombocytopenia, ITP: Immune thrombocytopenia, WBC: White blood count, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, MPV: Mean platelet volume, Pct: Plateletcrit, PDW: Platelet distribution width, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase

Table 2. Logistic regression analysis of parameters between PTCP and control group

	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Comorbidity	1.559	4086.501	.000	1	1.000	4.753	.000	7.345
Otoimmun disease	-3.371	9988.773	.000	1	1.000	.034	.000	0.058
Plt	.000	.533	.000	1	.999	1.000	.352	2.839
MPV	.475	6519.204	.000	1	1.000	1.607	.000	2.102
Pct	-31.812	588462.86	.000	1	1.000	.000	.000	0.000
Pdw	1.531	3287.321	.000	1	1.000	4.624	.000	5.824
Vit B12	.001	8.565	.000	1	1.000	1.001	.000	1.045
Constant	35.307	188.373	.000	1	1.000	200.000		

PTCP: Pseudothrombocytopenia, Plt: Platelet, MPV: Mean platelet volume, Pct: Plateletcrit, PDW: Platelet disturbance width, B: Beta coefficient, CI: Confidence interval, SE: Standard error, df: degree of freedom, Exp (B): exponentiation of B coefficient

Table 3. Logistic regression analysis of parameters between ITP and control group

	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Comorbidity	-5.993	39114.603	.000	1	1.000	.002	.000	0.004
Otoimmun disease	9.020	72607.978	.000	1	1.000	8265.260	.000	7.042
Plt	.000	.256	.000	1	.999	1.000	.605	1.653
MPV	.051	3586.316	.000	1	1.000	1.053	.000	.1120
Pct	-127.013	306188.74	.000	1	1.000	.000	.000	0.000.
Pdw	2.979	2108.151	.000	1	.999	19.669	.000	1.889.
Vit B12	.038	47.896	.000	1	.999	1.038	.000	1.431
Constant	-27.175	38970.418	.000	1	.999	.000		

ITP: Immune thrombocytopenia, Plt: Platelet, MPV: Mean platelet volume, Pct: Plateletcrit, PDW: Platelet disturbance width, B: Beta coefficient, CI: Confidence interval, SE: Standard error, df: degree of freedom, Exp (B): exponentiation of B coefficient

Discussion

It is important to identify PTCP in order to avoid unnecessary diagnostic testing and treatment of healthy individuals. During evaluation of patients with thrombocytopenia, the first differential diagnosis to be excluded must be PTCP. Differential diagnosis is more difficult in primary care and centers that do not have a hematology department and cannot perform PB smear examination. In addition, there is still no distinctive demographic or blood marker for the diagnosis that is easily available. To date, few studies have investigated the associated clinical parameters. The determination of an association of demographic

characteristics and underlying diseases with PTCP may help clinicians. Generally the phenomenon has been reported to be not age or gender-related (3, 11). However, Xiao Y et al. showed that the prevalence of EDTA- PTCP increases with age and a cohort aged >50 years included more males than females (12). In contrast, another study showed female predominance (13). In the current study, although the PTCP patients were older than both the ITP and control groups, the difference was not statistically significant. In addition, the number of comorbidities and co-existing autoimmune diseases were more frequent in PTCP patients. A previous report suggested that

EDTA-PTCP occurs more frequently in severely ill patients with autoimmune, neoplastic, atherosclerosis-related, and liver diseases (11, 13), whereas other studies have reported no association with age, gender, burns, trauma, sepsis, human immunodeficiency virus, rubella, cytomegalovirus, autoimmune disorders, malignancy, cardiac surgery, or medication (3, 11, 14).

In a study including 104 EDTA-PTCP patients and 208 matched control subjects, EDTA-PTCP patients were seen to have a higher frequency of malignant tumor and a lower frequency of HT and DM than the control group. It is interesting that they also somehow showed that the prognosis of EDTA-PTCP patients was significantly poorer compared to the control group (1). In the current study, the most common underlying diseases were HT, DM and hypo-hyperthyroidism. Moreover, 7% of PTCP patients had underlying solid organ tumors and 22% had at least one autoimmune-associated disease. As the healthy control group was selected from patients without any underlying disease, the effect of comorbidity on the prevalence of PTCP could not be analyzed. Similarly, Isik et al. showed that 23.8% of PTCP patients had DM, 32.5% had HT, 26.3% had atherosclerotic heart disease, and 10% had hypothyroidism. There was no statistically significant difference between the control and patient groups in respect of comorbidities (11). All these results show that PTCP patients have chronic comorbidities especially autoimmune-related disorders. As the most well-known underlying mechanism is immune-mediated anti-Plt autoantibodies (6, 7, 11), it can be expected to coexist with immune-mediated disorders. However, no significant association or risk factor has yet been demonstrated.

The easily available blood parameters which may help clinicians to differentiate PTCP from other thrombocytopenic patients should be identified. Whether or not CBC parameters, especially plt indices, can be distinctive has been the subject of investigation. Studies published in the past few years have revealed that MPV may play an important role in the development, progression and complications of several human disorders (15). PTCP phenomenon has been shown to be associated with substantial and time-dependent changes of MPV. EDTA also generates a time-dependent

shape change, swelling and increase of platelet size, so that the MPV measured in citrated blood can differ from that assessed in EDTA blood of the same donor (15). In contrast, in a study where the MPV on admission and at the time of diagnosis of EDTA-PTCP was analyzed, the authors showed that the mean MPV at the time of diagnosis of PTCP was 7.5 (range 6.5-8.3), which was not significantly altered from values prior to diagnosis (13). In the current study, the median MPV of PTCP patients was 9.4 [6.6-14.8] which was statistically higher than that of the ITP and healthy control groups. The Pct and Pdw values were also higher in the PTCP group. In another similar study, high white blood cell and MPV values were found in the PTCP group (11). According to all these results, higher MPV in a thrombocytopenic patient without bleeding history should arouse suspicion of PTCP. Another new study investigated the use of MPV for distinguishing the causes of thrombocytopenia in adult patients (16). The authors suggested that MPV is useful for differentiating the cause of thrombocytopenia and MPV ≥ 8.8 fL has acceptable sensitivity and specificity for diagnosis of over-destructive thrombocytopenia. In that study, underproductive bone marrow group comprised mostly patients with hematological malignancies whereas over-destructive thrombocytopenia group included only ITP patients. In addition to this data, although it is not a true thrombocytopenic situation, we found the PTCP patients had higher MPV levels than ITP patients in our study.

Xiao Y et al. analyzed the prevalence and biochemical profiles of EDTA-PTCP in a generally healthy population (12). EDTA-PTCP patients were compared with age and gender-matched randomly selected non-PTCP control subjects. The levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), and uric acid were found to be significantly higher in the PTCP group. In the current study, the AST level of PTCP patients was higher than that of the ITP group but was similar to the values of the healthy control group. There were no other significant biochemical parameters distinctive for PTCP patients.

Logistic regression analysis, including all CBC and biochemical parameters which

were found to be different in the PTCP group compared to the ITP and healthy control groups, revealed no significant association. At this point, the importance of microscopic examination of PB smear must be again emphasized. When EDTA-dependent PTCP is suspected, a blood sample of the patient with tubes containing other anticoagulants can be re-evaluated (17). However, this simple and inexpensive diagnostic method is not always available in all centers. In such a situation, the clinician must suspect PTCP from the clinical and blood parameters and refer the patient to an advanced center. The major limitation of this study is the retrospective and descriptive design. The diagnosis of EDTA-PTCP in the current cases were not proved by the examination of blood samples with other anticoagulants such as heparin and citrate since we know that pseudothrombocytopenia may occur due to those anticoagulants. Further large-scale, prospective, randomized clinical trials are needed to determine if any blood parameter is effective in differential diagnosis in patients with thrombocytopenia, especially in respect of PTCP.

In conclusion, EDTA-PTCP should be suspected in patients with low plt counts with no apparent bleeding tendency. Although the prevalence of EDTA-PTCP is low in the general population, it is often misdiagnosed and frequently may lead to unnecessary evaluations and treatment. Therefore, it is essential that all physicians are aware of this entity. Although some hematological and biochemical parameters may be used to suspect PTCP in cases of thrombocytopenia, microscopic PB smear analysis is still the most reliable and distinctive method.

REFERENCES

1. Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, Sato H, Nakamura K, Iwagami M, Wada T, et al. Poorer prognosis with ethylenediaminetetraacetic acid-dependent pseudothrombocytopenia: a single-center case-control study. *Medicine*. 2015;94(15):e674.
2. Lin J, Luo Y, Yao S, Yan M, Li J, Ouyang W, et al. Discovery and Correction of Spurious Low Platelet Counts due to EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29(5):419-26.
3. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *American journal of hematology*. 1995;50(2):103-9.
4. Sweeney JD, Holme S, Heaton WA, Campbell D, Bowen ML. Pseudothrombocytopenia in plateletpheresis donors. *Transfusion*. 1995;35(1):46-9.
5. Gowland E, Kay HE, Spillman JC, Williamson JR. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. *Journal of clinical pathology*. 1969;22(4):460-4.
6. Chae H, Kim M, Lim J, Oh EJ, Kim Y, Han K. Novel method to dissociate platelet clumps in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia based on the pathophysiological mechanism. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(8):1387-91.
7. Pegels JG, Bruynes EC, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Pseudothrombocytopenia: an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood*. 1982;59(1):157-61.
8. Sakurai S, Shiojima I, Tanigawa T, Nakahara K. Aminoglycosides prevent and dissociate the aggregation of platelets in patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *British journal of haematology*. 1997;99(4):817-23.
9. Howard L, Shulman S, Sadanandan S, Karpatkin S. Crossed immunoelectrophoresis of human platelet membranes. The major antigen consists of a complex of glycoproteins, GPIIb and GPIIIa, held together by Ca²⁺ and missing in Glanzmann's thrombasthenia. *The Journal of biological chemistry*. 1982;257(14):8331-6.
10. Kunicki TJ, Pidard D, Rosa JP, Nurden AT. The formation of Ca⁺⁺-dependent complexes of platelet membrane glycoproteins IIb and IIIa in solution as determined by crossed immunoelectrophoresis. *Blood*. 1981;58(2):268-78.
11. Isik A, Balcik OS, Akdeniz D, Cipil H, Uysal S, Kosar A. Relationship between some clinical situations, autoantibodies, and pseudothrombocytopenia. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(6):645-9.
12. Xiao Y, Yu S, Xu Y. The Prevalence and Biochemical Profiles of EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia in a Generally Healthy Population. *Acta haematologica*. 2015;134(3):177-80.
13. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *American journal of hematology*. 1991;36(3):195-201.
14. Allerheiligen D, Houston R, Vermedahl B. EDTA-induced pseudothrombocytopenia. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 1996;9(3):212-4.
15. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert review of hematology*. 2015;8(5):555-7.
16. Norrasethada L, Khumpoo W, Rattarittamrong E, Rattanathammethee T, Chai-Adisaksopha C, Tantiworawit A. The use of mean platelet volume for distinguishing the causes of thrombocytopenia in adult patients. *Hematology reports*. 2019;11(1):7732.
17. Fang C-H, Chien Y-L, Yang L-M, Lu W-J, Lin M-F. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Formosan Journal of Surgery*. 2015;48(3):107-9.

Serum Level Of The Soluble CD 40 Ligand And Mean Corpuscular Volume, Mean Platelet Volume In Patients With Ischemic And Hemorrhagic Cerebrovascular Disease

İskemik ve Hemorajik Serebrovasküler Hastalarda Ortalama Eritrosit Hacmi, Ortalama Trombosit Hacmi ve çözünür CD 40 ligand seviyesi

Ömer Canpolat¹, metin atescelik², Nevin İlhan³, İbrahim Yıldırım⁴, Mustafa Yılmaz², Mehmet Cagri Goktekin²

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Acil Servis

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

⁴Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 24.03.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.94824

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Serebrovasküler hastalık (SVH) tanısı ve prognozunun tayininde görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, her geçen gün yenisi eklenen biyokimyasal belirteçlerin de klinik önemi artmaktadır. Çalışmamızda iskemik ve hemorajik SVH’larda soluble-CD40 ligand (sCD40L), ortalama trombosit (MPV) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) düzeylerinin erken prognoz ve mortalite ile ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 100 iskemik ve 80 hemorajik inme olan hastalar ve 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubundan oluşan 230 birey dahil edildi. Her hastanın demografik verileri ve Glasgow Koma skalaları, intraserebral kanamalı hastalarda İSK skoru ve iskemik inmeli hastalarda NIHSS puanları, kan MPV, MCV, sCD40L düzeyleri kaydedildi

BULGULAR: sCD40L ve MCV düzeyleri açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. MPV düzeyinin iskemik ve hemorajik inme geçiren hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu gözlemlendi. İnme geçiren hastaların % 22,2’si, ilk hafta içerisinde yaşamını yitirdi. Ölen hastalarda sCD40L değerlerinin, yaşayan hastaların sCD40L değerine göre anlamlı oranda düşük olduğu gözlemlendi. MCV ve MPV düzeyleri açısından yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: MPV düzeyleri akut inme ile başvuran hastalarda anlamlı oranda yükselmektedir. İlk tanı anındaki düşük serum sCD40L düzeyleri akut inme geçiren hastalarda erken prognoz daha kötü olacağına işaret edebilir.

Anahtar Kelimeler: Serebrovasküler hastalıklar, Ortalama eritrosit volümü, Ortalama trombosit volümü, Çözünmüş CD40 Ligand düzeyi

ABSTRACT

INTRODUCTION: The clinical importance of biochemical indicators as well as imaging methods in diagnosis and prognosis of cerebrovascular disorder increase continuously. The aim of the present study is to determine the relationship among soluble-CD40 ligand, mean platelet volume (MPV), mean red blood cell volume (MCV) levels and early prognosis in ischemic and hemorrhagic stroke.

METHODS: 100 ischemic and 80 hemorrhagic stroke patients and 50 healthy volunteers were included in the study. Demographic data, Glasgow Coma Scale, intraserebral hemorrhage scale and NIH Stroke Scale/Score results for stroke, hemoglobin, MPV, MCV and sCD40L measurement results were enrolled.

RESULTS: MPV levels for patients with ischemic and hemorrhagic stroke were significantly higher than the control group. There was no a significant correlation between blood MCV/serum sCD40L levels and strokes. sCD40L levels for exitus patients was statistically significantly lower when compared to sCD40L levels in living patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: MPV levels in patients with stroke increase considerably. The low level of sCD40L may be a parameter associated with early unfavorable prognosis and mortality.

Keywords: Cerebrovascular disease, mean platelet volume, mean corpuscular volume, soluble CD40 ligand.

Introduction

Cerebrovascular disease (CVD) is the second most common reason for mortality following cardiovascular diseases in individuals aged greater than 60 years; CVD is also the primary reason for disability and loss of workforce in the world. Age, sex, race, family history, hypertension (HT), heart diseases, diabetes mellitus (DM), hyperlipidaemia, smoking, alcohol use and atherosclerosis are risk factors for cerebrovascular diseases. The long-term activation of endothelium cells is believed to play a role in atheropathogenesis [1].

Endothelial surface damage associated with inflammation increases adhesion molecules. Migration of inflammatory cells, monocytes and T lymphocytes and adhesion of lipids provides a prothrombotic characteristic to plaques on the endothelial surface [2]. Inflammation increases the blood flow in the cerebral endothelium, thereby increasing the risk of intraluminal thrombosis and stroke [3].

It has been reported that CRP level, an indicator of inflammation, increases the risk of stroke by 2-3 folds [4, 5]. The relationship of increased levels of serum soluble sCD40-ligand with vascular diseases, thrombosis, acute coronary syndrome and acute cerebral ischaemia has been emphasised [6-7]; CD40 ligand is produced in active CD4+ T lymphocytes. Its soluble form (sCD40L) is produced in platelets present in the circulation; sCD40L is important in the activation of endothelium cells. Serum sCD40L binds with CD40 in the endothelial cells and synthesises a tissue factor, which is important in the inflammatory response [8].

The association of mean platelet volume (MPV) with idiopathic and ischaemic cardiomyopathy [9], acute myocardial infarction [10, 11], coronary artery disease [12] and CVD [13-14] has been reported. Further, mean corpuscular volume (MCV) may be a prognostic factor for the mortality and morbidity of early stage acute ischaemic stroke [14].

Our study aimed to detect soluble CD40 ligand levels, MPV and MCV in ischaemic and haemorrhagic patients with acute stroke. The study also aimed to investigate the relationship between the above mentioned parameters and the early mortality of patients with stroke.

Methods

Our study included a total of 180 patients who were admitted to the emergency service (ES) department of the FiratUniversity, Faculty of Medicine (FUTF), and diagnosed with ischaemic and haemorrhagic stroke; further, 50 healthy controls were also included. The study was approved by the ethics committee of the said institution. The criteria for inclusion were as follows: at least 18 years old, admission to the ES within the first 24 hours (from symptom onset to presentation) and consent to participate in the study. Patients aged less than 18 years, pregnant women, patients receiving steroids and patients with pulmonary emboli, acute coronary syndrome, acute kidney failure and chronic kidney failure were excluded from the study. Patients with TIA were also excluded from this study. The diagnosis was made from the patient's symptoms was confirmed by radiologic imaging.

Demographic data, such as age, sex, chief complaints, comorbidities (DM, HT, kidney failure, ischaemic heart disease, arrhythmia and hyperlipidaemia), electrocardiography (ECG), physical examination findings, such as neurological findings, respiratory rate, body temperature, blood pressure, pulse rate and oxygen saturation of patients were recorded. The National Institute of Health Stroke Scale/Score (NIHSS) was used to grade the severity of a stroke, the Glasgow Coma Scale (GCS) was used to detect the severity of brain damage in patients on admission and the intracerebral haemorrhage (ICH) score was used for grading severity in haemorrhagic stroke.

For assessing the values of MPV, MCV and sCD40L, 3 ml of blood from the antecubital vessel was obtained. Similarly, blood samples were also obtained from the 50 healthy controls who voluntarily participated in the study. The obtained blood samples were transferred to gelbased serum separating tubes and were centrifuged at 4°C for 10 minutes at 1600 g. The samples were then stored at -80°C for further use.

Serum sCD40L levels were measured using the Human sCD40L ELISA kit (eBioscience; Bender MedSystems, GmbH, Vienna, Austria), in accordance with manufacturer instructions.

Serum MPV and MCV levels were measured using thiazole orange dye with the

Automated haematology analyser ABX Pentra DX120 (MicromedTibbiMalzeme, Ind. Trade. Co., Ltd.).

The patients with ischaemic and haemorrhagic stroke were classified according to their aetiologies as ischemic and hemorrhagic CVD groups. They were further separated into subgroups based on their GCS at the time of admission; patients with haemorrhagic stroke were separated into subgroups based on their ICH scores.

Patients were followed after emergency department discharge, for a further 5 to 7 days in other departments.

Statistics

After all data were obtained, statistical analyses were performed using the SPSS 21 software. Numerical data were expressed as mean $\pm$ standard deviation, whereas qualitative data were expressed as percentages. For numerical values, *t*-test was used for comparing two independent groups. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney *U* test. Chi-square test was used for analysing categorical data. Linear relation between two continuous biochemical variables was evaluated by Spearman correlation analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The current study included 100 patients with ischaemic stroke, 80 with haemorrhagic stroke and 50 control group participants. Of the patients with stroke, 50.6% were males and 49.4% were females. There was no statistically significant difference between the ischaemic stroke and the control groups in terms of the average age ($p = 0.08$) and sex ($p = 0.25$). There was also no statistically significant difference between the haemorrhagic stroke and the control groups in terms of the average age ($p = 0.84$) and sex ($p = 0.80$). However, a statistically significant difference was observed between the ischaemic and haemorrhagic CVD patient groups in terms of the age ($p = 0.001$). Patients in the ischaemic group were older (Table 1).

The most commonly observed concomitant diseases in our patients with stroke were DM, HT and atrial fibrillation. No other concomitant diseases were observed in 42% of the ischaemic stroke patients and 38.8% of the haemorrhagic patients.

Table 1. Demographics of the groups

By contrast, the GCS of the ischaemic CVD patients was significantly higher than that of the haemorrhagic stroke patients (13.17 ± 2.48 vs. 11.38 ± 3.85 , $p < 0.001$) (Table 1).

The values of MPV in patients with ischaemic stroke were significantly higher than those of the control group patients (Table 2). There was no difference among three groups in terms of the presence of anemia ($p > 0.05$). The values of MCV and MPV in patients with haemorrhagic stroke were statistically significant higher than those of the control group patients; however, no statistically significant differences were detected between control groups and the two diseases groups in terms of sCD40L levels (Table 3). No significant difference was detected between the haemorrhagic and ischaemic stroke groups in terms of hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), MCV, MPV and sCD40L values (Table 4). No significant correlations were detected for the association of the GCS with sCD40L, MPV and MCV.

According to the results of the Pearson correlation analysis conducted to detect the correlations between the soluble CD40L, MPV and MCV levels and the used neurologic rating scales, a significant negative correlation ($r = -0.305$, $p = 0.042$) was observed only between the MCV and ICH scores. Further, no significant correlations between the sCD40L and MPV levels and the Hunt-Hess scale, ICH and NIH Stroke Score (NIHSS) scale were observed in both ischaemic and haemorrhagic stroke groups (Table 5). Out of the 180 patients with stroke included in the study, 40 (22.2%) died in the ES or in other services where they were being monitored. (37 patients died in the emergency department and 3 patients died in the neurology intensive care unit). Patient mortality were higher in hemorrhagic stroke group (28 of 80 patients) than in ischemic stroke group (12 of 100 patients).

The serum sCD40L levels of the 40 patients with an in-hospital mortal course was 3.56 ± 2.11 ng/ml, whereas the average serum sCD40L levels of those who died was statistically significant lower than that of those who survived. (3.56 ± 2.11 ng/ml vs 5.01 ± 4.03 ng/ml, $p = 0.001$).

	Control (n=50)	Ischemic CVD (n=100)	Hemorrhagic CVD (n=80)
Age (years)	68.1 ± 10.7	71.4 ± 11.2	64 ± 15.8
Male Gender	23 (46%)	56 (56%)	35 (44%)
SBP (mmHg)	113 ± 22.5	135.6 ± 31.2	152 ± 37.9
DBP(mmHg)	75 ± 9	80.7 ± 21.9	88.5 ± 21.9
MRS	0 ± 0	3.1 ± 1.2	3.5 ± 1.4
GCS	15 ± 00	13.17 ± 2.48	11.38 ± 3.85

CVD: cerebrovascular disease, DBP: diastolic blood pressure, SBP: systolic blood pressure, MRS: Modified Rankin Scale, GCS: Glasgow coma score, SD: Standard deviation.

Table 2. Comparison of mean MPV, MCV sCD40L values between patients with ischemic CVD and healthy control group individuals

	Control (Mean ± SD)	Ischemic CVD (Mean ± SD)	P
MCV (fl)	84 ± 6.2	85.2 ± 10.6	0.463
MPV (fl)	8.3 ± 0.8	9 ± 0.9	0.000
sCD40L*	5.6 ± 4.7	22.2 ± 174	0.269

CVD: cerebrovascular disease, MCV: mean erythrocyte volume, MPV: mean platelet volume, fl: femtaliter, sCD40L: soluble CD40 ligand, SD: standard deviation. (*) sCD40L unit: ng / ml.

Table 3. Comparison of mean MPV, MCV sCD40L values between patients with hemorrhagic CVD and healthy control group individuals

	Control (Mean ± SD)	Hemorrhagic CVD (Mean ± SD)	P
MCV (fl)	84 ± 6.2	86.8 ± 6.8	0.020
MPV (fl)	8.3 ± 0.8	8.8 ± 1.2	0.009
sCD40L*	5.6 ± 4.7	4.4 ± 3.1	0.089

CVD: cerebrovascular disease, MCV: mean erythrocyte volume, MPV: mean thrombocyte volume, fl: femtaliter, sCD40L: soluble CD40 ligand, SD: standard deviation (*) sCD40L unit: ng / ml.

Table 4. Comparison of mean MPV, MCV and sCD40L values between patients with hemorrhagic and ischemic CVD

	Ischemic CVD (Mean $\pm$ SD)	Hemorrhagic CVD (Mean $\pm$ SD)	p
Hb (g/dl)	13.4 $\pm$ 1.6	13.4 $\pm$ 1.8	0.987
MCHC (g/dl)	32.8 $\pm$ 1,5	32.9 $\pm$ 1,5	0.625
MCV (fl)	92.7 $\pm$ 74.9	86.8 $\pm$ 6.8	0.240
MPV (fl)	9 $\pm$ 0.9	8.8 $\pm$ 1.2	0.354
sCD40L *	22.2 $\pm$ 174	4.4 $\pm$ 3.1	0.534

CVD: cerebrovascular disease, MCV: mean erythrocyte volume, MPV: mean platelet volume, fl: femtaliter, sCD40L: soluble CD40 ligand, SD: standard deviation. (*) SCD40L unit: ng / ml.

Table 5. The correlation between sCD40L, MPV and MCV levels and neurological scales

Scales	Parameters	R value	P value
Hunt–Hess	MPV (fl)	–0.171	0.470
	MCV (fl)	0.195	0.411
	sCD40L (ng/ml)	0.013	0.956
ICH	MPV (fl)	0.000	0.999
	MCV (fl)	–0.305	0.042
	sCD40L (ng/ml)	0.091	0.553
NIHSS	MPV (fl)	–0.27	0.792
	MCV (fl)	–0.45	0.654
	sCD40L (ng/ml)	–0.023	0.817

MCV: mean erythrocyte volume, MPV: mean platelet volume, sCD40L: soluble CD40 ligand, fl: femtaliter, ICH: intracerebral hemorrhage **scale**, NIHSS: National Institute of Health Stroke Score

Discussion

The average age of the patients with cerebrovascular stroke included in the study was 68.1 $\pm$ 10.7 years, which was lower than that reported in studies conducted in the west [15–16]. We believe that the average age in our study is lower owing to the relatively young population in Turkey compared with the other

western countries; another possible reason for this could be the small number of patients included in our study.

Only a limited number of studies examine the correlation between MCV and stroke. Aksoy et al. reported that MCV and a few biochemical indicators may be prognostic indicators for the mortality and morbidity of early stage acute ischaemic stroke [14]. In

another study which had 98 participants, MCV was highlighted as a prognostic indicator of the first-week mortality of ischaemic stroke [17]. In our study, no correlation was observed between ischaemic stroke and MCV. But, a statistically significant increase in the average MCV values was observed between the haemorrhagic stroke and control group patients.

Several studies have examined the correlation between MPV and ischaemic stroke and between ischaemic and haemorrhagic CVD; however, the results are very different from each other. In a study, a positive correlation between the stroke risk and MPV was observed in high-risk patients with stroke history, and it was reported that every 1-femtoliter increase in MPV increases the stroke risk independently from other risk factors by 12% [13]. Butterworth et al. reported that an increased MPV was associated with poor prognosis in patients with stroke [18]. Tohgi et al. [19] reported that the platelet volume was lesser in patients with acute ischaemic strokes than in control group patients. They also explained that this result is caused by the immediate consumption of large platelets during cerebral thrombosis. However the study only included a small number of cases (22 patients, 29 controls). In one study with ischaemic stroke sub-grouping, no difference was observed between the lacunar infarction group and the control group in terms of MPV; however, MPV was found to be significantly higher in cortical infarction associated with large vessel disease group [20]. In another study was reported no significant difference between patients with prior ischaemic stroke and control group patients in terms of MPV values; however, MPV was increased in the patients with acute ischaemic stroke. No difference was observed between the stroke sub-types of the lacunar infarction group and the large vessel groups [21]. McCabe et al. reported no significant difference between MPV levels in the early stage of CVD and those at six months after the event. They also reported that the risk factors had no influence on MPV [22]. In another article involving ischaemic and haemorrhagic stroke patients, no correlation was observed between mortality and platelets and MPV. In that study, no significant difference was observed between the acute stroke subgroups and MPV [23]. Mayda et al. also reported no significant difference in the

comparison of MPV of 208 ICH patients with the control group patients [24]. In terms of MPV values of both the ischaemic and hemorrhagic CVD patients and the MPV values of the control group patients, we detected no statistically significant in our study population. We believed that the increased MPV values in the stroke patients, reported in other studies could be caused by the increase in MPV because of HT, DM, atherosclerosis, vascular impairments or other previously-existing diseases, such as platelet function impairment.

In the current study, no significant difference was observed in terms of sCD40L levels, neither compared with the healthy control group nor between the haemorrhagic and ischaemic groups. In a large-scale cohort study involving patients with acute coronary syndrome, no correlation was observed between the cardiovascular findings and sCD40L [25]. Garlachs et al. [6] reported that sCD40L levels were increased in the acute cerebral ischaemia patients, and Ferro et al. reported that sCD40L levels are an indicator of vascular events [26]. Wang et al. reported that sCD40 levels were correlated with the severity of acute cerebral ischaemia and neurological dysfunction and that this correlation was higher particularly in patients with acute cerebral strokes associated with atherosclerosis [27]. In our study, the sCD40L levels were not found to be higher in the CVD group, though the results are not statistically significant. In a previous article was reported that plasma sCD40L levels in adults admitted to the ES were not useful as a diagnostic indicator for ischaemic stroke or thromboembolic events; they also reported that there was a significant correlation between the platelet count and sCD40L levels and that sCD40L could be associated with active platelets [7]. Tanne et al. reported no correlation between stroke and high sCD40L [28]. sCD40L being useless in the diagnosis of these diseases can also be attributed to the high prevalence of procoagulation activity impairments and/or inflammation in the ES patients.

sCD40L levels of the patients with an in-hospital mortal course in our study being lower than those of patients who were discharged with partial or complete recovery suggests that this indicator may be associated with inflammation or another pathologic process.

Neurologic rating scales, such as the Glasgow Coma Scale, Hunt-Hess, ICH and

NIHSS, are scales that have been proven in the determination of disease prognosis with clinical findings; these scales are prevalently used for this purpose worldwide [29]. There are very few studies examining the correlation between these clinical scales and the MCV, MPV and serum sCD40L levels analysed in our study. In the stroke severity evaluation by Muscari et al., it was stated that there was no significant correlation between MPV and neurological scores [20]. Contrarily, in another study was stated that MPV is correlated with the severity of stroke and that platelet activity is increased in parallel with the severity of stroke [30]. However, the platelet lifespan being approximately 8–10 days suggests that this correlation observed with the blood samples obtained during hospitalisation may be associated with an acute phase reaction and with the need for a platelet function disorder to exist prior to the stroke. In our study, no significant correlation was observed between sCD40L and MPV levels and the Hunt–Hess scale, ICB and NIHSS scale in both ischaemic and haemorrhagic CVD groups. However, in patients with haemorrhagic cerebrovascular

events, a significant but weak negative correlation was observed between the MCV levels and ICH. None of these three biochemical parameters checked were associated with the clinical severity of the patients at the time. This indicated that the prognosis or mortality could not be foreseen using these parameters.

In conclusion, we could not detect a significant correlation between blood MCV and serum sCD40L levels and ischemic or hemorrhagic stroke. Although MPV values significantly increased in ischemic and hemorrhagic stroke patients compared to the control group, they did not correlate with NIH, HH nor GCS scores. Only ICH affected negatively with MCV and sCD40L values were significantly lower in stroke patients who died in hospital. Furthermore, we also did not observe any effects of increased MPV on early prognosis and mortality. The level of sCD40L in patients who had stroke and died in the ES or in other services where they were being monitored was significantly lower than that in the survivors. Thus, serum sCD40L may be a parameter associated with early prognosis and mortality.

References

1. Hristov M, Gümbel D, Lutgens E, Zerneck A, Weber C. Soluble impairs the function of peripheral blood angiogenic outgrowth. Cells and Increases Neointimal Formation After Arterial Injury. *Circulation* 2010; 121:315-324.
2. Carod-Artal FJ, VilelaNunes S, Portugal D. Thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patient. *Neurologia*2006; 21:710-716.
3. Katsarava Z, Rabe K, Diener HC. From migraine to stroke. *Intern Emerg Med* 2008; 3:9-16.
4. Özdemir D, Özbabalık D, Çelik Y. İntraserebralhemoraji. Balkan S (ed). *Serebrovasküler Hastalıklar. 2 th ed., İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005: 167-178.*
5. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in a Pooled Prospective Study. *Stroke* 2007; 38:2718-2725.
6. Garlich CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Tomandl B, Stumpf C, Eskafi S, et al.
7. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34:1412-1418.
8. Plaikner M, Pear A, Falkensammer G, Schmidauer G, Pechlaner, Pachinger Mair J. Lack of association of soluble CD40 ligand with the presence of acute myocardial infarction or ischemic stroke in the emergency department. *Clin Chem* 2009; 55:1175-1178.
9. Urbich C, Mallat Z, Tedgui A, Clauss M, Zeiher AM, Dimmeler S. Upregulation of
10. TRAF-3 by shear stress blocks CD40-mediated endothelial activation. *J Clin Invest* 2001; 108:1451-1458.
11. Varol M, Özyayın M. Mean platelet volume in patients with idiopathic and ischemic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:609-610.
12. Martin JF, Plumb J, Kilby RS, Kishk YT. Changes in platelet volume and density in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287:456-459.
13. Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287:449-451.
14. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *J Thromb Haemost* 1988; 59:259-263.
15. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35:622-626.
16. Aksoy D, İnanır A, Ayan M, Cevik B, Kurt S, Unaldı H. Predictors of Mortality and Morbidity in Acute Ischemic Stroke. *Arch Neuropsychiatry* 2013; 50:40-44.
17. Gorelick PB. Stroke Prevention. *Arch Neurol* 1995; 52:347-355.
18. Dennis M, Burn J, Sandercock P, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long Term Survival After First Ever Stroke: The Oxford shire Community-Based Stroke Project. *Stroke* 1993; 24:796-780.

20. Hatamian H, Saberi A, Pourghasem M. The relationship between stroke mortality and red blood cell parameters. *Iran J Neurol* 2014; 13:237-240.
21. Butterworth R, Bath P. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998; 10:359-364.
22. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991; 22:17-21.
23. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res* 2008; 9:3-25.
24. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Steward C. Platelet Size in Stroke Patients. *Stroke* 1995; 26:995-999.
25. McCabe DJH, Harrison P, Sidhu PS, Brown MM, Machin SJ. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol* 2004; 126:861-869.
26. Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Akut iskemik inmede ortalam trombosit hacmi ve periferik kan hücre sayısının yanıtı. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2008; 25:130-135.
27. Mayda-Domac F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19:66-72.
28. Olenchock BA, Wiviott SD, Murphy SA, Cannon CP, Rifai N, Braunwald E, et al. Lack of association between soluble CD40L and risk in a large cohort of patients with acute coronary syndrome in OPUS TIMI-16. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26:79-84.
29. Ferro D, Loffredo L, Polimeni L, Fimognari F, Villari P, Pignatelli PF, et al. Soluble CD40 ligand predicts ischemic stroke and myocardial infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2763-2768.
30. Wang JH, Zhang YW, Ping Zhang, Deng BQ, Ding S, Wang ZK, et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. *Neurol Res* 2013; 35:693-700.
31. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Reshef T, Adler Y, et al. CD40 ligand and risk of ischemic stroke or coronary events in patients with chronic coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2006; 107:322-326.
32. Gürsoy G. Beyinkanaması. Öge AE (ed). *Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri*, 2004: 229-249.
33. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004; 35:1688-1691.

The Relationship Between ABO and Rh Blood Groups with Acute Lymphoblastic Leukemia

ABO ve Rh Kan Grupları ile Akut Lenfoblastik Lösemi Arasındaki İlişki

Semih Başcı¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Derya Şahin¹, Özcan Saygılı², Mehmet Bakırtaş¹, Bahar Uncu Ulu¹, Tahir Darçın¹, Alparslan Merdin¹, Dicle İskender¹, Mehmet Sinan Dal¹, Merih Kızıl Çakar¹, Fevzi Altuntas¹

¹Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²İç Hastalıkları Kliniği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:22.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi:18.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.97720

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), hematopoietik lenfoid öncüllerinden kaynaklanan blastların anormal çoğalmasından kaynaklanır. ALL, pediatrik lösemi vakalarının % 75'ini oluşturur ve yetişkinlerde 1.28/100.000 insidansı vardır. ALL etiyojisi hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda, ABO kan gruplarının kardiyovasküler, onkolojik ve diğer hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ALL ile ABO ve Rh kan grupları arasındaki ilişkileri araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Merkezimizde Şubat 2014 ile Nisan 2020 arasında tedavi edilen 124 ALL hastası retrospektif olarak incelendi. Sağlıklı trombosit donörlerinin yaş, cinsiyet ve kan grubu verileri kontrol grubu olarak kullanıldı.

BULGULAR: Hem erkek hem de kadınlarda en yaygın kan grubu A Rh + olmasına rağmen, kontrol grubu ve ALL hastaları arasında ABO kan grubu dağılımı ve Rh pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Her iki grup da cinsiyete göre alt gruplandırıldığında, gruplar arasında ABO ve Rh dağılımı açısından farklılık izlenmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: ALL ve kan grupları arasındaki ilişkiye dair çok az çalışma vardır. Çalışmamız ALL kan grubu ile sağlıklı insanlar arasında kan grupları sıklığının benzer olduğunu desteklemektedir. Daha büyük hasta popülasyonları ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, ABO kan grubu, Rh grubu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is caused by abnormal proliferation of blasts originated from hematopoietic lymphoid precursors. ALL constitutes 75% of pediatric leukemia cases and has an incidence of 1.28/100.000 in adults. The etiology of ALL is a still matter of debate. In some studies, ABO blood groups were shown playing a role in development of cardiovascular, oncologic, and other diseases. In this study, we aimed to investigate relationship with ALL and ABO and Rh blood groups.

METHODS: 124 ALL patients treated at our center between February 2014 and April 2020 were retrospectively studied. The data of age, gender and blood group of healthy thrombocyte donors were used as the control group.

RESULTS: Although the most common blood group was A Rh+ among both males and females, we did not find a statistically significant difference between control group and ALL patients regarding ABO blood group distribution and Rh positivity. When both groups were sub-grouped according to gender, they did not differ between ABO and Rh distribution.

DISCUSSION AND CONCLUSION: There are few studies about the relationship between ALL and blood group types. Our study suggests blood group frequency might be similar among ALL patients with healthy individuals. Further studies with larger patient populations are needed.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, ABO blood groups, Rh group

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematological malignancy characterized by abnormal proliferation of blasts caused by

hematopoietic lymphoid precursors. It becomes symptomatic in a short time due to its aggressive nature [1,2]. ALL is most frequently seen in children. It constitutes 75% of pediatric leukemia cases [3]. In adults, ALL has an incidence of 1.28 / 100.000, and it is less

commonly observed compared to acute myeloid leukemia (AML) [3].

The pathogenesis of ALL patients involves a complex chain of events that alter the proliferation and differentiation of hematopoietic precursor cells, chromosomal translocations, inversions, or point mutations [1,2]. The etiology of ALL has been under investigation for decades, but the exact cause is still unknown. Benzene, radiation, toxic gases, chemicals, hereditary diseases, benign hematologic diseases, and viruses have been researched in the etiology of ALL. Ionizing radiation and congenital genetic syndromes such as Down's, neurofibromatosis, Fanconi's anemia, and Bloom's Syndrome, all of them together explain less than 10% of cases [4,5].

Proteins, glycoproteins, and glycolipids on the surface of erythrocytes define the blood group's antigens [6]. Today, the number of serologically described blood group antigens is more than 600. Most blood group antigens are glycoproteins, and they are generally described according to their oligosaccharide and amino acid series. The antigens of ABO blood group are present on the extracellular membranes of erythrocytes, and these antigens are described as complex carbohydrate molecules [7]. Besides ABO blood group, Rh blood group is found in the system, and at least 45 independent antigens are formed [8]. Both ABO and Rh blood groups have been related to a series of diseases.

In some studies, ABO blood group system was shown to play a role in the development of cardiovascular, oncological, and other diseases [9]. It is known that blood group antigens join cell recognition and cell adhesion due to their specific properties. Therefore, it is likely that they play a role in the formation of tumors, metastases, and prognoses [10]. After a relationship between stomach cancer and blood group A was discovered, studies have been conducted on the possible link between blood groups and specific diseases [11]. In this study, we intended to find out whether there is a relationship between ALL and blood group types.

METHOD

The blood group types of 124 ALL patients treated in our center between February 2014 and

April 2020 were retrospectively studied. The study was approved by the local ethical committee. The ALL patients that were diagnosed by morphological findings of bone marrow aspirates and the examination of leukemic cells with flow cytometry or immunohistochemical analyses were included in the study. The data of age, gender, and blood group of healthy platelet donors were used as the control group.

IBM SPSS Statistics v21 software was used for the statistical analyses. Descriptive statistics were implemented to summarize data. Chi-square test was applied for the evaluation of categorical data and comparisons among the groups. P values <0,05 was recognized as statistically significant.

RESULTS

The ALL patients included in the study consisted of 52 females (41.9%) and 72 males (58.1%). The median age among entire ALL patients was 28 (range 16-80). It was 31,5 for females (range 16-80) and 26,5 for males (range 17-80). Blood group distribution of ALL patients is shown in Table 1.

The healthy individuals that constituted the control group consisted of 46 females (22.3%) and 160 males (77.7%). The median age for all the control group was 34 (range 20-59). It was 35 (range 20-56) for females and 34 (range 20-59) for males. Blood group distribution of healthy donors is shown in Table 2.

Although the most frequently seen blood group was A, no significant difference was found between the control group and ALL patients group regarding the distribution of ABO blood groups ($p:0.789$). The rate of Rh positivity was similar in both the patient group and the control group. When both groups were sub-grouped according to gender, they did not differ between ABO and Rh distribution (Table 3).

Table 1: Blood group distribution in ALL patients group

Blood Group	Females (n, %)	Males (n, %)	Total (n, %)

0 Rh (-)	0	(0%)	3	(4,2%)	3	(2,4%)
0 Rh (+)	15	(28,8%)	23	(31,9%)	38	(30,6%)
A Rh (-)	3	(5,8%)	0	(0%)	3	(2,4%)
A Rh (+)	19	(36,5%)	27	(37,5%)	46	(37,1%)
AB Rh (-)	2	(3,8%)	2	(2,8%)	4	(3,2%)
AB Rh (+)	3	(5,8%)	3	(4,2%)	6	(4,8%)
B Rh (-)	2	(3,8%)	1	(0,8%)	3	(2,4%)
B Rh (+)	8	(15,4%)	13	(18,1%)	21	(16,9%)
Total	52	(100%)	72	(100%)	124	(100%)

ALL: Acute lymphoblastic leukemia

Table 2: Blood group distribution of healthy donors

Blood Group	Females (n, %)		Males (n, %)		Total (n, %)	
0 Rh (-)	5	(10.9%)	5	(3.1%)	10	(4.9%)
0 Rh (+)	17	(37%)	41	(25.6%)	58	(28.2%)
A Rh (-)	5	(10.9%)	2	(1.3%)	7	(3.4%)
A Rh (+)	11	(23.9%)	74	(46.3%)	85	(41.3%)
AB Rh (-)	0	(0%)	7	(4.4%)	7	(3.4%)
AB Rh (+)	3	(6.5%)	13	(8.1%)	16	(7.8%)
B Rh (-)	0	(0%)	3	(1.9%)	3	(1.5%)
B Rh (+)	5	(10.9%)	15	(9.4%)	20	(9.7%)
Total	46	(100%)	160	(100%)	206	(100%)

Table 3: The relationship between ALL patients and healthy donors in the control group regarding ABO distribution and Rh positivity

Parameter Distributions	ALL vs Control Group (p-value)
A, B, AB, O (all)	p:0,182
A, B, AB, O (Females)	p:0,252
A, B, AB, O (Males)	p:0,120
Rh (all)	p:0,480
Rh (Females)	p:0,280

Rh (Males)	p:0,580

ALL: Acute lymphoblastic leukemia

DISCUSSION

For many years, ABO blood group antigens have been suspected of having a role in the development of cancer. Since Aird et al. first reported the relationship between peptic ulcer and gastric carcinoma and ABO blood types, so many studies have been conducted regarding this subject [11-14]. In a prospective study consisting of a cohort of middle-aged and old Chinese males conducted by Huang et al., it was indicated that blood group B had a lower risk for overall cancer, blood groups B and AB were shown to have a lower risk for gastrointestinal cancers including stomach and colorectal cancer when compared to blood group A. However, this study also indicated higher liver cancer risk for blood group AB and lower bladder cancer risk for blood group B [15]. These findings claim that ABO blood group antigens were also expressed in the epithelium cells of gastrointestinal and urinary tracts and ABO blood groups play a role in the development of epithelial cancers of gastrointestinal and urinary tracts. In studies conducted previously among the western populations, approximately 20% increased stomach cancer risk was found out for individuals with blood group A [15].

All these studies specifying solid tumors and ABO blood group relationship may suggest that the same association could also exist in hematological cancers, but there are limited number of studies pointed the relationship between hematological cancers and ABO blood groups. Iodis et al. reported that there was a statistically significant difference in the distribution of blood group 0 in Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin lymphoma [16]. In various studies, contradictory results have been reported regarding the relationship between blood groups and acute leukemia patients. Some of the studies revealed that blood group 0 was more often found in acute leukemia patients; however, other researchers reported varying results in their studies [17]. Nagy et al. showed a higher rate of blood group 0 in female acute leukemia patients [18]. Steinberg et al. did not find any difference in the distribution of

ABO blood group in acute leukemia patients [19]. When Shirley et al. reviewed the studies previously published, they could not find any statistically significant difference in the distribution of blood group O in acute leukemia patients compared with the control groups [20]. MacMahon et al. could not find a relationship between ABO blood group distribution and acute leukemia and between ABO blood groups and survival of acute leukemia patients, either [21]. In a study conducted by Sadeghian et al., although there was no statistically significant relationship between ABO and Rh blood groups and acute leukemia, higher rates of blood group B were found in female patients [22]. In a study conducted to reveal the distribution of ABO blood groups in leukemia patients in Bosnia-Herzegovina, equal distributions of both A and O blood groups were found among children with ALL [23].

In our study, only ALL patients were included rather than all acute leukemia patients to be more precise. Some studies are suggesting a feasible relationship between ABO blood groups and ALL, but this argument has not yet been justified due to the studies reporting the vice versa. When the studies including only ALL patients, as our study, were reviewed, a relationship was found between AB blood group and ALL in a study conducted with 293 ALL patients by Tavasolian et al. [24]. In the study conducted with 151 ALL patients by Kar et al., the distribution of blood group A was found at a higher rate in ALL patients [25]. Also, in our study, although the frequency of blood group A was found higher both in males and females, this finding did not create a statistically significant difference when it was compared to the healthy control group. Also, in our study, the rate of Rh positivity was similar between the ALL and the control group. When both groups were sub-grouped regarding gender, they were still identical regarding ABO and Rh distribution. Our study has limitations, first we were not able to investigate ABO and RH blood groups combined and second limitation was small sample size.

In conclusion, though there are numerous studies regarding the relationship between solid tumors and ABO blood groups, studies concerning the association between hematological malignancies and blood groups are very limited, and the results are also

controversial. In our study, although the most frequently detected blood group was A, no significant difference was observed between the control group and ALL patients group relating the distribution of ABO and Rh blood groups. Our study suggests blood group frequency might be similar among ALL patients with healthy individuals. Studies directed with larger patient populations are required in this subject.

Referanslar

- 1-Fey MF, Buske C. ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi138-43.
- 2- De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016; 1; 6(7): e441
- 3-Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Institutes of Health. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.htm> l. Accessed: January 16, 2020.
- 4- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5): 69-82.
- 5-. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008; 112(2):416-32.
- 6- Sloan SR, Benjamin RJ, Friedmanlain DF, Webb J, Silberstein L. 2003. Transfusion Medicine. In: Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, Look AT. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Sixth Edition 2003, Philadelphia, Saunders 1709-56.
- 7- Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology*. 2009;25(2):48-59.
- 8- Schwarz HP, Dörner F. Karl Landsteiner and his major contributions to haematology. *Br J Haematol*. 2003 May;121(4):556-65.
- 9- Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012;49(4):137-49.
- 10- Weisbrod AB, Nilubol N, Weinstein LS, et al. Association of type-O blood with neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1): E109-E14.
11. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J*. 1953;1(4814):799-801.
- 12-Aird I, Bentall H, Mehigan JA, Roberts JA. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO

groups and peptic ulceration. *Br Med J.* 1954; 2(4883):315–21.

13-Vogel F. Controversy in human genetics. ABO blood groups and disease. *Am J Hum Genet.* 1970; 22 (4):464–75.

14-Newman E, Naifeh GS, Auer JE, Buckwalter JA. Secretion of ABH antigens in peptic ulceration and gastric carcinoma. *Br Med J.* 1961; 1(5219):92–4.

15-Huang JY, Wang R, Gao YT, Yuan JM. ABO blood type and the risk of cancer - Findings from the Shanghai Cohort Study. *PLoS One.* 2017;12(9): e0184295.

16- Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *European journal of cancer.* 2010;46(18):3345-50.

17- Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA. et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nature genetics.* 2009;41(9):986- 90.

23-Mustacchi P, Shonfeld EM, Lucia S. Survival in Acute Leukemia: The Influence of Blood Groups, Sex, and Age at Onset. *Annals of internal medicine.* 1960;52(5):1099-107.

24-Tavasolian F, Abdollahi E, Vakili M, Amini A. Relationship between ABO blood group and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology.* 2014; 4(1):1-4

25- Kar F, Andıç N, Kiraz Z. Distribution of Blood Groups in Different Types of Leukemia Patients in Eskişehir, Turkey. *Turk J Life Sci.* 2018; (3) 1:214-7.

18- Nagy P, Jakó J, Kiss A, Tamás E, Telek B, Rak K. Sex-linked difference in blood-group distribution among patients suffering from acute leukaemias. *Br J Haematol.* 1981;48(3):507-8.

19-Steinberg AG, Steinfeld JL. The genetics of acute leukemia in children. *Cancer.* 1960;13(5):985-99.

20-Shirley R, Desai R. Association of leukemia and blood groups. *Journal of Medical Genetics.* 1965;2(3):189.

21- MacMahon B, Forman D. Variation in the duration of survival of patients with acute leukemia. *Blood.* 1957;12(8):683-93.

22-Sadeghian MH, Ebrahimzadeh S. Frequency of ABO and Rh blood groups in patients with acute leukemia. *J Gorgan Uni Med Sci.* 2011; 13(1): 121-6.

Anesthetic management of allograft reconstruction following hemipelvectomy: A series of 12 cases

Hemipelvektomi sonrası allogreftle rekonstrüksiyonda anestezi yönetimi: 12 olgu serisi

Tugba Askin¹, Süheyla Ünver¹, Mensure Kaya¹, Dilek Kalaycı¹, Kubra Kutay Yazıcı², Ahmet Fevzi Kekeç³, Bedii Safak Gungor⁴

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği

²Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği

³Dörtyol Devlet Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

⁴Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.08.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 15.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.53215

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Literatürde hemipelvektomi anestezi yönetimi hakkında karşılaşılan çok fazla bilgi 5 bulunmamaktadır. Bu çalışma ile nadiren yapılan hemipelvektomi sonrası allogreftle rekonstrüksiyon anestezi yönetimine dikkat çekmek istiyoruz.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Aralık 2010- Şubat 2014 tarihleri arasında internal hemipelvektomi ve allogreftle rekonstrüksiyon cerrahisi yapılan hastalarda dosya incelemesi retrospektif olarak yapıldı. Yaş, cinsiyet, ASA, ek hastalık, uygulanan anestezi yöntemi, preoperatif ve postoperatif hemoglobin değeri, intraoperatif kanama miktarı, intraoperatif verilen mayi ve kan transfüzyon miktarı, operasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, mortalite-morbidite oranları değerlendirildi.

BULGULAR: Bu çalışmada 12 hasta dosyası değerlendirildi. Hastalar ortalama yaşları $37,5 \pm 14,6$ (10 – 57 arasında) idi. 10 hastaya genel anestezi, 2'sine kombine spino-epidural (KSE) anestezi uygulandığı görüldü. Ortalama intraoperatif kanama miktarı 2346 ± 1504 ml idi. Sıvı yönetimi ile ilgili olarak ortalama 3916 ± 1673 ml kristalloid, 812 ± 441 ml kolloid, 1479 ± 856 ml eritrosit süspansiyonu ve 350 ± 302 ml TDP intraoperatif kullanıldı. Ortalama cerrahi süre $273,8 \pm 69$ dk, postoperatif yoğun bakımda kalış süresi $38,0 \pm 34,6$ saat, hastanede kalış süresi $25,4 \pm 21,4$ gün idi. 12 hastanın 5'i anestezi dışı sebeplere bağlı olarak operasyondan birkaç ay sonra kaybedildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hemipelvektomi sonrası allogreftle rekonstrüksiyon cerrahisi yapılan hastaların, tam bir anestezi öncesi viziti ve bütün perioperatif dönemi kapsayan yakın takibi öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, hemipelvektomi, allogreft

ABSTRACT

INTRODUCTION: There are not many reports encountered regarding anesthesia management of hemipelvectomy in the literature. We would like to call attention to anesthetic management of allograft reconstruction following hemipelvectomy with this study, which is rarely performed.

METHODS: The records of patients who underwent internal hemipelvectomy between December 2010 and February 2014 were retrospectively evaluated. The age, gender, ASA, comorbidity, anesthesia method applied, hemoglobin values, intraoperative amount of bleeding, amount of intraoperatively administered fluid and blood transfusion, duration of operation, intensive care stay and hospitalization, mortality and morbidity rates were analyzed.

RESULTS: 12 patients were evaluated in this study. The mean age of all patients was $37,5 \pm 14,6$ (range between 10 and 57). The anesthetic management was provided by general anesthesia for ten patients and combined spinal-epidural (CSE) anesthesia for two patients. The mean intraoperative amount of bleeding was 2346 ± 1504 ml. With regards to fluid management, 3916 ± 1673 ml crystalloids, 812 ± 441 ml colloids, 1479 ± 856 ml erythrocyte suspension, and 350 ± 302 ml fresh frozen plasma were infused during intraoperative period. The mean duration of surgery, intensive care stay and hospitalization were 273.8 ± 69 minutes, 38.0 ± 34.6 hours and 25.4 ± 21.4 days, respectively. Five patients out of 12 were died a few months after the surgery, but the anesthetic management was not found to related with the mortality.

DISCUSSION AND CONCLUSION: We recommend a perfect pre-anesthetic visit and close follow up including whole perioperative period for the patients undergoing allograft reconstruction surgery following hemipelvectomy.

Keywords: Anesthesia, hemipelvectomy, allograft

INTRODUCTION

Hemipelvectomy procedures are widely preferred as a surgical treatment option for pelvic tumors. Reconstructive surgery by using bone allograft is a surgical reconstruction technique following hemipelvectomy (1, 2). The surgical treatment of pelvic tumors is prone to many complications because of the complex anatomy of pelvis, which has a close relationship with neurovascular structures and it is not always easy to access adequate surgical margins during surgery (3).

Since hemipelvectomy procedures are technically difficult, a large tissue trauma secondary to surgery leads to a major blood loss, which is also facilitated by the administration of preoperative neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy, almost a current standard for pelvic tumors (4, 5). The systemic inflammatory response due to major surgery along with a massive blood transfusion and an extensive fluid loss raise many postoperative problems including organ failures (6). Therefore, the anesthetic management for hemipelvectomy requires careful evaluation, close follow up and monitoring of the patient throughout the whole perioperative period.

Although there is a large number of studies published in the literature (7, 8) regarding the surgical technique and surgical complications of hemipelvectomy, not many reports are presented on anesthetic management of this procedure. These kinds of surgeries need expert surgical approach and can only be performed in a small number of medical centers. The prediction and prevention of problems associated with anesthesia that might be encountered intraoperatively is another challenging problem. The aim of our retrospective study is to provide input to the current literature by presenting our anesthesia

experiences of patients undergoing allograft reconstruction following internal hemipelvectomy.

MATERIAL METHOD

This study was a retrospective study at a single centre, performed with approval by the ethical board (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee protocol no: 2014-2-83). The medical records of patients, who underwent internal hemipelvectomy and extremity preserving pelvic resection and fresh frozen massive pelvic allograft bone transplantation, due to pelvic tumors between December 2010 and February 2014, were retrospectively analyzed. The medical records of patients The parameters analyzed were age, gender, American Society of Anesthesiologists scores (ASA), comorbidity, histopathological analysis and stage of the lesion, the anesthesia method applied, preoperative and postoperative hemoglobin values, intraoperative amount of bleeding, amount of intraoperatively administered fluid and blood transfusion, urine amount, duration of operation, the number of reoperations and neoadjuvant chemotherapy sessions, the duration of intensive care and hospital stay, mortality and morbidity rates. Data were obtained from the medical records of the patients and from the anesthesia and intensive care follow-up forms.

Statistical evaluation was performed using SPSS 16.0 package program (SPSS Inc., Chicago, U.S.A) and the following tests were conducted: Normal distribution of the variables was tested with visual (histogram and probability graphics) and analytic methods (Kolmogorov– Smirnov Shapiro-Wilk tests). Statistical analysis data were expressed as mean $\pm$ standard deviation, median (25-75%), (Min-Max), and n (%). Level of significance was

accepted as $p < 0.05$. Qualitative variables were evaluated using Chi-square test or Fisher's exact Chi-square test.

RESULTS

All patients were preoperatively evaluated one to two weeks prior to the scheduled day of operation. Preoperatively administered chemotherapy and radiotherapy were recorded in the anesthesia preoperative evaluation form, in addition to systems questioning and examinations, which are required for all other types of surgery. For one patient medical oncology and hematology consultation were requested, for neutropenia and thrombocytosis, respectively in addition to the preoperative standard laboratory tests.

The perioperative data of the 12 patients included in the study is summarized in Table 1. The amounts of fluid and blood products replaced intraoperatively, duration of operation are also demonstrated in Table 1. Mean preoperative and postoperative hemoglobin (Hb) values and amount of intraoperative bleeding were 12.0 ± 2.1 g dL⁻¹, 10.5 ± 1.4 g dL⁻¹ and 2345.8 ± 1504 ml, respectively. It was observed from the medical records that none of the patients were transfused intraoperative platelet suspension. Intraoperative hourly urine output was measured in all patients and mean urine amount at the end of the operation was 636 ± 560 ml. The comorbidities of patients are demonstrated in Table 2. A total of seven patients had comorbid diseases.

All the patients were anatomically reconstructed using fresh frozen allografts obtained following surgical resection. It was ascertained from the medical records that reconstruction methods, such as osteosynthesis, lumbopelvic stabilization, and total hip joint replacement arthroplasty were performed following residue pelvis, and prior to allografting.

Regional anesthesia was preferred as the anesthesia method in only two patients. CSE (combined spinal – epidural) anesthesia was performed using intrathecal bupivacaine 15 mg. From the medical records, it was learned that of the two cases with CSE, one had asthma and the other had congenital single kidney. Propofol, fentanyl, lidocaine and rocuronium were used for the induction of general anesthesia. O₂+N₂O and sevoflurane 2% were selected for the maintenance of anesthesia. Internal jugular vein cannulation was performed in the patients who received general anesthesia and a large bore intravenous access was placed in patients who received regional anesthesia. There was no occurrence of intraoperative cardiac arrest in any of the patients.

The length of postoperative intensive care unit and hospital stay are detailed in Table 3. Postoperative intensive care unit stay was prolonged in three patients (48 hours in two patients and 144 hours in one patient). These three patients were among the four patients who had the largest amount of intraoperative bleeding. All the other patients were transferred from the intensive care unit to the orthopedics ward 24 hours postoperatively.

For postoperative analgesia, patient controlled epidural analgesia method was used in two patients who received combined spinal-epidural anesthesia through the epidural catheter with bupivacaine 0.0125% and fentanyl 2 µg mL⁻¹. Intravenous patient control analgesia method using tramadol 10 mg mL⁻¹ was used in ten patients who received general anesthesia.

It was understood from the hospital's database that six patients underwent reoperation following hemipelvectomy and reconstruction surgery. The duration of the first operation of the patients who underwent reoperation (322.6 ± 43 minute) was significantly higher compared to those who had no reoperation (225.0 ± 52)

Table 1: Perioperative patient data

Patient	Age		ASA	Intraoperative fluids administered				Surgery	Duration
				(ml)				Anesthesia	
				Crystalloid	Colloid	ES	FFP	(Minute)	
1	45	M	2	2800	1500	900	0	GA	310
2	20	M	1	6200	1000	2500	900	GA	360
3	42	F	2	3700	1000	2000	600	GA	300
4	53	F	2	5500	1500	2500	600	GA	330
5	23	M	2	3500	500	1250	0	CSE	246
6	43	F	2	6000	1000	2500	300	GA	360
7	43	M	3	6000	500	2000	600	GA	340
8	31	F	2	2700	1000	750	300	GA	200
9	53	M	2	3500	750	500	0	CSE	195
10	57	M	2	1700	500	500	450	GA	195
11	10	M	2	1400	0	350	0	GA	180
12	31	M	2	4000	500	2000	450	GA	270
				3916±	812±	1479±	350±		273±
mean±				1672	441	855	302		68
SD									

ASA: American Society of Anesthesiologists risk classification; mean±standard deviation; F:

Female, M: Male; ICU: Intensive care unit; CSE: Combined spino-epidural anesthesia; ES:

Erythrocyte suspension ; FFP: Fresh frozen plasma; SD: Standard deviation

($p < 0.05$). Furthermore, the amount of intraoperatively administered fluids (3366.6 ± 1341 ml), in the first operation in the patients who underwent reoperation was found to be significantly higher compared to the intraoperative amount of fluids (1325.0 ± 824 ml) administered to the patients who had no reoperations ($p < 0.05$).

Histopathological analyses of the internal hemipelvectomy specimens are seen in Table 4. It was noted that patients 1, 2 and 3 had received neoadjuvant radiotherapy, neoadjuvant chemotherapy and combined radiotherapy and chemotherapy, respectively. No statistical difference was found in the duration of postoperative intensive care stay and hospital stay between the patients who had or had not received neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy ($p > 0.05$).

It was established that mortality had occurred in five patients by the last date of follow-up (December 2014) due to reasons

associated with their diseases. The causes of mortality were wound site problems, thrombus in the carotid artery and abdominal aorta, and postoperative respiratory failure due to lung metastasis in three patients.

Table 2: Comorbidities of the patients

Comorbidity	number
Coronary artery disease	2
Hypertension	1
Diabetes Mellitus	2
Asthma	1
HBV	1
Total	7

HBV: Hepatitis B antigen positivity in the serum of the patient

DISCUSSION

We believe that preoperative evaluation is as important as intraoperative and postoperative follow-up. Additionally, the preoperative evaluation should include an assessment of the effects of both the tumor and its treatment (9). Because cancer patients have some characteristic features that influence anesthetic management although there is no clear recommendation for either general or regional anesthesia. Findings that might have an influence on anesthesia, such as radiotherapy and chemotherapy treatments performed in this period, should be questioned and changes in the treatment site, vascular damage, and toxic effects on the heart and lungs should also be evaluated. Furthermore the necessary preparation of blood products should be planned with the blood bank, prior to the operation, in case of major blood loss during surgery. The mean intraoperative bleeding volume was 2345.8 ± 1504 ml in our cases. That shows that bleeding can be variable. The amount of blood loss might be very high, due to the presence of large tumors close to vascular structures and the necessity of large resections, large tissue dissection and the long duration of operations in hemipelvectomy and

reconstruction surgery. Trauma to major pelvic vessels during surgery may result in severe blood loss, at a high rate and volume, due to tumors that block access to the vascular structures (4).

Tablo 3: Intensive care, hospital stay durations

	n	median	min- max
Intensive care time (hours)	12	24	24- 144
Hospital stay (days)	12	19,5	7- 84

Coagulopathy may be observed, due to the massive blood transfusions performed secondarily to massive blood loss. Fresh frozen plasma and platelet suspensions are transfused to treat the coagulopathy. Additionally, the monitoring of blood loss is challenging during the surgery. Majority of the blood loss remains obscure, due to surgical drapes and tampons, and even blood flow under the operation table. Due to the reasons stated above, normally large intravenous vascular access or central vein catheterization are required for blood and blood products. Blood loss in amounts close to that of the intraoperative bleeding may continue during the postoperative period. Decreasing the blood loss is important, since the infection risk is higher in patients with a greater amount of blood loss (10-12).

The controlled hypotension method, used in order to decrease blood loss, was not seen in this retrospective study. This was probably due to the difficulty in providing intraoperative hemodynamic stability. Cell saving methods are not used, due to the possibility of the infusion of neoplastic cells and the risk of metastatic disease (13). A condition that further challenges anesthesia management is that of cardiovascular collapse, which might be due to the possibility of embolic particles passing into the pulmonary circulation.

Aprotinin as an antifibrinolytic agent has been studied in several studies including major orthopedic surgery. It could significantly reduce blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing major orthopedic surgery (14). But there are several

conflicting reports in the literature for different surgery specialties regarding blood loss or transfusion (15-17). Aprotinin is not used in our clinic routinely for such major orthopedic surgery.

Table 4: Histopathological diagnosis

Histopathology		number
Ewing sarcoma	M	2
Osteosarcoma	M	3
Condrosarcoma	M	1
Malignant mesenchymal tumor	M	2
Giant cell tumor of the bone	B	1
Plasmocytoma	M	1
Cyst hydatid	B	1
Desmoid tumor of the bone	B	1
Total		12

M: Malignant tumor, B: Benign tumor

Pressure on the femoral canal, as seen in knee and hip arthroplasty and in intramedullary fixation surgery for femur fractures, causes the release of emboli containing vasoactive, inflammatory and thrombogenic substances into the circulation (18, 19). In a study of Molnar et al. it was reported that 16 of 49 cases experienced cardiovascular instability during periods of pressure on the femoral canal (4). We observed that ephedrine was used in doses of 5-15 mg in addition to the replacement of intravenous fluid and blood products for the treatment of intraoperatively developed hypotension in 7 out of 12 cases that we analyzed. Nevertheless, no inotropic agents were administered during the operation. Providing a preemptive normovolemia in this critical period, increasing the amount of inspired oxygen and decreasing the depth of applied anesthesia volatile agents etc. or vasodilating drugs, might be helpful (9). Following general anesthesia, no patients required mechanical ventilation in the surgical intensive care unit postoperatively

after extubation. It was observed that paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory agents were used, particularly in the early postoperative period, in addition to epidural and intravenous patient controlled analgesia methods, for postoperative pain management.

Postoperative day 1 International Normalized Ratio (INR), prothrombin time (PT), and Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) values in the patients with epidural catheters were found to be within acceptable limits. It was also observed that no neurological complications were recorded in the two patients who had undergone regional anesthesia. Our study may have several limitations since it is just a basic type of descriptive and retrospective study. Another limitation of the study was small sample size. Additionally, the anesthetic method may vary according to the individual preference and experience of the anesthesia providers at our institution.

Conclusion

Anesthesia management in hemipelvectomy and reconstruction surgery is a challenging process, due to the unpredictable amount of bleeding and the long duration of surgery, and in terms of follow-up. According to our studies, it can be established that the control and follow-up of bleeding, the resuscitation of appropriate fluids and blood products, are the interventions generally performed in these cases.

In conclusion, in allograft reconstruction surgery following hemipelvectomy, accurate evaluations starting in the preoperative period should be continued with close hemodynamic follow-up during the operation and also in the postoperative period. Due to these reasons, communication and collaboration of anesthesia, surgery, blood bank and postoperative intensive care units are important.

Acknowledgments: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W. Clinical experience with allograft implantation. The first ten years. *ClinOrthopRelat Res* 1983; 174: 69 - 86.
2. Langlais F, Lambotte JC, Thomazeau H. Long-term Results of Hemipelvis Reconstruction With Allografts. *ClinOrthopRelat Res* 2001; 388: 178 - 86.
3. Carter SR, Eastwood DM, Grimer RJ, Sneath RS. Hindquarter amputation for tumors of the musculoskeletal system. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72: 490 - 493.
4. R. Molnar, G. Emery, P. F. Choong. Anaesthesia for hemipelvectomy - a series of 49 cases. *Anaesthesia and Intensive Care* 2007; 35: 536 - 543.
5. Couto A.G.H, Araújo B., Vasconcelos R.A.T., RenmiM.J., Fonseca C.O., Cavalcanti I.L.. Survival rate and perioperative data of patients who have undergone hemipelvectomy: a retrospective case series. *World Journal of Surgical Oncology* 2016; 14:255.
6. Flóris I, Bodzay T, Vendégh Z, Gloviczki B, Balázs P. Short - term results of total hip replacement due to acetabular fractures. *Ekleml Hastalik Cerrahisi* 2013; 24: 64 - 71.
7. Apffelstaedt JP, Karakousis CP. Partial and Complete Internal Hemipelvectomy: Complications and Long Term Follow up. *J Am Coll Surgery* 1995; 181:43-48
8. Karakousis CP, Emrich LJ, Driscoll DL. Variants of Hemipelvectomy and Their Complications. *Am J Surg* 1989; 158(5):404-408.
9. Monedero P1, Calderón R, Moreno-Jiménez M, Aramendía JM, Otero M. Anesthesia for the patient with cancer. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001 Nov; 48: 423 - 433.
10. Tan MH, Mankin HJ. Blood transfusion and bone allografts. Effect on infection and outcome. *ClinOrthopRelat Res.* 1997 Jul; 340: 207 - 14.
11. Lopez - Sosa FH, Polly D, Bowen JR, Eppes SC, Klein JD, St John KH, et al. Serum Cefazolin Levels During Spinal Fusion: Effect of Blood Loss and Duration of Surgery. *J Spinal Disord* 1993; 6: 296 - 299.
12. Öztürk R, Aydın M, Arkan M, Toğral G, Aydın G, Güngör BŞ. The report of tumor resection prosthesis infection due to *Sphingomonas paucimobilis*. *Acta Oncol Tur* 2016; 49(1): 57-60
13. Hansen E, Wolf N, Kneuchel R. Tumour cells in bloodshed from the surgical field. *Arch. Surg* 1995; 130: 387 - 393.
14. Huang F, Zhao Q, Guo C, Ma G, Wang Q, Yin Y, et al. Use of aprotinin to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *Transfusion and Apheresis Science* 2014; 51: 152 - 161.
15. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 2319-2331.
16. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Roy A. Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. *Transplantation* 2011; 91: 1273-1278.



17. Ickx BE, van der Linden PJ, Melot C, et al. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and red blood cell transfusion requirements during the late stages of liver transplantation. *Transfusion* 2006; 46: 595–605
18. Dahl OE. Cardiorespiratory and vascular dysfunction related to major reconstructive orthopedic surgery. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 607 - 614.
19. Modig J, Busch C, Olerud S, Saldeen T, Waernbaum G. Arterial hypotension and hypoxaemia during total hip replacement: the importance of thromboplastic products, fat embolism and acrylic monomers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1975; 19: 28 - 43.

Bladder perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): A case report

Mesane perivasküler epitelioid hücreli tümör (PEComa): olgu sunumu

Cevdet Serkan Gokkaya¹, Cüneyt Özden¹, Sahin Pasali¹, Onder Bozdoğan², Tolga Bağlan², Bige Sayın³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 11.04.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.38802

ÖZET

Perivasküler epitelioid hücre tümörleri (PEComa) belirsiz malignite potansiyeli olan, çok nadir bir mezenkimal kanserdir. Mesane lokalizasyonunda primer PEComa nadir olarak görülür. PEComa'larda malignite kriterleri tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması, yüksek mitotik aktivite, nekroz, infiltrasyon ve vasküler invazyon varlığıdır. Bu kriterlerden en az 2'sinin bulunduğu PEComa'lar malign olarak kabul edilir. Görüntüleme yöntemleri ile ayrıca tanıya yardımcı spesifik makroskopik özellikler göstermemesi nedeni ile tanısı sadece histopatolojik inceleme ile konulabilmektedir. Mesanede tümörün büyüklüğü ve yerine göre transüretral rezeksiyon, parsiyel sistektomi veya radikal sistektomi ile cerrahi tedavi önerilir. Bu olgu sunumunda mesane lokalizasyonunda primer PEComa'lı bir vakanın tanı ve tedavisi değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Mesane, parsiyel sistektomi, perivasküler epitelioid hücre tümörleri

ABSTRACT

Perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) are a very rare mesenchymal cancer with unclear malignancy potential. Primary PEComa is rare in bladder localization. We have presented a case with a primary PEComa of the bladder. The criteria for malignancy in PEComas include greater than 5 cm tumor size, high mitotic activity, necrosis, infiltration and vascular invasion. PEComas with at least 2 of these criteria are considered malignant. The diagnosis can be made only by histopathological examination because it does not show specific macroscopic features to assist in differential diagnosis with imaging methods. Surgical treatment is recommended with transurethral resection, partial cystectomy or radical cystectomy according to the size and location of the tumor in the bladder. In this case report, the diagnosis and treatment of a case with primary PEComa in bladder localization were evaluated.

Keywords: Bladder, partial cystectomy, perivascular epithelioid cell tumors

INTRODUCTION

Perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) are a very rare mesenchymal cancer with unclear malignancy potential (1). Angiomyolipoma, clear cell sugar tumor of the lung and lymphangioleiomyomatosis are part of the PEComa family (2, 3). PEComa has been reported in various localizations including uterus, fallopian ligament, vulva and prostate (3). Primary PEComa is rarely seen in bladder localization. The criteria for malignancy in PEComas include greater than 5 cm tumor size, high mitotic activity, necrosis, infiltration and vascular invasion. PEComas with at least 2 of

these criteria are considered malignant (2). In this case report, the diagnosis and treatment of a case with primary PEComa in bladder localization were evaluated.

CASE REPORT

A 37-year-old male patient was admitted to our clinic in July 2015 with the complaint of painless hematuria that persisted for the last 2 months. The patient's medical history and family history were unremarkable. The patient had a smoking habit. Physical examination was normal. Chest X-ray, hemogram values, serum biochemistry and

urine culture were normal. Abdominopelvic computed tomography (CT) revealed a 66x75 mm homogeneous, highly dense mass in the right anterolateral wall of the bladder which has necrosis areas at the centre. Neovascularization was present around the mass and the entire bladder (Figure 1). In cystoscopy performed under general anesthesia, the bladder mucosa was normal and there was an impression of 3 cm mass at the dome near the right side wall which originated from outside the bladder. This mass was not transurethrally resected because it was known to be highly vascularized on abdominopelvic CT. Percutaneous biopsy was planned. Trucut biopsy from the mass performed by interventional radiology. Pathological examination of the smears was pointing a lesion which is a member of perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) group, especially angiomylipoma. With these findings, partial cystectomy was performed in the patient who was thought to have primary PEComa localized in the bladder. The patient was discharged on the 7th postoperative day. The macroscopic examination of the surgical specimen revealed a 7x6,5x6 cm sized, encapsulated, smooth surface, occasional hemorrhagic and a medium hardness lesion. The pathological examination of the specimen was consistent with perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) and was reported to contain malignancy potential because of the presence of a lesion greater than 5 cm, cellularity, pleomorphism, and giant cells (Figure 2). The patient followed up with local cystoscopy and abdominopelvic CT. There is no local and systemic recurrence at the postoperative 36th month.

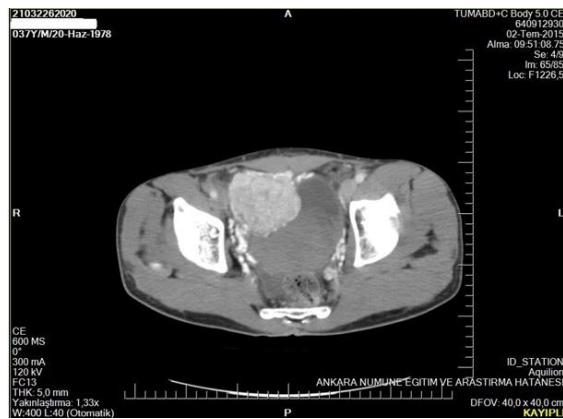


Figure 1: Mass on the right anterolateral wall of the bladder in computed tomography

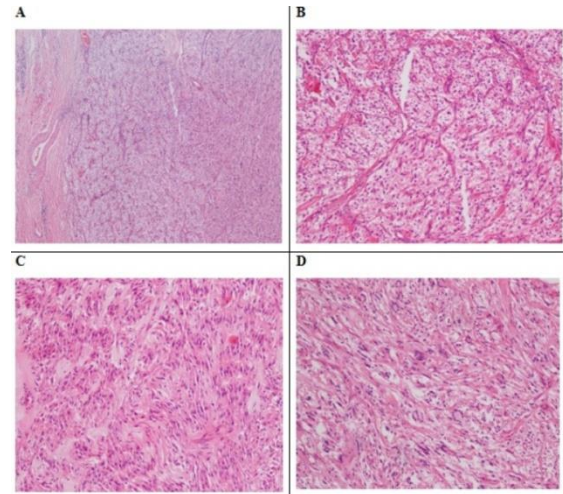


Figure 2: Histopathologic examination revealed neoplasia of well-defined, clear and eosinophilic epithelioid cells (A, B), Spindle cells (C) and giant cells are seen in some areas (D). H&E, Original magnification; A X40, B, C, D X100

DISCUSSION

Perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) are a very rare mesenchymal cancer with unclear malignancy potential. In 1992, Bonetti and colleagues described the perivascular epithelioid cells in the angiomylipomas of the kidney and liver and in the clear cell sugar tumors of the lung as PEC. In 1996, Zamboni et al. suggested the use of the term PEComa for mesenchymal neoplasms consisting of perivascular epithelioid cells (4). The term PEComa is an inclusive term, including angiomylipoma, a clear-cell “sugar” tumor of the lung and extrapulmonary regions, lymphangioleiomyomatosis, a clear cell myomelanocytic tumor of the falsiform ligament / ligamentum teres, and rare transparent cell tumors of other anatomical regions (5).

The diagnosis can be made only by histopathological examination because it does not show specific macroscopic features to assist in differential diagnosis with imaging methods (6). Perivascular epithelioid cells are typically cells with epithelioid appearance in the perivascular localization, with a centrally located, round-oval nucleus, an unclear nucleolus and transparent-granulated cytoplasm (5). PEComas are mesenchymal tumors showing melanocytic and smooth muscle cell characteristics. This pathological finding has been demonstrated by the detection of immunohistochemical positivity of melanocytic

markers (SMA, MSA, heartin, caldesmon) in addition to smooth muscle cell markers (HMB45, Melan A tyrosinase, microphthalmia transcription factor) (7).

PEComas can be detected in all parts of the body, although uterus is the most common organ (4). In the genitourinary system bladder is second most common organ after kidney. In the English literature, 19 cases of PEComa which originated from the bladder have been reported so far (5, 6, 8). They are observed equally in both sexes. The age of diagnosis is between 16 and 64 years. The mean age at diagnosis was 35.8 years. The sizes of the masses identified so far vary between 1.5 cm and 9.2 cm (4). Except for the case described by Russel et al. in 2014, PEComas originating from the bladder were observed solitary (5, 8).

The most common symptom is hematuria in PEComa cases originated from the bladder described so far as our case. Other than hematuria, pelvic pain, abdominal discomfort, frequent urination, dysuria, urethral pain are the other symptoms observed at the time of diagnosis (9). In 2006, Parfitt et al. diagnosed a PEComa with enterovesical fistula (1).

In 2005 Folpe et al. defined the malignancy criterias for non-angiomylipoma, soft tissue and gynecological PEComas. According to this study, which 26 cases were examined, PEComas were divided into 3 groups as benign, indefinite malignant potential, and malignant. PEComas with a low cellularity, less than 5 cm, low nuclear grade, mitotic rate less than 1/50 hpf, non-infiltrating, without vascular invasion and necrosis were classified as benign. PEComas have at least 2 of the malignant criterias which are greater than 5 cm, infiltrative growth pattern, high mitosis, pleomorphism, necrosis or vascular invasion were classified as malignant. PEComas carrying only one of these features were classified as indefinite malignant potential (2). Our case was thought to be malignant because of the fact that the mass was 7 cm, the proliferation index was 5%, and it included pleomorphism. According to this classification, at least 7 cases presented so far should be classified as malignant. However, only 3 of them have an aggressive behavior pattern. Only one of the cases died 12 months after diagnosis because of metastatic disease. Therefore, the behavior pattern of PEComas arising from the bladder cannot be clearly predicted (5, 6).

In the current literature, the optimal treatment of PEComas originating from the bladder is unknown. According to the cases described so far, 6 were treated with TUR-MT (transurethral bladder resection), 3 were treated by partial cystectomy after TUR-MT, 8 were treated by partial cystectomy and 2 were treated by radical cystectomy after TUR-MT (5, 8). The patient was diagnosed with enterovesical fistula by Parfitt et al. in 2006 treated with IFN- α in addition to partial cystectomy and partial bowel resection. No recurrence was reported in the patient with follow-up of 48 months (1). Williamson et al. described a case with TFE3 gene mutation in 2013 and treated with radical cystectomy after TUR-MT because of recurrence at 6th month. Although the patient received palliative chemotherapy for sarcoma, he died in the 12th month after the diagnosis. Palleschi et al. diagnosed a primary bladder PEComa with multiple bone metastases in 2014. The patient was diagnosed with TUR-MT and chemotherapy was planned with anthracycline which is the first line treatment in soft tissue tumors, due to skeletal metastasis. However he had systolic and diastolic cardiac dysfunction so he was treated with gemcitabine. It was reported an improvement in bone metastases 6 months after the beginning of treatment and there was no new lesion (6).

Because of most cases have a benign character, the primary excision of the mass is usually curative. Our case was treated with partial cystectomy and no recurrence was observed in 36 months follow-up. Although treatment modalities such as chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy are used in local advanced and metastatic diseases in PEComas, these treatments are observed as case reports rather than standardized and validated treatment protocols (8).

PEComas have been associated with autosomal dominant inherited genetic diseases with loss of TSC1 (tuberous sclerosis complex 1) and TSC2 genes which are thought to play a role in the mTOR (mammalian Target of rapamycin) pathway. Therefore, the use of mTOR inhibitors in the medical treatment of PEComas has been tried and successful results have been obtained. A case of complete remission with everolimus was reported in a patient with retroperitoneal PEComa. However, this association found in other PEComas has not

been shown in any of the primary bladder PEComas so far (6, 7).

CONCLUSION

Primary PEComas of bladder is a rare pathology with unclear malignancy potential. Surgical treatment is recommended with transurethral resection, partial cystectomy or radical cystectomy according to the size and location of the tumor in the bladder. Close follow-up of cystoscopy and imaging methods should be performed in cases with have malignancy potential.

REFERENCES

1. Parfitt JR, Bella AJ, Wehrli BM, Izawa JI. Primary PEComa of the bladder treated with primary excision and adjuvant interferon-alpha immunotherapy: a case report. *BMC Urol* 2006;22(6):20.
2. Tarplin S, Osterberg EC, Robinson BD, Herman MP, Rosoff JS. Perivascular epithelioid cell tumour of the bladder. *BMJ Case Rep* 2014;14: 2014. doi: 10.1136/bcr-2014-205500.
3. Shringarpure SS, Thachil JV, Maya M. PEComa of the urinary bladder. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(5):1032-4. doi: 10.4103/1319-2442.100943.
4. Sarti A, Rubilotta E, Balzarro M, Cerruto MA, Brunelli M, Artibani W. Bladder perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): a case report and literature review. *Urologia* 2015;82(2):120-3. doi: 10.5301/urologia.5000045.
5. Martignoni G, Pea M, Zampini C, Brunelli M, Segala D, Zamboni G, et al. PEComas of the kidney and of the genitourinary tract. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(2):140-59. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.006.
6. Palleschi G, Pastore AL, Evangelista S, Silvestri L, Rossi L, Di Cristofano C, et al. Bone metastases from bladder perivascular epithelioid cell tumor - an unusual localization of a rare tumor: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8: 227. doi: 10.1186/1752-1947-8-227.
7. AbouGhaida R, Nasr R, Shahait M, Khairallah A. Bladder perivascular epithelioid cell tumours. *BMJ Case Rep* 2013;2013:200153. doi:10.1136/bcr-2013-200153.
8. Creti S, Romagnoli D, Severini E, Baldoni C, Bondi A, Di Campli A, et al. Primary Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Bladder: A Case Report With 2-Years of Follow-Up and Review of Current Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):e79-e81. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.010.
9. Yin L, Bu H, Chen M, Yu J, Zhuang H, Chen J, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm of the urinary bladder in an adolescent: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2012;7:183. doi: 10.1186/1746-1596-7-183.

Pendulous Breast Radiotherapy in Prone Position

Prone Pozisyonda Pandüler Meme Radyoterapisi

Yasemin Güzle Adaş, Muzaffer Bedri Altundağ, Tamer Calikoglu, Serab Uyar, Ali Rıza Üçer, Gülçin Ertaş, Atila Demirkasimoğlu, Sema Durmuş Düzgün, Hayati Abanuz, Erdal Demir, Kenan Özbaşı

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 11.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.00378

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme koruyucu cerrahi uygulanmış meme kanseri tanılı hastalarda adjuvan radyoterapi standart tedavidir. Radyoterapi sonrası kozmetik sonuçları en çok etkileyen faktörlerden birisi de meme boyutudur. Bu çalışmanın amacı pandüler meme nedeni ile prone pozisyonda radyoterapi uyguladığımız hastalarda kozmezis ve dozimetrik dağılımının değerlendirilmesidir. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Temmuz 2015-Ağustos 2017 tarihleri arasında meme koruyucu cerrahi uygulanmış 17 hastaya prone pozisyonda radyoterapi uygulandı. Hastalara prone meme yatağı ile simülasyon yapıldı ve konvansiyonel fraksinasyonla tüm memeye 50 Gy; tümör yatağına ortanca 14 Gy (10-16 Gy) radyoterapi uygulandı. Tedavi planlama sisteminden hedef hacim ve kritik organların dozimetrik değerlendirmeleri yapıldı. RTOG toksisite kriterleri kullanılarak akut ve geç yan etkiler değerlendirildi.

BULGULAR: Meme koruyucu cerrahi uygulanan büyük ve sarkık (panduler) memeli 17 hasta değerlendirildi. Ortalama yaş 59 (38-87); ortalama tümör boyutu 2.2 cm (0,7-5.5 cm) idi. Tüm memeye 50 Gy, tümör yatağına median 14 Gy (10-16 Gy) boost uygulandı. PTV meme minimum, maksimum, ortalama dozları; 3341cGy, 5544 cGy, 5161 cGy; akciğer ortalama doz ve V5, V20, V30 ortalama yüzdeleri: 414 cGy, %10.5, %5, %3.6; kalp ortalama doz ve V5, V10, V30 ortalama yüzdeleri; 256cGy, %7.7, %3.3, %1.2; karşı meme maksimum ve ortalama doz; 1128 cGy ve 44 cGy idi. 7 hastada grade 2, 1 hastada grade 3 radyodermi gelişti. Ortalama 14.5 aylık (1-24 ay) takipte nüks veya kötü kozmetik sonuç gözlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Panduler memelerin supine pozisyonda alınması ile daha çok doz inhomojenitesi görülmekte ve bunun sonucu olarak kozmezis bozulmaktadır. Ayrıca büyük alanların ışınlanması ile akciğer ve kalp toksisitesi artmaktadır. Panduler meme ışınlamalarında prone pozisyon ile iyi doz homojenitesi ve kozmezis sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, pandüler meme, prone pozisyon

ABSTRACT

INTRODUCTION: Adjuvant radiotherapy is the standard treatment for breast cancer patients who underwent breast conserving surgery. One of the most important factors affecting cosmetic results after radiotherapy is breast size. The aim of this study was to evaluate the cosmesis and dosimetric distribution of patients undergoing radiotherapy in the prone position due to pendular breast.

METHODS: Between July 2015 and August 2017, 17 patients who had breast conserving surgery and radiotherapy were evaluated. Patients were simulated in prone position. Fifty Gy to the breast; median 14 Gy (10-16 Gy) boost to the tumor bed were applied. Dosimetric results were evaluated from treatment planning system. Acute and late side effects were evaluated by using RTOG toxicity criteria.

RESULTS: Seventeen patients with pendulous breasts who underwent breast conserving surgery and radiotherapy were evaluated. The mean age was 59 (38-87); mean tumor size was 2.2 cm (0.7-5.5 cm). Median 50 Gy (48-50 Gy) radiotherapy was applied to the whole breast with a median 14 Gy (10-16 Gy) boost to the tumor bed. PTV minimum, maximum and mean doses were 3341 cGy, 5544 cGy, 5161 cGy; mean dose of lung and V5, V20, V30 values were 414 cGy, 10.5%, 5%, 3.6%; hear tmean dose and V5, V10, V30 values were; 256cGy, 7.7%, 3.3%, 1.2%; maximum and mean doses of the contralateral breast were 1128 cGy and 44 cGy. In 7 patients grade 2 radiodermatitis; in 1 patient grade 3 radiodermatitis was observed. There was no recurrence or poor cosmetic outcome during the 14.5 months follow-up (1-24 months).

DISCUSSION AND CONCLUSION: More dose inhomogeneity is seen in the supine position radiotherapy of pendulous breasts and as a result bad cosmetic results may be observed. Also lung and heart toxicity increases with the irradiation of large areas. Good dose homogeneities and cosmetic results may be achieved by prone position.

Keywords: Breast cancer, pendulous breast, prone position

GİRİŞ

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen ve ölüme neden olan kanserler arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alan kanserdir (1). Erken evre (evre I-II) meme kanserli olgular günümüzde genellikle meme koruyucu cerrahi ile tedavi edilmektedir. Meme koruyucu cerrahi uygulanmış olan hastalarda cerrahi sonrası radyoterapi standart olarak önerilmektedir (2-5). Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile yapılan tedavinin amacı düşük lokal nüks ile beraber iyi bir kozmetik sonuç elde etmektir.

Daha önce yapılan çalışmalarda meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmış panduler memeye sahip hastalarda hem doz homojenitesinin hem de kozmetik sonuçların küçük memeye sahip hastalara göre daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır. Özellikle cildin cilde temas ettiği meme sulkusunda cildinbolus etkisi yaratması sonucu bu bölgede doz artışları olduğu ve bunun da cilt yan etkilerinde artışa neden olduğu gözlenmiştir. Panduler memeye sahip hastalarda prone pozisyonda radyoterapi uygulamasının kozmetik sonuçlarının mükemmel olduğu ve 3 ve 5 yıllık lokal kontrol oranlarının da standart radyoterapi tekniklerine benzer olduğu belirtilmiştir (6-8).

Bu çalışmada meme koruyucu cerrahi sonrası prone pozisyonda radyoterapi uygulanmış olan hastalarda kozmetik sonuçların ve radyoterapi doz dağılımının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında prone pozisyonda tedaviye alınmış 17 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya erken evre meme kanseri tanısı ile meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi (RT) uygulanmış olgular dahil edilmiştir.

RT öncesi tüm olguların fizik muayeneleri yapılmış, rutin biyokimya ve hemogram tetkikleri istenmiş, olgular patoloji raporları ve cerrahi öncesi istenmiş olan evreleme tetkikleri ile değerlendirilmiştir.

RT planlama için hastalara prone meme yatağı (Q2 Fix Access Prone G2 Breast Device) ile pozisyonlama ve sabitleme yapılmış; 4D – BT simülatör (Philips Brilliance CT Big Bore Oncology) ile 3 milimetrelilik kesitlerle planlama tomografileri çekilmiştir. BT çekimi sonrası konturlama bilgisayarına gönderilen görüntüler üzerinden her hastaya hedef hacimler (tüm meme ve tümör boost dozu gereken olgularda tümör yatağı) klinik hedef alan olarak belirlenmiştir. Meme hedef hacmi (PTV) belirlenirken planlama BT’de görülen meme dokusu esas alınmıştır. Meme PTV’sine pektoral kaslar ve serratus anterior dahil edilmemiş; PTV sınırları lateralde mid-aksiller çizgiyi, medialde sternal-kostal bileşkeyi geçmeyecek şekilde belirlenmiştir. PTV ciltten 5 mm içeri çekilmiştir. Tümör yatağı cerrahi klipslerle belirlenmiş; cerrahi klips bulunmayan olgularda tümör yatağı belirlenmesi için cerrahi öncesi ultrasonografi ve mamografi görüntüleri ile birlikte; RT planlaması için çekilen planlama tomografilerindeki seroma görüntüleri birlikte değerlendirilmiştir. Tümör yatağı belirlendikten sonra her yönden 1.5 cm’lik marjın verilerek tümör yatağı PTV’si oluşturulmuştur. Tüm hastalarda kritik organlar da (karşı meme, akciğerler, kalp) her BT kesitinde ayrı ayrı çizilmiştir.

Planlama Eclipse planlama sistemi ile field in field (FIF) tekniği kullanılarak yapılmış ve planlama için tanjansiyel alanlar kullanılmıştır. RT Varian Rapid Arc cihazı ile günlük 2 Gray (Gy) fraksiyon dozunda 25 fraksiyonda tüm memeye 50 Gy ; sonrasında tümör yatağına median 14 Gy (10-16 Gy) boost dozu olacak şekilde uygulanmıştır. Duktal karsinoma in situ tanısı olan 2 olguya boost dozu uygulanmamıştır. 8 hastaya prone pozisyonda; 7 hastaya supin pozisyonda boost dozu uygulanmıştır.

Hastalar yan etkiler ve kozmetik sonuçlar açısından rutin kontrollerinde değerlendirilmiştir (RT süresince her hafta, RT’den 2 ay sonra, sonrasında ise 2 yıl boyunca 3 ayda bir). RT’ye bağlı cilt reaksiyonları RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) toksisite değerlendirme kriterlerine göre

skorlanmıştır. RTOG'nin değerlendirmelerine göre soluk, mat eritem, hafif gerginlik kaşıntı grade1; Hassasiyet, parlak eritem, kuru deskuamasyon, ağrı, kaşıntı ve gergin cilt grade 2; ıslak deskuamasyon, soyulma, ağrılı ödem, yeşil/sarı eksüda grade 3; ülserasyon, nekroz grade 4 olarak skorlanır (9). Dozimetrik değerlendirmeler ise planlama bilgisayarı üzerindeki veriler değerlendirilerek elde edilmiştir. Dozimetrik olarak hedef hacim minimum , maksimum , ortalama dozları ; akciğer ortalama dozu ve 5 Gy , 20 Gy ve 30 Gy doz alan hacim yüzdeleri (V5, V10,V30) ; kalp ortalama ve V5,V10,V30 değerleri; karşı meme maksimum ve ortalama dozları değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 17 hastanın 11'inde sağ meme; 6'sında sol meme kanseri tanısı mevcuttu. Ortalama yaş 59 (38-87), ortalama tümör boyutu 2.2 cm (0.7-5.5 cm) olarak saptandı. Hastaların tamamına meme koruyucu cerrahi uygulanmıştı. 2 duktal karsinoma in situ (TisN0M0); 15 invaziv meme karsinom (T1-T2N0M0) tanılı hasta değerlendirildi. Hastalar hormon reseptör verilerine göre değerlendirildiğinde; 12 hastada ER ve PR pozitif , 2 hastada negatif bulunmuş; 3 hastanın ER ve PR verilerine ulaşılamamıştır. Her 2 verilerine göre değerlendirildiğinde 10 hastada Her 2 negatif , 4 hastada pozitif bulunmuş; 3 hastanın ise verilerine ulaşılamamıştır. Yedi hasta kemoterapi, 12 hasta hormonoterapi aldı. Panduler meme nedeni ile hastalara prone pozisyonda RT uygulanmasına karar verildi Tüm memeye 50 Gy, tümör yatağına median 14 Gy (10-16 Gy) boost uygulandı. DCIS tanılı 2 hastaya boost uygulanmadı. 8 hastaya prone pozisyonda (7 foton, 1 elektron), 7 hastaya supin pozisyonda (5 elektron, 1 foton, 1 foton-elektron) boost uygulandı. Ortalama PTV meme hacmi 2094 cc (1467-3316 cc) bulundu. PTV meme minimum, maksimum, mean ve D95 ortalama dozları; 3341cGy, 5544 cGy, 5161 cGy, 4785 cGy idi. Akciğer ortalama mean doz ve V5, V20, V30 ortalama yüzdeleri: 414 cGy, %10.5, %5, %3.6 idi. Kalp ortalama mean doz ve V5,V10,V30 ortalama yüzdeleri; 256cGy, %7.7, %3.3, %1.2 idi. Karşı meme maksimum ve mean doz ortalaması; 1128 cGy ve 44 cGy idi.

Hastaların tümünde RT'ye bağlı cilt değişiklikleri gözlemlendi, 9 hastada grade 1, 7 hastada grade 2, 1 hastada grade 3 akut radyodermatit gelişti. Ortalama 14.5 aylık (1-24 ay) takipte nüks veya kötü kozmetik sonuç gözlenmedi.

TARTIŞMA

Meme koruyucu cerrahi ve adjuvan RT meme kanseri tanısı almış olan birçok kadın hastada mastektomiye eşdeğer sağkalım ve lokal kontrol sağlamaktadır. Ancak panduler memeye sahip kadınlarda cilt katlantılarında , özellikle meme sulkusunda oluşan yüksek dozdan dolayı RT ile ciddi akut cilt reaksiyonları ve sonrasında fibrozis gözlenebilmektedir. Supin pozisyonda RT uygulanmış hastaların sonuçlarını değerlendiren çalışmalarda meme boyutunun büyümesi ile kozmetik sonucun kötüleştiği gözlenmiştir. Clarke ve arkadaşlarının tüm meme RT uygulanmış 78 hastayı değerlendirdikleri çalışmada A kap boyutundaki memelerde %100 iyi kozmetik sonuç elde edilirken , D kap boyutundaki memelerde bu oranın %50'ye düştüğü gözlenmiştir (10). Ray ve arkadaşlarının çalışmasında ise benzer şekilde A ve B kap boyutunda % 92 mükemmel kozmetik sonuç elde edilirken, C kap ve üzerinde bu oran %64'e gerilemiştir (11). Bu nedenle panduler memeye sahip olgularda RT'de prone pozisyonun kullanılması gündeme gelmiştir.

Bergom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1998-2006 yıllarında prone pozisyonda meme RT'si uygulanmış 110 olgunun kozmetik sonuçları değerlendirilmiş, en kötü gözlenen akut yan etki grade 3 olarak raporlanmış ve hastaların %5'inde gözlenmiştir. Ortalama 40 aylık takip sonucunda hastaların %89 'unda mükemmel kozmetik sonuç elde edilmiştir (12). Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada grade 3 akut cilt yan etkisi gözlenmiş ve takiplerde hastaların %100'ünde mükemmel kozmetik sonuç elde edilmiştir. Bu farklılık hem çalışmalardaki hasta sayılarının hem de hasta özelliklerinin (vücut kitle endeksi, kemoterapi-hormonoterapi kullanımı, ırk, cilt rengi gibi) farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Chen ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada prone pozisyonda tedaviye alınmış erken evre meme kanseri tanılı 21 hasta hem dozimetrik açıdan hem kozmetik sonuçlar açısından değerlendirilmiştir. Ortalama 26.8 aylık takipte hastaların %88'inde

grade 1 dermatit gözlenmiş, grade 2 ve üzeri cilt yan etkisi gözlenmemiştir. Supin pozisyonla karşılaştırmalı değerlendirmede panduler memeye sahip bu olgularda prone pozisyon ile daha homojen doz dağılımı sağlandığı rapor edilmiştir (13).

Goodman ve arkadaşları erken evre meme kanseri nedeni ile RT uygulanmış panduler memeye sahip 20 hastada prone pozisyonunda konvansiyonel tanjansiyel alan planları ile yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART) plan sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Konvansiyonel planda doz heterojenitesi daha yüksek bulunmuştur. Konvansiyonel planda maksimum dozlar %114 olarak hesaplanırken YART planlarında bu değer %107 olarak bulunmuştur. Yazarlar prone pozisyonunda YART planlaması ile daha homojen doz dağılımı elde edildiğini bunun da akut ve kronik cilt yan etkilerinde azalma sağlayabileceğini belirtmişlerdir (14).

Bu çalışmadaki sonuçlarımız literatürdeki sonuçlar ile benzerdir. Sadece 1 hastada grade 3 akut yan etki gözlenmiş ve takiplerinde hastaların tamamında iyi kozmetik sonuç elde edilmiştir. Dozimetrik

değerlendirmelerimizde doz dağılımının homojen olduğu, karşı meme dışındaki kritik organ dozlarının düşük olduğu gözlemlenmiştir.

SONUÇ

Panduler memelerin supine pozisyonunda alınması ile daha çok doz inhomojenitesi görülmekte ve bunun sonucu olarak kozmezis bozulmaktadır. Ayrıca büyük alanların ısılanması ile akciğer ve kalp toksisitesi artmaktadır. Prone pozisyonunda sabitlenen pandüler memelerde set up farklılıkları oluşmamakta ve meme sulkusu korunabilmektedir. Hastalarımızda prone pozisyonun dezavantajı karşı meme maksimum dozunu düşürememek (ortalama meme hacmi 2274 cc olan 7 hastada tolerans dozu aşıldı) oldu. Ancak akciğer ve kalp dozları oldukça düşük bulundu (akciğer V20 ortalama %5, Kalp mean ortalama 256 cGy). Prone pozisyon panduler meme RT 'sinde uygulanabilir bir teknik olarak değerlendirilebilir, özellikle meme sulkusu korunması, akciğer ve kalp dozlarının düşürülmesi açısından prone pozisyonu önermekteyiz.

REFERANSLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. 2017. CA Cancer J Clin 2017;67(1):7-30
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J med 2002;347:1233-41
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer: an overview of the randomized trials. N Engl J med 1995;333:1444-55
4. Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS et al. Long term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for research and treatment of cancer 10801 trial. J Natl Cancer Inst 2000;19:1143-50
5. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1227-32
6. Grann A, McCormick B, Chabner ES et al. Prone breast radiotherapy in early-stage breast cancer: a preliminary analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 ; 1;47(2):319-25.
7. Gray JR, McCormick B, Cox L, et al. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: Analysis of cosmetic outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991; 21:347-354.
8. Moody A.M, Mayles WPM, Bliss JM et al. The influence of breast size on late radiation effects and association with radiotherapy dose inhomogeneity. Radiotherapy and Oncology 1994 ;33(2) :106-112
9. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;31(5):1341-6
10. Clarke D., Martinez A., Cox RS., Analysis of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983;9:1807-1813.
11. Ray GR, Fish VJ. Biopsy and definitive radiation therapy in stage I and II adenocarcinoma of breast: analysis of cosmesis and the role of electron beam supplementation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1983;9:813-818.
12. Bergom C., Kelly T., Morrow N et al. Prone whole-breast irradiation using three-dimensional conformal radiotherapy in woman undergoing breast conservation for early disease yields high rates of excellent to good cosmetic outcomes in patients with large and/or pendulous breasts. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(3).
13. Chen LY, Cheng CH, Kuo SH et al. Prone breast forward intensity-modulated radiotherapy for Asian women with early left breast cancer: factors for



- cardiac sparing and clinical outcomes. Journal of RadiationResearch, 2013, 54, 899–908
14. Goodman KA, Hong L, Wagman R et al. Dosimetric analysis of a simplified intensity modulation

technique for prone breast radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004 ;60(1):95-102

Evaluation of Prognostic Factors Affecting Disease-Free Survival and Overall Survival in Patients with Operated Gastric Cancer Treated with Adjuvant Treatment

Opere Mide Kanserli Adjuvan Tedavi Alan Hastalarda Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalıma Etki Eden Prognostik Faktörlerin Değerlendirilmesi

İrem Bilgetekin¹, Cengiz Karaçin¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Umut Demirci², Ömür Berna Oksuzoglu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

²Üsküdar Üniversitesi, Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2020.04864

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızda, mide kanserli hastalarda operasyon sonrası hastalıksız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda, Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında merkezimizde mide kanseri tanısıyla adjuvan tedavi alan 194 hastanın araştırma kapsamında tıbbi kayıtları sistem notlarından ve hasta dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Mide kanseri nedeniyle opere olup adjuvan tedavi alan, 18 yaş ve üzerindeki hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Sekonder malignite, peritoneal tutulum veya uzak metastaza sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Sağkalım sürelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Log-Rank testi, sağkalım için prognostik faktörlerinin belirlenmesinde Cox Regresyon modeli kullanıldı.

BULGULAR: Çalışma grubunu oluşturan 194 hastanın %66.0'sı erkek, %34.0'u kadın olup; medyan yaş 60 (26-85) idi. Tek değişkenli analizde, ECOG performans skorunun artışı, ileri Tümör (T), Nod (N), ileri Tümör, Nod, Metastaz (TNM) evresi, artmış metastatik lenf nodu oranı hastalıksız ve genel sağkalım için kötü prognostik faktörler olarak bulundu. Lenfovasküler invazyonun olması ise; yalnızca hastalıksız sağkalım için kötü prognostik faktör olarak saptandı. Cox regresyon analizinde, genel sağkalım için ileri T evresi ve ileri TNM evresi, hastalıksız sağkalım için ise, ileri T evresi bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Elde edilen sonuçlara göre, opere mide kanserli hastalarda, ileri T evresi ve TNM evresinin genel sağkalım açısından kötü prognostik faktörler olabileceği, ayrıca ileri T evresinin hastalıksız sağkalımı olumsuz etkilediği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri, Gastrektomi, Prognostik Faktörler, Sağkalım

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the study was to retrospectively evaluate the prognostic factors affecting the disease-free survival and overall survival in gastric cancer patients after the operation.

METHODS: In the study, the medical records of 194 patients who received adjuvant therapy with the diagnosis of gastric cancer in our center between January 2014 and December 2018 were retrospectively analyzed from the system notes and patient files. Gastric cancer patients aged 18 years or older who underwent operation were included in the study group. Secondary malignancy, peritoneal involvement or distant metastasis were not included in the study group. Log-Rank test was used to compare survival times between groups, and Cox Regression analysis was used to determine prognostic factors for survival.

RESULTS: The median age of 194 patients (66.0% male, 34.0% female) was 60 (26-85). In univariate analysis; poor performance score, advanced Tumor (T) stage, advanced Node (N) stage, advanced Tumor, Node, Metastasis (TNM) stage, and increased metastatic lymph node ratio were found to be poor prognostic factors for disease-free survival and overall survival. Lymphovascular invasion was found only as a poor prognostic factor for disease-free survival. In Cox regression analysis, advanced T stage and advanced TNM stage for overall survival and advanced T stage for disease-free survival were determined as independent poor prognostic factors.

DISCUSSION AND CONCLUSION: According to the results obtained, it was shown that advanced T stage and TNM stage may be poor prognostic factors in terms of overall survival in patients with operated gastric cancer and also advanced T stage negatively affected disease-free survival.

Keywords: Gastric Cancer, Gastrectomy, Prognostic Factors, Survival

GİRİŞ

Mide kanserleri, dünya çapında en sık görülen dördüncü kanser olup; kötü prognostik özellikleri ile önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Her yıl 950.000'den fazla yeni mide kanseri tanısı konulmaktadır (1). GLOBOCAN 2018 verilerine göre, mide kanseri, akciğer ve kolorektal kanseri takiben, dünya çapında kanser ölümlerinin üçüncü önde gelen nedenidir (2).

Mide kanserlerinin en sık görülen tipi adenokarsinomlardır (%95) (3). Mide adenokarsinomları anatomik bölgelerine göre kardiyak ve kardiyak olmayan olarak sınıflandırılmaktadır. Gastrik kardiyak kanserleri, gastroözefageal bileşkeye bitişik bölgede ortaya çıkmaktadır ve özefagus adenokarsinomu ile benzer epidemiyolojik özellikler taşımaktadır. Distal mide kanseri olarak da bilinen kardiyak olmayan kanserler daha sık görülmektedir ve midenin alt kısmında ortaya çıkmaktadır(3).

Operabl mide kanserli hastalarda küratif cerrahi ve lenf nodudiseksiyonu mide kanseri için en önemli tedavi stratejisi olarak kabul edilmektedir (4).Küratif cerrahiye rağmen; hastaların %21.8-63.4'ünde rekürrens, peritoneal yayılım veya uzak metastaz görüldüğü ve bunun da kötü prognoza neden olduğu bildirilmektedir (5). Bu sonuçlar sadece cerrahinin tedavide yeterli olmadığını göstermektedir. Bu da cerrahiye ek olarak adjuvan tedaviyi bu hastalar için bir öncelik haline getirmektedir (6). Cerrahi rezeksiyon uygulanan mide kanseri vakalarında nüksü önlemek ve sağkalımı artırmak için adjuvankemoterapi (KT) veya adjuvankemoradyoterapi (KRT) tercih edilebilmektedir (7).

Mide kanseri teşhisi alan hastaların çoğu hastalığın ileri evresinde başvurmaktadır bu nedenle sağkalım oranı düşüktür (8). Yaş,

cinsiyet, beslenme durumu, komorbiditeler, lokalizasyon, boyut, invazyon derinliği, tümörün histolojik özellikleri, lenfovasküler invazyon, nodal durum, küratif cerrahi , cerrahi sınır, lenf nodu disseksiyonu tipi, adjuvan tedavi önemli prognostik faktörlerden bazılarıdır(9). Mide kanseri hastalarında, klinik ve patolojik prognostik faktörlerin tanımlanması önemlidir. Çünkü prognostik faktörler seçilecek tedaviler hakkında yol gösterici olabilmekte ve sağkalımın artırılmasını sağlayabilmektedir (8).

Çalışmamızın amacı, merkezimizde opereolmuş mide kanserli hastalarda hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.

MATERYAL METOD

Araştırma kapsamında, Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında merkezimiz medikal onkoloji kliniğinde mide kanseri nedeniyle adjuvan tedavi alan 194 hastaya ait tıbbi kayıtlar, hasta dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya mide kanseri tanısı ile opere olmuş 18 yaş ve üzerindeki hastalar dahil edildi. Herhangi bir ikincil malignitesi olan, peritonealtutulumlu veya uzak metastazlı hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Çalışmamız Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu (toplantı numarası: 75, tarih: 30.07.2019) tarafından onaylanmıştır.

Hastaların yaşı cinsiyeti, performans durumu- ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status) , tümörün yerleşim yeri,tümör histopatolojisi, TNM evresi,postoperatif cerrahi sınır,çıkarılan toplam ve metastatik lenf nodu sayısı, adjuvan radyoterapi varlığı dosyalarından kaydedildi.

Prognostik faktörlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma etkisi değerlendirildi. Genel sağkalım hastalığın tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalıksız sağkalım ise; adjuvan tedavi sonrası hastalık progresyonu ya da herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlandı.

Çalışmada kullanılan TNM (Tümör, Nod, Metastaz) evrelemesi Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan sınıflandırmaya göre yapıldı. Metastatik lenf nodu oranı, metastatik lenf nodu sayısının toplam lenf nodu sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

İstatistiksel Analizler

Araştırma sonucu elde edilen verilerin analizi SPSS v21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile yapıldı. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı (n), yüzde, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Sağkalım sürelerinin gruplar arası karşılaştırılmasında Log-Rank testinden faydalanıldı. Sağkalım süreleri için prognostik faktörlerinin belirlenmesinde ileriye dönük seçimli Cox Regresyon Analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

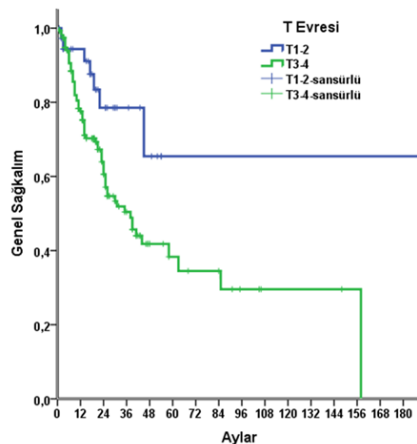
Çalışma grubunu oluşturan 194 hastanın 128'i (%66.0) erkek, 66'sı (%34.0) kadın ve ortanca yaş 60 (26-85) idi. <60 yaş hasta oranı %54 iken; ≥ 60 yaş hasta oranı %46 idi. Çalışma grubunu oluşturan hastaların %47.4'ünün ECOG-PS'si 0, %22.2'sinin kitlesi gastroözefageal bileşkede, %70.1'inin ameliyat tipi total gastrektomi, %70.1'inin histopatolojik tipi adenokarsinom, %44.3'ü T3 evrede, %52.6'sı N3 evrede, %74.8'i Evre III, %99.0'unun cerrahi sınırı negatif, %70.6'sı adjuvan radyoterapi (RT) tedavisi almıştı. Hastalardan çıkarılan lenf nodu sayısı ortancası 26 (3-78), metastatik lenf nodu sayısı ortancası 7 (0-38) bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri		
		n (%)
Yaş		
	<60	105 (54.0)
	≥ 60	89 (46.0)
Cinsiyet		
	Erkek	128 (66.0)
	Kadın	66 (34.0)
ECOG PS		
	0	92 (47.4)
	1	84 (43.3)
	2	17 (8.8)
	3	1 (0.5)
Tümör yerleşim yeri		
	Gastroözefageal bileşke	43 (22.2)
	Diğer	151 (77.8)
Ameliyat tipi		
	Subtotal	58 (29.9)
	Total	136 (70.1)
Histopatoloji		
	Adenokarsinom	136 (70.1)
	Taşlı yüzük hücreli	42 (21.6)
	İntestinal	6 (3.1)
	Diğer	10 (5.2)
T evresi		
	T1	9 (4.6)
	T2	28 (14.4)
	T3	86 (44.3)
	T4	71 (36.6)
N evresi		
	N0	28 (14.4)
	N1	29 (14.9)
	N2	35 (18.0)
	N3	102 (52.6)
Evre		
	I	11 (5.6)
	II	38 (19.6)
	III	145 (74.8)
Cerrahi sınır		
	Pozitif	2 (1.0)
	Negatif	192 (99.0)
Çıkarılan lenf nodu, median (min-maks)		26 (3-78)
Metastatik lenf nodu, median (min-maks)		7 (0-38)
Adjuvan RT		
	Evet	137 (70.6)
	Hayır	57 (29.4)
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RT: Radyoterapi		

Çalışma grubundaki hastalara uygulanan kemoterapötikler arasında en sık kullanılan rejimler FOLFOX (%33.5), CAPEOX (%27.8), FUFA (%17.5), Sisplatin-kapesitabin (%14.5), Kapesitabin (%6.7) idi (Tablo 2).

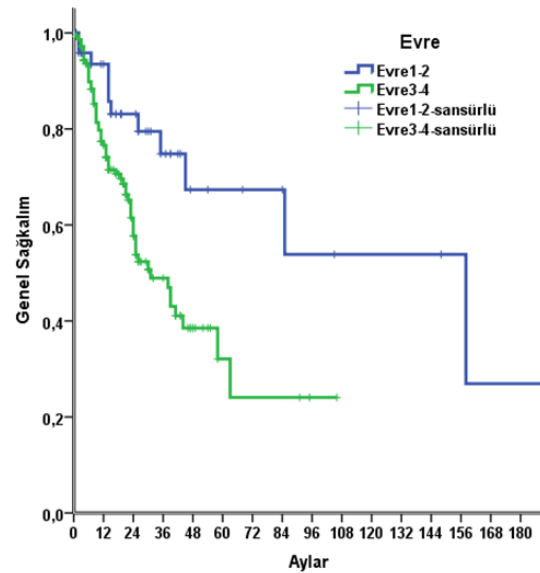
Tablo 2. Hastalara uygulanan kemoterapi rejimleri ve kullanım oranları	
	n (%)
FOLFOX (5-Fluorourasil, Lökoverin, Oksaliplatin)	65 (33.5)
CAPEOX (Kapesitabin, Oksaliplatin)	54 (27.8)
FUFA (5-Fluorourasil, Folinik Asit)	34 (17.5)
Sisplatin-kapesitabin	28 (14.5)
Kapesitabin	13 (6.7)
Toplam	194 (100.0)

Çalışma grubunda ECOG-PS skoru 0 olmayanlarda, metastatik lenf nodu oranı ≥ 0.25 olanlarda, tümör boyutu $\geq T3$ olanlarda, N 2-3 evrede olanlarda ve Evre III hastalıkta hastalıklı sağkalım ve genel sağkalım süresi anlamlı olarak daha kısaydı. Lenfovasküler invazyon pozitif olanlarda hastalıklı sağkalım süresi anlamlı derecede daha kısa idi (Tablo 3.)



Şekil 1. T evresine göre genel sağkalım değişimi

Yapılan Cox regresyon analizi neticesinde ileri T (Tümör) evresi ve ileri TNM evresi genel sağkalım açısından bağımsız prognostik faktörler olarak tesbit edildi. Yalnızca ileri T evresi ise hastalıklı sağkalım açısından kötü prognostik faktör olarak tespit edildi. $\geq T3$ evrede olanlar olmayanlarla kıyaslandığında mortalite riskinin $\geq T3$ evrede olanlarda 2.63 (1.04-6.62) kat yüksek olduğu saptandı (Şekil 1, Tablo 4). Evre III olan mide kanseri hastalarında mortalite riskinin Evre I-II olanlara göre 2.65 (1.24-5.67) kat yüksek olduğu bulundu (Şekil 2, Tablo 4). Hastalıklı sağkalım açısından bakıldığında, T3-4 evre mide kanseri hastalarında nüks/progresyon gelişme riskinin T1-2 olanlara göre 2.50 (1.14-5.48) kat yüksek olduğu saptandı (Şekil 3, Tablo 4). Çok değişkenli analize dahil edilen cinsiyet, ECOG-PS, N evresi, metastatik lenf nodu oranı, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon ile hastalıklı ve genel sağkalım sürelerinde arasında bir ilişki bulunamadı (Tablo 4.)



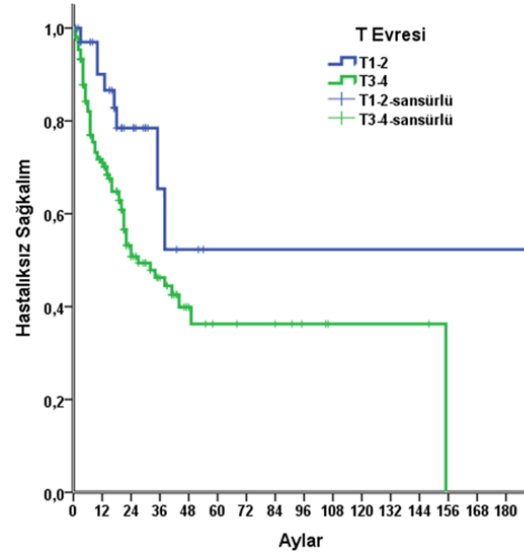
Şekil 2. TNM evresine göre genel sağkalımın değişimi

TARTIŞMA

Mide kanseri, artmış metastaz riski ve yüksek mortalite oranına ek olarak,erken tanının veradikal rezeksiyon şansının düşük olduğu bir kanser türüdür(10). Mide kanseri için prognostik faktörlerin belirlenmesi tedavi sürecine yön verilebilmesi açısından önemlidir veprognostik faktörler farklı hasta grupları için değişkenlik göstermektedir (8, 11). Bu araştırmada opere olmuş mide kanseri hastalarında, sağkalım sürelerine etki eden prognostik faktörleri retrospektif olarak inceledik.

Araştırmada yaş gruplarına göre hastaliksız ve genel sağkalım sürelerinin farklılık göstermediği bulundu. Daha önce yapılan araştırmalarda da mide kanseri hastalarında, sağkalımın yaş ile değişim göstermediği bildirilmiştir (12, 13). Ancak, artan yaşın sağkalım süresini kısaltan bir faktör olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (14). Çalışmalarda yaş grupları için farklı sınır değerlerin seçilmesi, grupların yaş dağılımının benzer olmaması, ileri yaşta ölüme neden olan başka hastalıklarında söz konusu olması çalışmalar arasındafarklı sonuçların elde edilmesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızda, mide kanseri hastalarında, genel ve hastaliksız sağkalım sonuçlarının kadın ve erkekler arasında benzer olduğu bulundu. Araştırmada elde edilen sonuç, mide kanseri hastalarında, cinsiyetin sağkalım üzerine etkili faktörlerden biri olmadığını gösteren çalışmaların sonuçlarıyla benzerdi (13).(15). Diğer yandan, Tokunaga ve arkadaşlarının araştırmasında, çok değişkenli analizde erkek cinsiyete sahip olmanın sağkalım süresini kısaltan bağımsız bir risk faktörü olarak bulunduğu bildirilmiştir (14).



Şekil 3. T evresine göre hastaliksız sağkalım süresinin değişimi

ECOG-PS, hastaların fiziksel durumunu değerlendirmek için kullanılan bir

tek değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olarak bulunduğu

Tablo 3. Sağkalıma etki eden faktörlerin tek değişkenli analizi				
	Hastalıklı Sağkalım		Genel Sağkalım	
	Ortanca (%95 GA)	p	Ortanca (%95 GA)	p
Yaş grubu				
<60	38 (29.9-46.1)	0.461	45 (31.2-53.5)	0.151
≥60	32 (11.5-52.5)		35 (24.2-57.7)	
Cinsiyet				
Erkek	32 (18.4-45.6)	0.112	41 (20.5-61.5)	0.063
Kadın	Ulaşılamadı		Ulaşılamadı	
ECOGPS				
0	Ulaşılamadı	0.003	Ulaşılamadı	0.004
1-2-3	22 (15.9-28.1)		26 (24.2-57.7)	
Tümör yerleşim yeri				
Gastroözofageal junction	49 (13.0-84.9)	0.546	58 (13.8-102.2)	0.761
Diğer	35 (22.3-47.7)		39 (26.1-51.9)	
Ameliyat tipi				
Subtotal	35 (15.5-54.5)	0.444	38 (24.1-51.9)	0.960
Total	41 (25.1-56.9)		44 (17.0-70.9)	
Histopatoloji				
Taşıyıcı hücreli	21 (1.0-41.0)	0.263	30 (17.2-42.8)	0.209
Adenokarsinom ve diğer	41 (27.1-54.9)		45 (25.8-64.1)	
T evresi				
T1-2	Ulaşılamadı	0.028	Ulaşılamadı	0.016
T3-4	32 (18.2-45.7)		38 (25.7-50.2)	
N evresi				
N0-1	75 (14.6-145.4)	0.009	85 (13.7-156.2)	0.013
N2-3	24 (13.8-34.1)		31 (20.9-41.0)	
TNM Evresi				
I-II	75 (12.3-198.5)	0.003	158 (46.3-219.6)	0.004
III	24 (13.4-34.6)		31 (20.3-41.6)	
Metastatik Lenf Nodu Oranı				
<0.25	75 (5.4-124.6)	0.017	85 (23.5-146.5)	0.039
≥0.25	24 (14.9-33.0)		31 (19.7-42.2)	
Lenfovasküler invazyon				
Var	22 (10.8-33.2)	0.008	39 (21.8-56.1)	0.083
Yok	44 (12.4-74.3)		63 (22.9-103.0)	
Perinöral invazyon				
Var	22 (7.4-36.6)	0.142	25 (9.6-40.3)	0.116
Yok	38 (28.4-47.6)		44 (36.6-51.3)	
Adjuvan RT				
Evet	35 (17.2-52.8)	0.260	41 (22.2-59.8)	0.367
Hayır	38 (24.9-51.0)		58 (33.9-82.0)	
ECOGPS: Eastern Cooperative Oncology Group Performans Skoru; RT: Radyoterapi				

skorlama olup; aynı zamanda tedavi ile sağkalım oranlarını predikte edebilen, yaygın kullanılan bir prognostik faktördür (16). Çalışmamızda ECOG-PS skor artışının tek değişkenli analizde hastalıklı ve genel sağkalım süresini azalttığı saptandı. Buonadonna ve arkadaşlarının araştırmasında da benzer şekilde performans skorunun sadece

rapor edilmiştir (17). Yücel ve arkadaşlarının araştırmasında hem tek değişkenli analizde hem de çok değişkenli analizde ECOG-PS'nin sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olarak bulunduğu bildirilmiştir (18). Mide kanseri evresi ilerledikçe hastaların genel durumu daha da kötüleşir ve performans skor derecesi tedavi tolerasyonunu zorlaştıracak

şekilde artar(19). Çalışmamızda çok değişkenli analizde evrenin genel sağkalım üzerine etkisi gösterilmiştir.

Çalışmamızda tümör lokalizasyonu ve histopatolojik tipi ile sağkalım süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Başka araştırmalarda da lokalizasyon (13, 15, 18) ve histopatolojik tipte (15, 18) ilgili benzer bulgular rapor edilmiştir. Green ve arkadaşlarının araştırmasında midenin tamamında bulunan ve diffüz histolojik tipte mide kanserli hastaların sağkalım süresinin daha kısa bulunduğu ve bu faktörlerin çok değişkenli analizde de sağkalımı etkileyen bağımsız risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (20). Başka bir araştırmada diffüz-mikst tipte mide kanserinin tek ve çok değişkenli analizde sağkalımıkısaltan prognostik faktör olduğu bildirilmiştir(21). Buonadonna ve arkadaşlarının araştırmasında, mide kanseri hastalarında tümör lokalizasyonunun hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktör olarak bulunduğu bildirilmiştir (17).

Total gastrektomi teknik olarak subtotal gastrektomiden daha zordur. Ayrıca total gastrektomi ameliyatı, sonrasında daha uzun bir süre hastanede kalmayı gerektirmektedir (22). Çalışmamızda operasyon tipinin sağkalımı etkileyen prognostik faktörler arasında olmadığı saptandı. Mita ve arkadaşlarının bildirdiği sonuç da elde ettiğimiz bulguyu desteklemektedir (23). Başka bir araştırmada, çok değişkenli analiz sonucunda total gastrektomiye göre proksimal gastrektomide mortalite riskinin daha az bulunduğu, subtotal, distal, parsiyel gastrektomi açısından anlamlı bir farklılık bulunamadığı bildirilmiştir (24). Wang ve arkadaşlarının araştırmasına göre total gastrektomidesağkalım oranının proksimal ve distal gastrektomiye göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir (21).

Araştırmada metastatik lenf nodu oranı artışının, mide kanseri hastalarında tek

değişkenli analizde hastalısız ve genel sağkalımı azalttığı, çok değişkenli analizde ise sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Araştırmada elde ettiğimiz sonuç, mide kanserleri için daha önce bildirilen tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde metastatik lenf nodu oranının sağkalım üzerine etkili prognostik faktör olarak bulunduğunu bildiren araştırmaların sonuçlarından çok değişkenli analizde bir ilişki saptanamaması nedeniyle farklıdır(21).

Tümörün venöz veya lenfatik dolaşıma invazyonu metastatik hastalığa neden olur. Bu nedenle lenfovasküler invazyon olduğunda sağkalım süresi azalabilmektedir (25, 26). Çalışmamızda lenfovasküler invazyonun, postoperatif mide kanseri hastalarında hastalısız sağkalımı olumsuz etkileyen faktörlerden biri olduğu, çok değişkenli analizde bu etkinin görülmediği saptandı. Perinöral invazyon ise mide kanseri hastalarında sağkalımı etkileyen faktörlerden biri değildi. Wang ve arkadaşlarının araştırmasında, mide kanseri hastalarında gastrektomi sonrası sağkalım için yapılan hem tek değişkenli hem çok değişkenli analizde lenfovasküler invazyonun kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (21). Başka bir araştırmada, tek değişkenli analiz sonucunda, mide kanseri hastalarında perinöral invazyonun genel ve hastalısız sağkalımla ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (5). Yücel ve arkadaşlarının araştırmasında, mide kanserli hastalarda lenfovasküler ve perinöral invazyon ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (18).

Tablo 4. Sağkalıma etki eden faktörlerin çok değişkenli (Cox regresyon) analizi				
	Hastalıksız Sağkalım		Genel Sağkalım	
	HR (%95 GA)	p	HR (%95 GA)	p
Cinsiyet				
Erkek (Referans)	1.00	0.153	1.00	0.069
Kadın	0.68 (0.39-1.16)		0.60 (0.35-1.04)	
ECOG PS				
0 (Referans)	1.00	0.109	1.00	0.134
1-2-3	1.54 (0.91-2.60)		1.49 (0.88-2.52)	
Tevresi				
T1-2 (Referans)	1.00	0.023	1.00	0.040
T3-4	2.50 (1.14-5.48)		2.63 (1.04-6.62)	
N evresi				
N0-1 (Referans)	1.00	0.929	1.00	0.442
N2-3	0.95 (0.29-3.08)		1.48 (0.54-4.02)	
Evre				
I-II (Referans)	1.00	0.393	1.00	0.012
III	1.54 (0.57-4.16)		2.65 (1.24-5.67)	
Metastatik lenf nodu oranı				
<0.25 (Referans)	1.00	0.052	1.00	0.724
≥0.25	1.74 (0.99-3.06)		1.15 (0.52-2.54)	
Lenfovasküler invazyon				
Yok (Referans)	1.00	0.054	1.00	0.844
Var	1.83 (0.99-3.38)		1.09 (0.48-2.46)	
Perinöral invazyon				
Yok (Referans)	1.00	0.830	1.00	0.541
Var	1.07 (0.57-2.03)		1.18 (0.69-2.00)	
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard Ratio				

Son 30-40 yıl boyunca, küratif cerrahi uygulanan mide kanseri hastalarında nüksün önlenmesi ve sağkalımın artırılabilmesi amacıyla KT ve RT içeren multimodal tedaviler yoğun bir şekilde araştırılmasına rağmen, güncel yaklaşımlarda adjuvan tedavideki belirsizlikler devam etmektedir (18). Çalışmamızın tek değişkenli analizinde KT'ye ek olarak RT uygulanmasının hastalıksız ve genel sağkalım üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı saptandı. Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında mide kanserlerinde adjuvan kemoradyoterapinin genel ve hastalıksız sağkalımda düzelme sağladığı bildirilmiştir (18). Başka bir çalışmada, tek değişkenli analizde KT ve RT'nin prognozla ilişkili olduğu; çok değişkenli analizde ise sadece KT'nin bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (17). Araştırmalar arasında saptanan bu farklılıkların, kullanılan KT rejimlerinin, hastaların evrelerinin ve diğer klinik özelliklerinin farklı olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Mide kanseri prognozu için tespit edilen en önemli prognostik faktörlerden biri invazyon derinliği, lenf nodlarının tutulumu ve uzak metastazın incelenmesi ile belirlenen TNM evresidir (15, 17). TNM evresi, onkolojide hastalığın yaygınlığını belirleme, tedavi planını belirleme ve prognoz açısından oldukça önemlidir (15, 17). Çalışmamızda ileri T, N ve TNM evresi tek değişkenli analizde hastalıksız ve genel sağkalımı azaltan faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analiz sonucunda ileri T evresinin genel ve hastalıksız sağkalım için, ileri TNM evresinin genel sağkalım için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu saptandı. TNM evresi için bulduğumuz sonuç, mide kanseri hastalarında, ileri TNM evresinin tek değişkenli analizde (15, 17) ve çok değişkenli analizde sağkalım üzerine etkili prognostik faktörlerden biri olduğunu bildiren çalışmalar ile benzerdi (15, 17). Daha önce yapılan çeşitli araştırmalar, tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde daha ileri N evresine sahip olmanın, mide kanseri hastalarında sağkalım için risk faktörü olduğunu

bildirmiştir(5, 18). Araştırmada elde ettiğimiz sonuca benzer şekilde T evresinin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisini bildiren araştırmalar vardır (5, 18, 21). Buna göre, çalışma grubumuzda T evresi ve TNM evresi prognozu belirlemede diğer faktörlerden daha önemlidir. Literatürde incelenen çoğu çalışmada, çok değişkenli analiz ile elde edilen prognostik faktörler farklılık göstermektedir. Bu durum, çalışma gruplarının klinik özelliklerinin, tedavilerinin farklı olması veya araştırmalarda çok değişkenli analiz dahil edilen değişkenlerin her çalışmada farklı olması ile ilgili olabilir.

Araştırmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olmasıdır. Araştırmada az sayıda mide kanseri hastasına ait sonuçların değerlendirilmiş olması diğer bir sınırlılık olsa da, tek merkez deneyimi için kabul edilebilir sayıda hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

SONUÇ

REFERANSLAR

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-403.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
3. Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, Hattori T, Sugihara H. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, Helicobacter pylori, and bile acids. *Front Microbiol*. 2015;6:412.
4. Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and mortality of laparoscopic versus open D2 distal gastrectomy for advanced gastric cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2016;34:1350-57.
5. Yang W, Hu R, Li G-c, et al. Survival outcomes and patterns of failure after D2 dissection and adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced gastric cancer: a retrospective study. *The British journal of radiology*. 2018;91:20170594.
6. Zhou M-l, Kang M, Li G-c, Guo X-m, Zhang Z. Postoperative chemoradiotherapy versus chemotherapy for R0 resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: an up-to-date meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2016;14:209.
7. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30:2327.
8. Akyagci SB, Bağcivan E, Özgüç H, Kirdak T, Korun N. Mide kanserinde prognostik faktörler. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 31:113-18.
9. Tulay E, Karacin C, Gokhan U, et al. Efficacy of the Combination of Modified Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Locally Advanced Gastric Cancer: Evaluation of Real-Life Outcomes. *International Journal of Hematology and Oncology*. 29:001-09.
10. Wu H, Wang W, Tong S, Wu C. Nucleostemin regulates proliferation and migration of gastric cancer and correlates with its malignancy. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17634.
11. De Franco L, Marrelli D, Voglino C, et al. Prognostic Value of Perineural Invasion in Resected Gastric Cancer Patients According to Lauren Histotype. *Pathology & Oncology Research*. 2018;24:393-400.
12. Yagi Y, Seshimo A, Kameoka S. Prognostic factors in stage IV gastric cancer: univariate and multivariate analyses. *Gastric Cancer*. 2000;3:71-80.

13. Samadi F, Nasr ED, Sajadi A, et al. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. 2007.
14. Tokunaga M, Ito S, Yoshikawa T, et al. Prognostic factors for survival in patients with pT1 N+ or T2-3 N0 gastric cancer in Japan. *Br J Surg*. 2017;104:885-90.
15. Zeraati H, Mahmoudi M, Mohammad K, Kazemnejad A, Mohaghghi M, Mir M. Postoperative survival in gastric cancer patients and its related factors. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research*. 2005;3:1-2.
16. Sachlova M, Majek O, Tucek S. Prognostic value of scores based on malnutrition or systemic inflammatory response in patients with metastatic or recurrent gastric cancer. *Nutr Cancer*. 2014;66:1362-70.
17. Buonadonna A, Lombardi D, De AP, Bidoli E, Frustaci S. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analyses of factors associated with survival. *I supplementi di Tumori: official journal of Società italiana di cancerologia*[et al]. 2003;2:S31-4.
18. Numaraları S, Yücel B, Akkaş EA, ve ark. Mide kanserli hastalarda adjuvan kemoradyoterapi: Tek merkez deneyimi.
19. Kanagavel D, Pokataev IA, Fedyanin MY, et al. A prognostic model in patients treated for metastatic gastric cancer with second-line chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21:1779-85.
20. Green D, de Leon SP, Leon-Rodriguez E, Sosa-Sanchez R. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:84-89.
21. Wang W, Li Y-F, Sun X-W, et al. Prognosis of 980 patients with gastric cancer after surgical resection. *Chin J Cancer*. 2010;29:923-30.
22. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. *Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Ann Surg*. 1999;230:170-78.
23. Mita K, Ito H, Katsube T, et al. Prognostic Factors Affecting Survival After Multivisceral Resection in Patients with Clinical T4b Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017;21:1993-99.
24. Zare A, Mahmoodi M, Mohammad K, Zeraati H, Hosseini M, Holakouie Naieni K. Factors Affecting the Survival of Patients with Gastric Cancer Undergone Surgery at Iran Cancer Institute: Univariate and Multivariate Analyses. *Iran J Public Health*. 2014;43:800-08.
25. Xu J, Zhang C, He Y, et al. Lymphatic endothelial cell-secreted CXCL1 stimulates lymphangiogenesis and metastasis of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2012;130:787-97.
26. Cao F, Hu YW, Li P, et al. Lymphangiogenic and angiogenic microvessel density in chinese patients with gastric carcinoma: correlation with clinicopathologic parameters and prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:4549-52.

Evaluation of oncological and functional outcomes in robot-assisted partial nephrectomy for renal tumors with intermediate and high risk RENAL nephrometry scores

RENAL nefrometri skoru orta ve yüksek risk grubu renal kitlelerde robot yardımlı parsiyel nefrektominin onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi

Mehmet Salih Boğa¹, Ekrem Islamoglu¹, Kaan Karamık¹, Çağatay Özsoy¹, Murat Savaş², Mutlu Ates¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Antalya

²Antalya Memorial Hastanesi, Üroloji Bölümü, Antalya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.07.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 11.08.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.13284

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: RENAL nefrometri skoru 7 ve üzerinde olan renal kitlelerde robot yardımlı parsiyel nefrektominin perioperatif, onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının değerlendirilmesi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Nisan 2015- Mart 2019 tarihleri arasında robotic parsiyel nefrektomi uygulanan ve nefrometri skoru 7 ve üzeri olan vakaların demografik, perioperatif ve postoperatif verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Soliter böbrekli, sıcak iskemik uygulanmayan, multiple renal kitlesi olan ve retroperitoneal teknikle parsiyel nefrektomi uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 58.08 ± 12.71 yıl idi. Ortalama tümör çapı, RENAL skor, preoperative eGFR değerleri sırasıyla 4.19 ± 1.56 cm, 7.88 ± 1.12 ve 78.73 ± 18.10 ml/min/1.73m² idi. Ortalama operasyon süresi, kanama miktarı, hastanede kalış süresi sırasıyla 156.15 ± 45.70 dk, 139.06 ± 72.96 mL ve 3.58 ± 1.03 gün şeklindeydi. Açığa ve radikal nefrektomiye dönüş izlenmedi. Cerrahi sınır pozitifliği 2 (4.2%) hastada izlendi. Postoperatif 12. Ay eGFR değişimi -7.19 ± 8.83 ml/min/1.73m² (9.13%) idi. Yeni başlangıçlı Evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği (eGFR < 60 ml/min/1.73m²) oranı 6.3% olarak saptandı. Hastaların ortalama takip süresi 35.08 ± 11.09 ay idi. Takip boyunca kansere bağlı ölüm izlenmezken, genel sağkalım 95.8% olarak saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Robot yardımlı parsiyel nefrektomi RENAL skoru orta-yüksek risk grubu renal kitlelerde güvenilir onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarla başarıyla uygulanabilir cerrahi bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: renal kitle, robot, parsiyel nefrektomi, RENAL skor

ABSTRACT

INTRODUCTION: To evaluate the perioperative, oncological and functional outcomes of robot-assisted partial nephrectomy in renal masses with a RENAL nephrometry score ≥ 7 .

METHODS: Demographics, perioperative and postoperative outcomes of robot-assisted partial nephrectomy with a RENAL nephrometry score ≥ 7 who operated between April 2015 and March 2019 were retrospectively evaluated. Patients with solitary kidney, zero ischemic, multiple renal mass and partial nephrectomy with retroperitoneal technique were excluded from the study.

RESULTS: The mean age of the patients was 58.08 ± 12.71 years. Mean tumor diameter, RENAL score, preoperative eGFR values were 4.19 ± 1.56 cm, 7.88 ± 1.12 and 78.73 ± 18.10 ml / min / 1.73m², respectively. The mean operation time, estimated blood loss, and length of hospital stay were 156.15 ± 45.70 min, 139.06 ± 72.96 mL and 3.58 ± 1.03 days, respectively. No conversion to open or radical nephrectomy was observed. Positive surgical margin was observed in 2 (4.2%) patients. The 12th month postoperative eGFR change was -7.19 ± 8.83 ml / min / 1.73m² (9.13%). The rate of new-onset Stage 3-4 chronic kidney disease (eGFR <60 ml / min / 1.73m²) was 6.3%. The mean follow-up period was 35.08 ± 11.09 months. Overall survival was 95.8%, while cancer-related death was not observed during follow-up.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Robot-assisted partial nephrectomy with intermediate and high risk RENAL nephrometry scores is a safe surgical method that can be applied successfully with comparable oncological and functional results.

Keywords: renal tumor, robotics, partial nephrectomy, RENAL score

GİRİŞ

Küçük boyutlu renal kitlelerde, radikal nefrektomiye benzer onkolojik sonuçlar ve uzun dönem renal fonksiyonlara olan katkısı nedeniyle nefron koruyucu cerrahi önerilmektedir (1). Radyolojik tanı yöntemlerinin kullanımının artmasıyla birlikte küçük boyutlu renal kitlelerin tanısında insidental olarak ve buna paralel olarak parsiyelnefrektomi kullanımında artış olmuştur.

Uzun dönem renal fonksiyonlara olan katkısıyla morbidite ve mortalitede azalmalar sağlanması nedeniyle parsiyelnefrektominin yüksek risk RENAL skorlu hastalarda da uygulanması artış göstermektedir (2,3).

İdeal bir parsiyelnefrektomide cerrahi sınırın negative olması, renal fonksiyonlarda minimal bozulma ve komplikasyon olmaması en önemli üç beklenti olup trifecta olarak tanımlanmaktadır (4).

Laparoskopik ve robotik cerrahi gibi minimal invazive teknikler parsiyelnefrektomide açık cerrahiye benzer onkolojik sonuçlarla başarıyla uygulanmakla birlikte postoperative ağrı, hastanede kalış süresi ve kozmetik sonuçlar bakımından açık cerrahiye göre avantaj sağlamaktadır (5).

Bu çalışmada kliniğimizde uyguladığımız RENAL skoru orta-yüksek risk grubunda olan vakaların onkolojik ve fonksiyonel verilerini sunmaktır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya Nisan 2015 ve Mart 2019 tarihleri arasında transperitonealyolla robotik yardımcı parsiyelnefrektomi (RYPN) uyguladığımız RENAL nefrometri skoru 7 ve üzerinde olan hastalar dahil edildi. Soliter böbrekli, zeroiskemik olarak yapılan, retroperitoneal teknik uygulanan, takip süresi 1 yıldan az ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya 37'si erkek (77.1%) 11' kadın (22.9%) olmak üzere toplam 48 hasta dahil edildi. Renal kitlelerin tanısında kontrastlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme kullanıldı. Nefrometri risk sınıflaması RENAL (R (radius), E (exophytic/ endophytic), N (nearness), A (anterior), and L (location)) skorlama sistemine göre yapıldı (6).

Hastaların demografik bilgileri, tümör boyut ve RENAL skorları, ameliyat süresi, kanama

miktarı, sıcak iske mi süresi, açığa veya radikal nefrektomiye dönüş bilgileri, dren çıkartılma ve hastanede kalış süreleri kaydedildi. Ameliyat süresi ilk cilt insizyonundan ameliyat bitiminde insizyonun kapatılması arasında geçen süre olarak hesaplandı. Sıcak iske mi süresi renal artere buldogklempinin koyulması ve çıkartılması arasında geçen süre olarak kaydedildi.

Patolojik parametrelerden, histolojik alt tip, patolojik evre, Furhmangrade ve cerrahi sınır pozitifliği bilgileri kaydedildi. Operasyon öncesi ve operasyondan 1 yıl sonraki tahmini glomerüler filtrasyon oranı (estimated glomerular filtration rate- eGFR) değerleri Modification of Diet in RenalDisease (MDRD) formülüne göre hesaplandı (7). Bu süre zarfında ki eGFR değişimleri kaydedildi.

Cerrahi Teknik

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara daha öncesinde tariflenen yöntemle 4 kollu daVinciXi robotik sistem (IntuitiveSurgical, CA, USA) kullanılarak transperitoneal yaklaşımlı parsiyelnefrektomi uygulandı (8). Cerrahi tekniğimiz özetle; hastalara genel anesteziyi takiben tümör tarafına göre sağ veya sol lateral dekübitis ve sırt kısmı 45° yan duracak şekilde pozisyon verildi. Robot kollarının yerleştirilmesinde yeterli alan sağlamak için masa hiperekstansiyona alındı.

Umblikusun yaklaşık 3-4cm superiorundan rektus abdominus kası lateralinden Veress iğnesi ile girilerek intraabdominal basınç 12-15 mmHg olacak şekilde pnömoperitoneum sağlandı. Dördü robotik port, biri asistan portu olmak üzere toplam 5 adet port yerleştirildi. Robot kolları hastanın sırt bölgesinden yaklaştırılarak hastanın önünde bulunan robotik portlara kenetlendi. Cerrahi asistan hastanın ön-yan bölgesinde durarak robotik enstürmanların değiştirilmesi, aspiratör kullanımı, sütür materyali iletimi ve klip yerleştirilmesinde görev aldı.

Transperitoneal geçiş sağlandıktan sonra kolon Told-line'dan mediale doğru medialize edildi. Hepatorenal veya splenoligamanların disseksiyonu takiben psoas üzerinden üreter ve gonadal ven bulundu, kranial yönde ilerlenerek hiluma ulaşıldı, arter ve ven ayrı ayrı diseke edildi. Ardından tümöral alan dışındaki perinefrik yağ dokuları disseke edildi. Yaklaşık 5 mm lik sağlam dokuyuda

içine alacak şekilde renal kitlenin etrafı monopolar koterle işaretlendi, ardından renal arter Bulldog klemple klemlenerek koterli işaretli alan soğuk bıçakla rezeke edilerek kitle çıkartıldı. Tümör yatağındaki kollektör sistem ve vasküler yapılar 3/0 V-Lock ve renal parankimde 2/0 Vicryl veya 2/0 Monocryl yaklaştırma süturları ile sütüre edildi. Kanama kontrolü sağlandıktan sonra Bulldog klemp açılarak sıcak iskemi sonlandırıldı. Karın içi organlar kontrol edilip silikon dren konularak işlem sonlandırıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz IBM Statistical Package for the Social Sciences soft version 22.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımları analiz edildikten sonra, tanımlayıcı istatistikler kullanılarak bulgular elde edildi. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma veya sayı (%) şeklinde belirtildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve renal kitlelerin karakteristikleri Tablo 1 de gösterilmektedir. Robotik parsiyelnefrektomi uygulanan ve RENAL skoru orta-yüksek risk grubunda olan toplam 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı, tümör çapı, RENAL skoru ve operasyon öncesi eGFR değerleri 58.08 ± 12.71 yıl, 4.19 ± 1.56 cm, 7.88 ± 1.12 ve 78.73 ± 18.10 ml/min/1.73m² idi.

Tümörlerin 37.5%'u sağ tarafa, 62.5%'u sol tarafa lokalizeydi.

Ortalama sıcak iskemi süresi, kanama miktarı ve operasyon süresi sırasıyla 27.25 ± 5.74 dk, 139.06 ± 72.96 mL ve 156.15 ± 45.70 dk idi. Kan transfüzyonu 5 (10.4%) hastaya yapıldı. Açığa veya radikal nefrektomiye dönüş hastaların hiç birinde izlenmedi. Hastalar genelde drenlerinin alınışının ertesi günü taburcu edildi. Ortalama dren ve taburculuk süresi 2.54 ± 0.68 ve 3.58 ± 1.03 gün olarak belirlendi (Tablo 2).

Intraoperatif 1(2.1%) hastada barsak yaralanması izlendi ve primer onarım uygulandı. Takip süresince bu hastada ek problem izlenmedi. Ameliyat sonrası erken dönemde (0-30 gün) 6 (12.5%) hastada Clavien 1-2 komplikasyon izlenirken geç dönem (31-90 gün) komplikasyon izlenmedi. Cerrahi sınır pozitifliği 2 (4.2%) hastada izlendi. Ortalama takip süresi 35.08 ± 11.09 ay idi. Takip süresince kansere bağlı ölüm izlenmezken, genel sağ kalım 95.8 % olarak belirlendi (Tablo 3).

On ikinci ay sonunda eGFR düşüşü 7.19 ± 8.83 ml/min/1.73m² (9.13%) olarak saptandı. Operasyon öncesi Evre 3-4 kronik böbrek yetmezliği olan hasta sayısı 7 (14.6%) iken operasyon sonrası takip boyunca yeni başlangıçlı Evre 3-4 böbrek yetmezliği 3 (6.3%) olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların demografik bilgileri ve tumor özellikleri

Değişkenler	RYPN (n = 48)
Ortalama yaş, yıl	58.08 ± 12.71
Cinsiyet	
Erkek	37 (77.1%)
Kadın	11 (22.9%)
Tümör yönü	
Sağ	18 (37.5%)
Sol	30 (62.5%)
Ortalama tumor çapı, cm	4.19 ± 1.56
Ortalama RENAL skoru	7.88 ± 1.12
Hipertansiyon	27 (56.3%)
Diyabet	10 (20.8%)
Ameliyat öncesi ortalama eGFR, ml/min/1.73m ²	78.73 ± 18.10

RYPN= robot yardımlı parsiyelnefrektomi, eGFR = estimated glomerular filtration rate, RENAL = R (radius), E (exophytic/endophytic), N (nearness), A (anterior) and L (location).

Tablo 2. Perioperatif veriler

Değişkenler	RYPN (n = 48)
Ameliyat süresi, dakika	156.15±45.70
Kanama miktarı, mL	139.06±72.96
Sıcak iskemi süresi, dakika	27.25 ±5.74
Açığa dönüş oranı	0
Radikal nefrektomiye dönüş oranı	0
Hastanede kalış süresi, gün	3.58± 1.03
Dren süresi, gün	2.54± 0.68

RYPN= robot yardımlı parsiyel nefrektomi

Tablo3: Ameliyat sonrası patolojik, komplikasyon ve sağkalım oranları

Değişkenler	RYPN (n = 48)
Patoloji tipi	
Berrak hücreli	27 (56.3%)
Kromofob	1 (2.1%)
Papiller	8 (16.7%)
Anjiomiyolipom	2 (4.2%)
Onkositom	3 (6.3%)
Diğer benign	7 (14.6%)
Furhman derecesi	
I	3 (6.3%)
II	28 (58.3%)
III	7 (14.6%)
IV	10 (20.8%)
Evreleme	
T1a	23 (47.9%)
T1b	19 (39.6%)
T2a	6 (12.5%)
Komplikasyonlar	
Clavien 1-2	6 (12.5%)
Clavien 3-5	0
Transfüzyon uygulaması	5 (10.4%)
Cerrahi sınır pozitifliği	2 (4.2%)
Genel sağ kalım	46 (95.8%)
Takip süresi, ay	35.08 ± 11.09

RYPN= robot yardımlı parsiyel nefrektomi

Table 4. Operasyon öncesi ve sonrasında ortaya çıkan Evre 3-4 KBY ve eGFR değişim oranları

Değişkenler	RYPN (n = 48)
Takip süresi, ay	35.08 ± 11.09
Operasyon öncesi eGFR	78.73± 18.09
Operasyon sonrası 12. ay eGFR	71.52 ± 17.94
eGFR değişimi, mL/min/1.73m ²	-7.19± 8.83 (9.13%)
Operasyon öncesi Evre 3-4 KBY	7 (14.6%)
Yeni başlangıçlı Evre 3-4 KBY	3 (6.3%)

TARTIŞMA

Renal fonksiyonlarda bozulma ile kardiovasküler hastalık arasında ilişkinin gösterilmesiyle birlikte nefron koruyucu cerrahinin önemi daha da belirgin hale gelmiştir (3). Bu nedenle T1a ve T1b evre böbrek tümörlerinin tedavisinde rutin olarak parsiyelnefrektomi önerilmektedir (1). Hastanede kalış süresi, kanama miktarı ve estetik avantajları nedeniyle minimal invaziv teknikler açık cerrahiye tercih edilmektedir. Tümör kompleksitesi cerrahi ve onkolojik başarıyı etkileyen önemli bir faktördür (9). Tecrübeli merkezlerde seçilmiş endofitik tümörlerde LPN başarıyla uygulanabilirken (10) kompleks tümörlerde 3D görüntü kalitesi ve ergonomik el hareketleri sağlaması gibi avantajlarıyla robotik cerrahi, LPN ve APN ye alternatif olarak görünmektedir (9).

Yapılan çalışmalar RPN'nin kanama miktarının az, sıcak iske mi süresinin ve hastanede kalış süresinin kısa olması gibi avantajlar sağladığını göstere de RENAL nefrometri skoru >7 olan kompleks kitlelerde RPN sonuçlarının bildirildiği yayın sayısı hala kısıtlıdır (11-13).

Tüm kanser cerrahisinde olduğu gibi parsiyelnefrektomide de en önemli beklenti cerrahi sınır negatifliğidir. Kompleks tümörlerde RPN uygulanan serilerde cerrahi sınır pozitifliği Deng ve ark.(12), Wang ve ark.(13), serilerinde sırasıyla 3.4% ve 1.2% olarak bildirdiler. Bizim serimizde cerrahi sınır pozitifliği 3.4% ile literatürle benzerdi.

Deng ve ark. (12) RENAL skoru >7 olan renal kitlelerde yapmış oldukları çalışmalarında ameliyat süresi ve kanama zamanı 198.8dk ve 160mL olarak bildirildi. Mevcut çalışmamızda bu değerler sırasıyla 156.15 ± 45.70 dk ve 139.06 ± 72.96 mL idi. Bu değerlerin bizim çalışmamızda daha iyi olmasının sebebinin Deng ve ark çalışmasında RENAL skoru >7 olan T1b vakaları dahil edilirken bizim çalışmamızda RENAL skoru >7 olan T1a ve T1b hastaları birlikte değerlendirilmiş olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz. White ve ark. dabizim serimizle benzer özellikte vakalarla yapmış oldukları çalışmada bu değerleri 180 dk ve 200 mL olarak bildirdiler (11).

RYPN'nin önemli avantajlarından birisi LPN ve APN'yegore hastanede kalış süresinin kısa olmasıdır. RENAL skoru >7 olan

renal kitlelerle yapılan iki farklı RYPN serilerinde komplikasyon oranları 17.3% ve 20.7% olarak, hastanede kalış sürelerini ise sırasıyla 7.6 ve 7.5 gün olarak bildirdi. Bizim çalışmamızda komplikasyon oranı 12.5%, hastanede kalış süresi ise 3.58 ± 1.03 gün olarak kaydedildi (12,13). Hastanede kalış süresinin her iki seriye göre bizde daha düşük olmasının sebebinin komplikasyon oranımızın düşük olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Parsiyel nefrektomi sonrası erken dönemde renal fonksiyonlarda bozulma sıcak iske mi süresi ile ilişkiliyken, uzun dönem renal fonksiyonlarda bozulmanın nefron yani renal parankim kaybıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar sıcak iske mi süresi 25 dk'yı geçtikten sonra her dakika renal fonksiyonlarda bozulmayı arttıracak ı bildirilse de bu sürenin 30 dk'nın üstünde olmadığı sürece uzun dönem renal fonksiyonları olumsuz etkilemeyeceği bildirilmiştir (14,15).

Çalışmamızda sıcak iske mi süresi 27.25 ± 5.74 dakikaydı. Bu süre literatüre oranla kabul edilebilir bir değer olsa da nisbeten yüksekti. Nisbeten yüksek olmasının sebebinin, çalışmaya dahil edilen vakaların RENAL skoru orta ve yüksek risk (>7) grubunda olmasının yanında, öğrenme eğrisinde yapılan vakalarında çalışmaya dahil edilmiş olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Renal fonksiyonlarda bozulmanın göstergesi olarak kabul edilen eGFR düşüş oranına baktığımızda Wang ve ark.(13) RENAL skoru >7 olan renal kitlelerde yapmış oldukları çalışmalarında 6 ay sonunda eGFR düşüşünü 7.6% olarak bildirdiler. Bizim çalışmamızda 12 aylık eGFR düşüşü 9.13% olarak kaydedildi. eGFR düşüşünün bizim çalışmamızda daha fazla olmasının sebebinin sıcak iske mi süresinin daha uzun (27.25 dk ve 20.5dk) olmasına bağlı olabileceği gibi ölçüm yapılan sürelerinin de farklı (12. ay ve 6. ay) olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Mevcut serimizde ortalama takip süresi 35.08 ± 11.09 ay idi. Takip süresince kansere bağlı ölüm kaydedilmezken, genel sağkalım 95.8% olarak saptandı. Kompleks RENAL skorlu RPN uygulanan ve ortalama 16.5 ve 31 ay takipli serilerde bu oran 97.1% ve 94.8% ile bizim çalışmamızla benzerdi (12,13).

Çalışmamızın bir takım kısıtlamaları mevcuttu. Birincisi çalışmamızın retrospektif ve karşılaştırmaz bir çalışma olmasıydı.

İkincisi vaka sayısının büyük merkezlere göre nisbete az olmasıydı. Üçüncüsü çalışmaya öğrenme eğrisi süresince opere edilen vakalarında dahil edilmesiydi.

Kısıtlayıcı faktörlere rağmen sunmuş olduğumuz verilerin RYPN uygulamaya yeni başlayan ve başlayacak olan kliniklere yol göstermesi ve kompleks kitlelerde cesaret vermesi açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

SONUÇ

Robot yardımlı parsiyel nefrektomi RENAL skoru orta-yüksek risk grubu renal kitlelerde güvenilir onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarla başarıyla uygulanabilir cerrahi bir yöntemdir. Mevcut bulgularımızı destekleyecek prospektif karşılaştırmalı serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERANSLAR

1. Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update. *Eur Urol*. 2019;75:799-810.
2. Fero K, Hamilton ZA, Bindayi A, Murphy JD, Derweesh IH. Utilization and quality outcomes of cT 1a, cT 1b and cT 2a partial nephrectomy: analysis of the national cancer database. *BJU Int*. 2018;121(4): 565-574.
3. Capitanio U, Terrone C, Antonelli A, et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. *Eur Urol*. 2015;67:683-689.
4. Khalifeh A, Autorino R, Hillyer SP, Laydner H, Eyraud R, Panumatrassamee K. Comparative outcomes and assessment of trifecta in 500 robotic and laparoscopic partial nephrectomy cases: a single surgeon experience. *J Urol*. 2013;189: 1236-42.
5. Takagi T, Kondo T, Tachibana H, et al. Robot-assisted laparoscopic versus open partial nephrectomy in patients with chronic kidney disease: a propensity score-matched comparative analysis of surgical outcomes. *Int J Urol*. 2017;24:505-510.
6. Kutikov A, Uzzo RG. The R.E.N.A.L. Nephrometry Score: A comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009;182:844-53.
7. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
8. İslamoğlu E, Özsoy Ç, Karamık K, Erol İ, Ateş M, Savaş M. Robot-assisted Partial Nephrectomy: Evaluation of Surgical Technique and Oncological Outcomes of Our First 56 Patients. *Med J SDU*. 2018; 26(1): 72-79.
9. Buffi NM, Saita A, Lughezzani G, et al. Robot-assisted partial nephrectomy for complex (PADUA Score ≥ 10) tumors: techniques and results from a multicenter experience at four high-volume centers. *Eur Urol*. 2019. pii: S0302-2838(19)30192-7.
10. DiPierro GB, Tartaglia N, Aresu L et al. Laparoscopic partial nephrectomy for endophytic renal tumors: feasibility and outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40: 769-74.
11. White MA, Haber GP, Autorino R et al. Outcomes of robotic partial nephrectomy for renal masses with nephrometry score of ≥ 7 . *Urology*. 2011; 77: 809-13.
12. Deng, W., Li, J., Liu, X., Chen, L., Liu, W., Zhou, X., ... & Wang, G. (2020). Robot-assisted versus laparoscopic partial nephrectomy for anatomically complex T1b renal tumors with a RENAL nephrometry score ≥ 7 : A propensity score-based analysis. *Cancer Medicine*, 9(2), 586-594.
13. Wang, Y., Ma, X., Huang, Q., Du, Q., Gong, H., Shang, J., & Zhang, X. (2016). Comparison of robot-assisted and laparoscopic partial nephrectomy for complex renal tumors with a RENAL nephrometry score ≥ 7 : peri-operative and oncological outcomes. *BJU international*, 117(1), 126-130.
14. Ko KJ, Choi DK, Shin SJ, Ryoo HS, Kim TS, Song W, et al. Predictive factors of prolonged warm ischemic time (≥ 30 minutes) during partial nephrectomy under pneumoperitoneum. *Korean J Urol*. 2015;56(11), 742-748.
15. Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol*. 2010;58(3):340-345.

Concordance Between İntraoperative Frozen Section And Final Pathology İn Adnexal Masses Using The Kappa Test

Adneksiyal Kitlelerde, İntraoperatif Frozen Section İle Final Patoloji Arasındaki Uyumda Kappa Testinin Kullanımı

Hakan Cokmez¹, Çetin Aydın¹, İrfan Öcal², Simge Tezel Yozgat¹

¹İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği, İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 18.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.24085

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Adneksiyal kitlelerin teşhisi için intraoperatif frozen section (IFS) ile final histopatolojik sonuçlar arasındaki uyumu değerlendirmek.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Adneksiyal kitle nedeniyle IFS incelemesi yapılan 274 hastanın verileri retrospektif olarak toplandı. Adneksiyal kitlelerin teşhisinde IFS ve final histopatolojik sonuçlarının uyumu, rastgele uyum oranını düzelterek hesaplayan kappa testi kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR: IFS ve final patoloji sonuçları arasındaki genel uyum oranı (%94,0), Cohen's kappa tablosu ile değerlendirildiğinde güçlü bir uyumu göstermiştir ($K = 0,847$; $p < 0,001$). IFS sensitivite değerleri benign, borderline ve malign vakalarda sırasıyla %99,0; %68,4 ve %84,0 idi. Spesifite oranları benign, borderline ve malign vakalarda sırasıyla %84,1; %99,2 ve %98,7 idi. Benign, borderline ve malign vakalarda prevalans oranları sırasıyla %74,8; %6,9 ve %18,3 idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Adneksiyal kitlelerin teşhisi için IFS ile final patoloji sonuçları arasındaki güçlü uyum, IFS'nin en düşük prevalansa sahip olan borderline vakalar için bile güvenilir olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: frozen section, histolojik teknikler, ovaryan neoplazmlar

ABSTRAC

INTRODUCTION: To evaluate the concordance between the intraoperative frozen section (IFS) and final histopathological results for diagnosing adnexal masses.

METHODS: The data of 274 patients who underwent IFS examination of an adnexal mass were collected retrospectively. The concordance of IFS and final histopathological results for diagnosing adnexal masses was evaluated using the Kappa test, which was calculated by correcting the random fit rate.

RESULTS: The overall agreement rate (94.0%) between the IFS and final pathology results showed strong agreement when evaluated with Cohen's kappa table ($K = 0.847$; $p < 0.001$). The IFS sensitivity values were 99.0%, 68.4%, and 84.0% for benign, borderline, and malignant cases, respectively. Specificity ratios were 84.1%, 99.2%, and 98.7% for benign, borderline, and malignant cases, respectively. Prevalence rates were 74.8%, 6.9%, and 18.3% for benign, borderline, and malignant cases, respectively.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Strong concordance between IFS and final pathology results for diagnosing adnexal masses showed that IFS is reliable even for borderline cases, which have the lowest prevalence.

Keywords: frozen section, histological techniques, ovarian neoplasms

INTRODUCTION

All gynecologic surgeons want to rule out ovarian cancer as the differential diagnosis of adnexal masses because its 5-year survival rate is less than 45% and it is the eighth most common cause of cancer death in women (1). Clinical examinations, ultrasound

examinations, and analyses of tumor markers are used to evaluate adnexal masses, but none is sensitive or specific enough to detect malignancy (2). Intraoperative frozen section (IFS) is a rapid pathological method that can define the histology and character (benign, borderline, malignant) of adnexal masses during surgery. Intraoperative decision-making

during surgical management of adnexal masses, which may vary from mass excision in benign cases to debulking in malignant cases, is usually performed according to the results of the frozen section. To prevent morbidity and mortality due to incomplete surgery or unnecessary extensive surgery, high rates of sensitivity and specificity are necessary and, with the IFS method, expected.

In literature, the role of IFS in the surgical management of adnexal masses has been evaluated, and its positive predictive value (PPV) has been found to vary widely (3,4). PPV is affected by the prevalence (5). For borderline histology specific to epithelial ovarian tumors, which has a lower prevalence than benign and malignant histology, the PPV of IFS is low (6,7). However, because of the low recurrence rates of borderline ovarian tumors, conservative surgery is recommended, especially for patients who wish to preserve fertility (8); therefore, an accurate intraoperative diagnosis of borderline ovarian tumors is important.

This study aimed to evaluate the correlation between the IFS and final pathology results for the histopathological diagnosis of adnexal masses, and to evaluate the Kappa test results, which were corrected according to the random rate and were not prevalence-dependent.

MATERIALS and METHODS

Data were collected retrospectively from patients' medical records at our institution between January 1, 2009 and January 1, 2019; IFS was requested for the evaluation of an adnexal mass during surgery. Before starting our study, approval was obtained from the ethics committee of our institution (#403/2018). The study was performed in accordance with the ethical standards described in an appropriate version of the 1964 Declaration of Helsinki, as revised in 2013. Because of the retrospective design of the study and anonymized data used in the analyses, informed consent was not obtained from the patients.

All frozen section materials were evaluated by pathologists or gynecopathologists working in our clinic to determine the tumor localization, maximum diameter, color, content, heterogeneity, infiltration pattern, and capsule integrity. Depending on the size and heterogeneity of the tumor, one to four sections

were sampled in a cryostat; for the pathological examination, one section at least per cm was obtained from the patients in whom the tumor diameter was ≤ 5 cm, in which every 5 cm increased in mass size would increase one more the number of sections per cm (max four section). All sections were stained with hematoxylin and eosin. After the sections were evaluated, the diagnosis based on IFS was communicated to the surgical team by telephone. According to the frozen section report, appropriate surgical procedures were continued. The final pathologic diagnosis was accepted by a gynecopathologist with at least 5 years of experience. Records for all patients in the benign and malignant groups, which were defined according to IFS and final pathology results, included data for all epithelial, sex cord stromal, and germ cell tumors. The only valid data for the borderline group were those of epithelial tumors.

A comparative analysis was performed after the cases were grouped as "agreement" or "no agreement" according to IFS and final pathology results. Agreement between IFS and final pathology was evaluated by the kappa test. The level of agreement indicated by the kappa value was expressed according to the generally accepted Cohen's kappa table (9) (Table 1).

Additionally, the final pathology results for the benign, borderline, and malignant groups were considered accurate, and the following predictive tests were performed using a 2×2 table (5) (Table 2) and expressed as a percentage

- Sensitivity (true positives / true positives + false negatives)
- Specificity (true negatives / true negatives + false positives)
- Accuracy [(true positives + true negatives) / overall]
- PPV (true positives / true positives + false positives)
- Negative predictive value (true negatives / true negatives + false negatives).

Prevalence [(true positives + false negatives) / overall] values were expressed as a percentage. Age, preoperative cancer antigen 125 (CA-125) levels, mass size, histological type, neoplastic status, and character data were recorded. The variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-

Wilk's test) to determine whether they were normally distributed. Because data on age, tumor size, and CA-125 levels were not normally distributed, these parameters were compared among the groups (benign, borderline, and malignant) using the Kruskal-Wallis test ($p < 0.05$). The Mann-Whitney U test was used to determine which groups (benign and malignant) had significant differences. Then, the new p-value was determined by Bonferroni correction (the new p-value for the three [benign, borderline, malignant] groups was determined as follows: $0.05 / 3 = 0.017$) to evaluate significant differences between the benign and malignant groups. Statistical calculations were performed using IBM SPSS Statistics for Windows version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Table 1: Cohen's kappa interpretation values

k-value	Agreement level	Reliable data, %
0 – 0.20	None	0 – 4
0.21 – 0.39	Minimal	4 – 15
0.40 – 0.59	Weak	15 – 35
0.60 – 0.79	Moderate	35 – 63
0.80 – 0.90	Strong	64 – 81
>0.90	Almost perfect	82 – 100

Table 2: 2×2 table

Frozen section	Final pathology		
	Data reviewed: Positive	Data reviewed: Negative	Total
Data reviewed: Positive	TP	FP	TP+FP
Data reviewed: Negative	FN	TN	FN+TN
Total	TP+FN	FP+TN	TP+FP+TN+FN

Abbreviations: FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative; TP, true positive.

RESULTS

This study included 274 patients who underwent surgery and IFS for an adnexal mass at our institution. The overall agreement between the frozen section and final pathology results was 94.2% ($k = 0.847$; $p < 0.001$). When the k-value was evaluated according to Cohen's kappa table, there was strong agreement. The distribution of IFS and final pathology results among benign, borderline, and malignant groups is shown in Table 3.

Table 4 shows the results of the evaluation of the predictability of IFS according to the final pathology results. Of the 16 (5.8%) cases with no agreement between IFS and final pathology, 12 (4.4%) were underdiagnosed and 4 (1.5%) were overdiagnosed.

The mean age of the patients was 52.0 ± 13.9 years (minimum age, 15 years; maximum age, 83 years). There was a statistically significant difference in age among the benign, borderline, and malignant groups according to IFS ($p = 0.009$) and final pathology ($p = 0.001$) results. This significant difference was due to the differences between the benign and malignant groups according to the IFS and final pathology results ($p = 0.002$ and $p < 0.001$, respectively). The mean tumor size was 9.8 ± 5.6 cm. The frozen section results indicated no significant difference in the tumor size of the benign, borderline, and malignant groups ($p = 0.129$). The final pathology results indicated a significant difference in the tumor size of the benign, borderline, and malignant groups ($p =$

0.02). This significant difference was due to the difference between benign and borderline cases ($p = 0.019$). However, when Bonferroni correction was used, the difference was found to be larger than that of the new p-value (0.017); therefore, it was statistically insignificant. The mean CA-125 level was 25.07 ± 24.04 U/mL. The frozen section results indicated no significant relationship between the CA-125 levels and the benign, borderline, and malignant groups ($p = 0.184$). The final pathology results, however, indicated a significant difference between the CA-125 levels and the benign, borderline, and malignant groups ($p = 0.029$). This significant difference seemed to be due to

the differences between the benign and malignant groups ($p = 0.021$). However, when the Bonferroni correction was used, the difference was greater than the new p-value (0.017); therefore, it was statistically insignificant. Age, tumor size, and distribution of CA-125 levels of the groups are shown in Figure 1.

When the agreement status of the IFS and final pathology results was compared for age, tumor size, and CA-125 levels (Table 5), there was a significant relationship only between the CA-125 mean value and compliance status ($p = 0.025$).

Table 3: Distribution of intraoperative frozen section and final pathology results between groups

		Final pathology			Total n (%)
		Benign	Borderline	Malignant	
Intraoperative Frozen	Benign	203	4	7	214 (78.1)
	Borderline	1	13	1	15 (5.5)
	Malignant	1	2	42	45 (16.4)
Total n (%)		205 (74.8)	19 (6.9)	50 (18.3)	274 (100)

Table 4: Predictive tests for intraoperative frozen section

Groups	Predictive tests (%)					Prevalence (%)
	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV	
Benign	99.0	84.1	95.3	94.9	96.7	74.8
Borderline	68.4	99.2	97.1	86.7	97.7	6.9
Malignant	84.0	98.7	96.0	93.3	96.5	18.3

Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Table 5: Age, mass size, and CA-125 values of agreement and no agreement for IFS and final pathology results

	Agreement	No-agreement	p-value
Age*	51.8 (13.7)	55.4 (16.4)	0.108
Mass size* (cm)	9.7 (5.7)	20 (14.4)	0.103
CA-125 value [†] (U/ml)	150.2 (34.9)	208.1 (79.4)	0.025
≤ 35 [‡]	175 (96.7)	6 (3.3)	0.026
> 35 [‡]	62 (88.6)	8 (11.4)	

Abbreviations: CA-125, cancer antigen 125; IFS, intraoperative frozen section.

*Mean (standard deviation).

[†]Mean (standard error mean).

[‡]n, (%).

Table 6: Prevalence, PPV, and general accuracy of IFS in the literature

Study	Cases n	Prevalence %	PPV %	Accuracy %
Arora et al. (14)	292	5.1	86.7	96.2
Morton et al. (15)	277	16.3	66.7	86.6
Hashmi et al. (16)	141	4.3	83.3	98.6
Acikalin et al. (17)	282	10.3	79.3	96.5
Sukumaran et al. (18)	233	11.2	62.2	91.9

Abbreviations: IFS, intraoperative frozen section; PPV, positive predictive value.

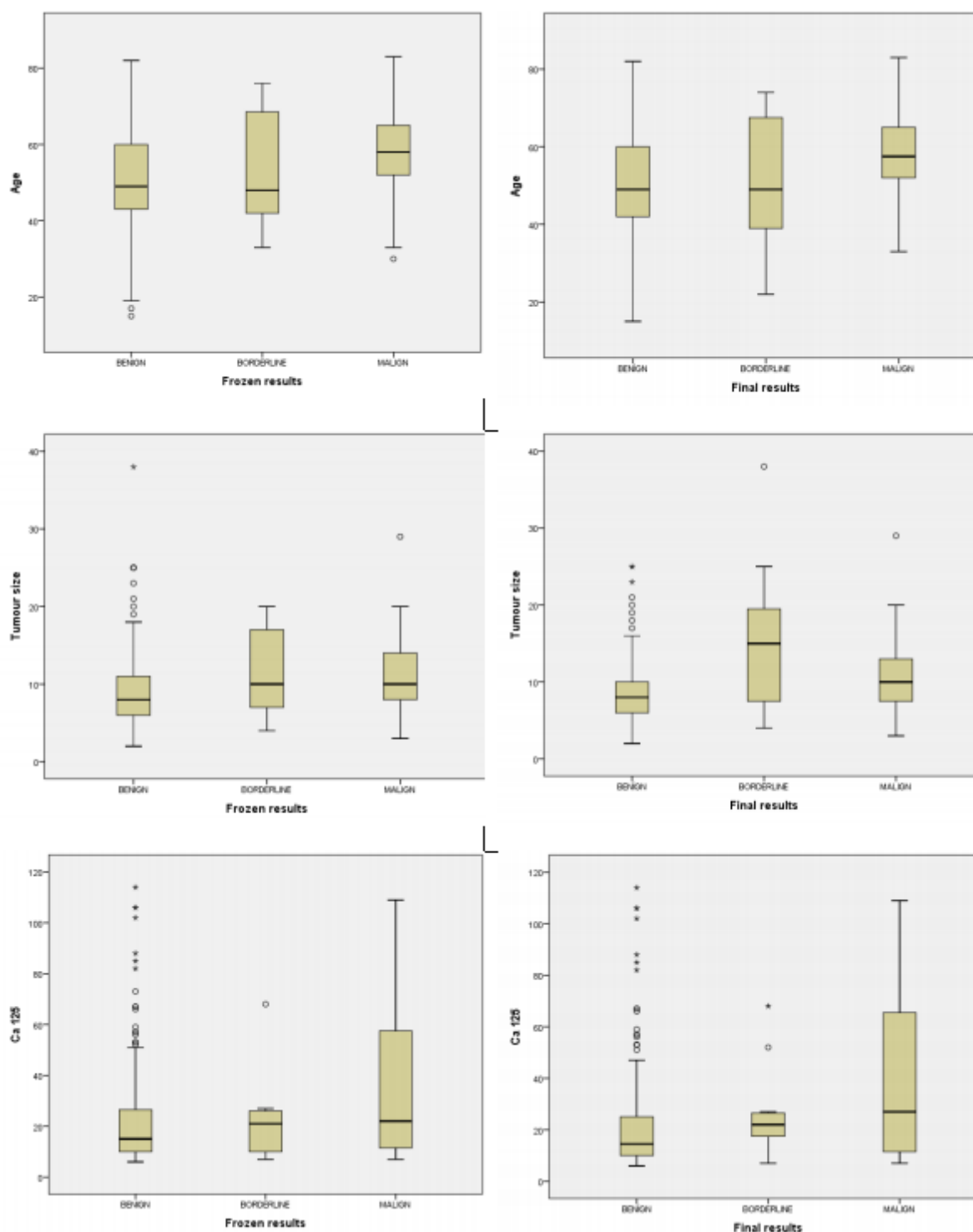


Figure 1: Distribution of age, tumor size, and cancer antigen 125 (CA-125) values among the groups.

DISCUSSION

Our study was the first to analyze the reliability of IFS and the kappa test for adnexal masses. To evaluate the conformity between the two different pathology reports (the IFS and final pathology), the kappa test was used instead of predictive statistical testing methods because it

allows for the performance of calculations after extracting the results of accidental fit, which affect the overall results if not extracted, and is not affected by the prevalence ratio. Our key discovery was that the kappa value of the overall agreement showed a strong correlation according to Cohen's kappa table, despite the

borderline group of patients with lower prevalence, sensitivity, and PPV ratios. Huang et al. performed a study that included a meta-analysis of 13 articles and an analysis of 1577 borderline cases; they found that the sensitivity and PPV ratios (82.5% and 81.1%, respectively) were low (6). However, borderline histology can only be seen in epithelial tumors and only approximately 10% of epithelial tumors are borderline histology (10). Therefore, borderline histology has a lower prevalence rate than benign and malignant histology. This negatively affects the PPV rates of the IFS method for borderline histology.

Some studies reported in the literature have used the kappa test to evaluate the histologic grade and concordance between endometrial biopsy and final pathology results of endometrial cancer (11, 12). Similarly, the power of the endometrial biopsy to determine the histologic grade was evaluated with predictive tests; however, contradictory results were obtained because of the low prevalence of grade 2 and grade 3 histology (13). A literature search also showed that the low prevalence of borderline histology in adnexal masses causes low borderline PPV and low overall concordance rates (Table 6) (14-18). Moreover, to overcome the negative effects of borderline histology on overall concordance, a Cochrane review that compiled 38 studies involving the data of 11,181 patients with ovarian masses attempted to calculate the predictive value of IFS by including borderline cases in the benign or malignant groups (19). We think that the importance of IFS (19), which has 90% accuracy, for managing adnexal masses should be evaluated not only with predictive tests that are used to evaluate a single scan but also with the kappa test in future studies.

The missing diagnosis rates indicated a range between 2.5% and 11.9%, whereas overdiagnosis rates showed a range between 0% and 3.0% (14-18, 20). The rates of missing diagnoses and overdiagnoses in our study were also between these reported ranges. For adnexal masses evaluated with IFS, a missing diagnosis increases the risk of insufficient treatment and raises the risk of morbidity and mortality. An overdiagnosis increases the risk of not being able to perform conservative surgery, especially for premenopausal patients, possibly resulting in mortality or morbidity caused by unnecessary

debulking surgery. Therefore, some studies have published histological (20), clinical (18), and laboratory (CA-125 levels) (21) data to explain disagreements between the IFS and final pathology results. Gultekin et al. (21) found that the diagnostic mismatch in cases in which CA-125 levels appeared to be ≤ 35 U/mL was seen 3.3-times more often than usual. However, we found that CA-125 levels were significantly higher in the no-agreement group. Most of the frozen analyses and all of the final pathological analyses were performed by gynecopathologists who had at least 5 years of experience, which strengthened the results of our study. However, our study was limited because it involved fewer borderline cases than other studies. Nevertheless, we think that we were able to overcome this problem by using a prevalence-independent kappa test as the statistical method. Other limitations of this study were that none of the cases had preoperative CA-125 levels, and there were differences in the expression of terms used by the pathologists who recorded comments in the medical records. In future studies related to this subject, to prevent data loss due to the aforementioned limitations, every gynecology clinic should establish a diagnostic protocol for adnexal masses, and adnexal mass cases should be prepared for surgery according to that established protocol. Additionally, to minimize the differences between pathology reports, a common template should be created with the guidance of pathologists.

In summary, the prevalence differences among benign, borderline, and malignant histology of adnexal masses affect the predictive values of IFS. When the agreement between IFS and final pathology results was evaluated with the kappa test, the strong correlation was determined to be reliable even in borderline histology cases, which had the lowest prevalence and predictive rates.

REFERENCES

1. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 41: 3-14.
2. Dora SK, Dandapat AB, Pande B, Hota JP. A prospective study to evaluate the risk malignancy index and its diagnostic implication in patients with suspected ovarian mass. *J Ovarian Res* 2017; 10: 55.
3. Kim K, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Clinical impact of under-diagnosis by frozen section

examination is minimal in borderline ovarian tumors. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 969-73.

4. Bozdag H, Guzin K, Gocmen A, Kabaca S, Usta A, Akdeniz Duran E. The diagnostic value of frozen section for borderline ovarian tumours. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36: 626-30.
5. Hayran M. Saglik arastirmalari icin temel istatistik. Ankara: Omega Arastirma; 2nd edition 2018. p. 29.
6. Huang Z, Li L, Li CC, Ngaujah S, Yao S, Chu R, et al. Diagnostic accuracy of frozen section analysis of borderline ovarian tumors: a meta-analysis with emphasis on misdiagnosis factors. *J Cancer* 2018; 9: 2817-24.
7. Skirnisdottir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 123: 1897-901.
8. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: A meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer* 2015; 51: 620-31.
9. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med* 2012; 22: 276-82.
10. Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 41: 49-59.
11. Batista TP, Cavalcanti CL, Tejo AA, Bezerra AL. Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis for predicting the final pathology grading in uterine endometrioid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42: 1367-71.
12. Martinelli F, Ditto A, Bogani K, Signorrelli M, Chiappa V, Lorusso D, et al. Accuracy of pre-operative hysteroscopic guided biopsy for predicting final pathology in uterine malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143: 1275-9.
13. Garcia TS, Appel M, Rivero R, Kliemann L, Wender MC. Agreement between preoperative endometrial sampling and surgical specimen findings in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 473-8.
14. Arora RS, Patel SM, Dave PS, Patel BM, Parikh CD, Poddar P. Role of Intraoperative Frozen Section in the Diagnosis of Ovarian Tumors: Experience at Gujarat Cancer and Research Institute. *Indian J Gynecol Oncol*. 2018;16(4), 63.
15. Morton R, Anderson L, Carter J, Pather S, Saidi SA. Intraoperative frozen section of ovarian tumors: A 6-year review of performance and potential pitfalls in an Australian tertiary referral center. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 17-21.
16. Hashmi AA, Naz S, Edhi MM, Faridi N, Hussain SD, Mumtaz S, Khan M. Accuracy of intraoperative frozen section for the evaluation of ovarian neoplasms: an institutional experience. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 91.
17. Acikalin A, Torun G, Bagir E, Bayram F, Zeren H, Gulec U, et al. Intraoperative frozen section in ovarian neoplasms; a tertiary center experience. *Turk Patoloji Derg* 2014; 30: 184-8.
18. Sukumaran R, Somanathan T, Mathews A, Kattor J, Sambasivan S, Nair PR. Role of frozen section in intraoperative assessment of ovarian masses: A tertiary oncology center experience. *Indian J Surg Oncol* 2014; 5: 99-103.
19. Ratnavelu ND, Brown AP, Mallett S, Scholten RJ, Patel A, Founta C, et al. Intraoperative frozen section analysis for the diagnosis of early stage ovarian cancer in suspicious pelvic masses. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD010360.
20. Subbian A, Devi UK, Bafna UD. Accuracy rate of frozen section studies in ovarian cancers: A regional cancer institute experience. *Indian J Cancer* 2013; 50: 302-5.
21. Gultekin E, Gultekin OE, Cingillioglu B, Sayhan S, Sanci M, Yildirim Y. The value of frozen section evaluation in the management of borderline ovarian tumors. *J Can Res Ther* 2011; 7: 416-20.

The long-term oncological results of patients under 55-year-old who underwent radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer

Lokalize prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uyguladığımız 55 yaş altındaki hastalarımızda uzun dönem onkolojik sonuçlarımız

Süleyman Bulut, Samet Şenel, Yalçın Kızılkıran, Cüneyt Özden, Binhan Kağan Aktaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.01.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 05.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.30316

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Prostat Kanseri (PK) erkeklerde en sık görülen kanser türüdür ve özellikle ileri yaşlarda görülmektedir. Çalışmamızda 55 yaş altında PK tespit ettiğimiz ve Radikal retropubik prostatektomi (RRP) uyguladığımız hastaların uzun dönem onkolojik sonuçları sunuldu.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde Ocak 2000 ile Haziran 2017 tarihleri arasında PK tanısı almış ve RRP uygulanmış 346 hasta çalışmaya dahil edildi ve dataları retrospektif olarak incelendi. Hastalar 55 yaş altı (n: 64 (%18.5)) ve 55 yaş üstü (n: 282 (%81.5)) olmak üzere iki gruba ayrıldı. RRP yapılan hastaların gleason skor (GS), pozitif cerrahi sınır (PCS), seminal vezikül invazyonu (SVİ), lenf nodu invazyonu (LNİ), ekstrasapsüler yayılım (EKY) sonuçları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmamızda ortalama takip süresi 80.1±36.1 ay idi ve takip esnasında hastaların % 22.3'ünde (n: 77) BCR tespit edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de BCR ile ilişkili faktörler; serum PSA düzeyinin >20 ng/ml, EKY, SVİ, PCS ve RRP spesmeninde GS olarak tespit edildi (p<0.05). Yaş grupları arasında (55 yaş altı ve üstü) BCR'siz sağkalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p: 0.9).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda literatüre paralel olarak yüksek PSA düzeyi, EKY, SVİ, PCS varlığı ve GS yüksekliği ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur; ancak yaş grupları ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, prostat kanseri, biyokimyasal rekürrens

ABSTRACT

INTRODUCTION: Prostate cancer (PK) is the most common type of cancer in men and is seen especially in older ages. In this study we presented the long-term oncological results of patients who are under 55-year-old underwent radical retropubic prostatectomy (RRP).

METHODS: In this study we diagnosed with PK in 346 patients between January 2000 and June 2017 and underwent RRP in our clinic and their datas were analyzed retrospectively. Patients were divided into two groups (under (n: 64 (%18.5)) and over (n: 282 (%81.5)) 55-year-old). The results of gleason score (GS), positive surgical margin (PSM), seminal vesicle invasion (SVI), lymph node invasion (LNI, extracapsular invasion (ECI) were evaluated.

RESULTS: In our study, the mean follow-up was 80.1 ±36.1 months and BCR was detected in %22.3 (n: 77) of patients during follow-up. In multivariate logistic regression analysis, BCR-related factors were; serum PSA level was >20 ng/ml, ECI, SVI, PSM and GS in RRP spesimens (p<0.05). There was no statistically significant difference in BCR-free survival rates between age groups (under 55-year-old and older) (p: 0.9).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In our study statistically significant relationship was found between BCR and presence of high PSA level, ECI, SVI, PSM and GS in parallel with the literature; however there was no statistically significant between age groups and BCR.

Keywords: Cancer, prostate cancer, biochemical recurrence

GİRİŞ

Prostat kanseri (PK) erkeklerde akciğerden sonra en sık rastlanan ve sıklıkla yaşlı erkeklerde görülme bir hastalıktır(1). Yapılan araştırmalarda Avrupa ve Amerika'da ölümlere yol açan kanser sıralamasında da ikinci sıradadır (2). Genel olarak etiyojide ırk, yaş,

aile öyküsü başlıca suçlanan faktörlerdir (1). Gelişen dünyada yaşam süresi uzadıkça daha çok prostat kanseri teşhisi konulacağı aşikar görülmektedir. Yapılan çalışmalar sonucu 60 yaş ve üzeri nüfus 1990'larda %10 iken 2050 yılında %22 oranlarda olacağı beklenmektedir(3). Diğer yandan ise 1970'lerde

50 yaş altında prostat kanser yakalanma oranı %1 iken prostat spesifik antijenin (PSA) kullanıma girmesiyle bu oran %5'lere çıkmıştır(4). Bunun doğal sonucu olarak genç yaşlarda giderek PK tanısının artması ile birlikte tedavi modaliteleri ile ilgili de önemli sorular artmaktadır. Tedavi kararını vermede yaş önemli bir parametredir, ileri yaş düşük risk grubunda aktif izlem ön plandayken, gençlerde benzer senaryoda radikal tedavi daha ön plana çıkmaktadır. PK tedavisinde 70 yaş sınır kabul edilirken beklenen yaşam beklentisi 10 yıl ve üzeri ise küratif tedavi hastaya seçenek olarak sunulmalıdır. Avrupa Üroloji Kılavuzunda retropubik radikal prostatektomi (RRP) yapmak için üst yaş sınırı yoktur(5). Günümüzde gençlerde PK ile ilgili tedavi sonuçları tartışmalıdır. Önceki dönemlerde yapılan çalışmalarda gençlerde PK'nın daha agresif ve daha kötü prognozlu olduğu söyleniyorken son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucu gençlerde RRP sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmektedir(6). Biz de bu çalışmamızda 55 yaş ve altında RRP uyguladığımız hastalarımızdaki patolojik bulguları ve onkolojik sonuçlarını yaşlı grupla karşılaştırmak istedik.

HASTALAR ve METOD

Çalışmaya Ocak 2000 ile Haziran 2017 arasında klinik lokalize PK nedeniyle RRP uyguladığımız 346 hasta alındı. Yapılan taramada hastaların 64'ü 55 yaş ve altında idi (%18,5). Kanser tanısı genel olarak PSA yüksekliği nedeniyle alınan biyopsilerle az bir grup hastada da yapılan transüretal prostat rezeksiyonu sonrası insidental konulmuştu. Tanı konulan hastalara RRP dışında tedavi seçenekleri olan aktif izlem, radyoterapi anlatıldı ve tedavi seçimi komorbiditeler, tümör karakteristiği ve hasta tercihi bırakıldı. Klinik özellikler olarak PSA, klinik evre (akciğer grafisi, şüphe varsa tomografi ve kemik taraması), rektal tuşe, biyopsi patoloji özellikleri incelendi. RRP yapılan hastalarda çıkarılan spesimende gleason skor (GS) dışında pozitif cerrahi sınır (PCS), seminal vezikül invazyonu (SVİ), lenf nodu invazyonu (LNİ), ekstrapapsüler yayılım (EKY) sonuçları değerlendirildi. Biyopsi ve cerrahi spesimende patolojik incelemede 2002 TNM sistemi kullanılmıştır. Tedavi sonrası takip ilk yıl 3 ayda bir, sonraki 5 yıl altı ayda bir ve sonrasında yılda bir yapıldı. BCR olarak RRP sonrası en az 4

hafta geçtikten sonra arka arkaya iki kere bakılan PSA değerinin 0,2 ng/mL veya üzerinde olması kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların klinik ve biyopsi parametreleri Tablo 1'de gösterildi. Hastaların %18.5'inin (n=64) yaşı ≤55 idi ve %81.5'inde (n=282) ise yaşı >55 idi. Yaş grupları arasında PCS, SVİ, LNİ, biyokimyasal relaps (BCR) oranları ve serum PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1: Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Parametreler	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	62.4±6.5
PSA (ng/ml)	10.9±7.2
Prostat volümü	46.3±21.5
Biopsi GS	5.7±1.4
RRP spesimeninde GS	6.2±1.3

Evre, PCS, LNİ	n (%)
Klinik Evre	
kT1a	12 (3.5)
kT1b	28 (8.1)
kT1c	145 (41.9)
kT2a	87 (25.1)
kT2b	53 (15.3)
kT2c	21 (6.1)
Patolojik Evre	2 (0.6)
pT0	92 (26.6)
pT2a	88 (25.4)
pT2b	49 (14.2)
pT2c	71 (20.5)
pT3a	44 (12.7)
pT3b+T4	
PCS	60 (17.3)
LNİ	16 (4.6)

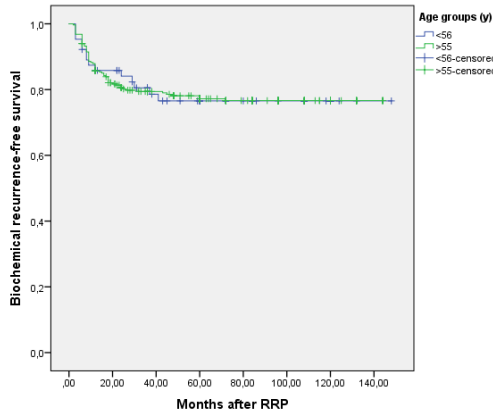
PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi,

GS: Gleason skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvazyonu

Tablo 2: Yaş gruplarında kötü patolojik özellik ve biyokimyasal relaps oranları

	≤ 55 Yıl (n=64)	>55 Yıl (n=282)	
	n (%)	n (%)	p
EKY	15 (23.4)	78 (27.7)	0.5
SVİ	5 (7.8)	35 (12.4)	0.4
PCS	8 (12.5)	52 (18.4)	0.4
LNİ	3 (4.7)	13 (4.6)	0.5
RRP Spesmeninde GS			
≤3+4	51 (79.4)	214 (76.2)	0.6
≥4+3	13 (20.3)	67 (23.8)	0.6
BCR	14 (21.9)	63 (22.3)	0.5

*Ki-kare testi, PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi, EKY: Ekstra Kapsüler Yayılım, GS: Gleason skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvasyonu, BCR: Biyokimyasal Relaps



Şekil 1: Yaşa göre biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım eğrileri

Çalışmamızda ortalama takip süresi 80.1 ± 36.1 ay idi ve takip esnasında hastaların % 22.3'ünde ($n=77$) BCR tespit edildi. Tüm hastalar için ortalama biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım süresi 117.3 ± 3.1 ay, 3 ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranı sırasıyla %91 ve %85.1 idi. Yaş grupları arasında biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.9$, Kaplan Meier metot, Şekil-1). Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde BCR ile ilişkili faktörler incelendiğinde serum PSA düzeyi, ekstra kapsüler yayılım (EKY), SVİ, PCS, LNİ ve RRP spesmeninde GS anlamlı olarak ilişkili bulundu. Hasta yaşı ise BCR ile ilişkili bulunmadı. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de BCR ile ilişkili faktörler; serum PSA düzeyinin >20 ng/ml, EKY, SVİ, PCS ve RRP spesmeninde GS olarak tespit edildi. Hasta yaşı, serum PSA <20 olması ve LNİ içeren faktörler BCR ile ilişkili değildi (Tablo 3).

Tablo 3: BCR ile ilişkili faktörlerin tek ve çok değişkenli Cox regresyon analizi

	Tek değişkenli		Çok değişkenli	
	RR (CI 95%)	p	RR (CI 95%)	p
Hasta yaşı (yıl)				
≤55	1		1	
>55	1.0 (0.6-1.8)	0.9	0.7 (0.4-1.4)	0.4
PSA (ng/ml)				
<10	1	0.0001	1	
10-20	2.2 (1.3-3.6)	0.003	1.7 (1.0-2.9)	0.05
>20	3.7 (2.1-6.7)	0.0001	2.2 (1.1-4.1)	0.01
EKY	4.2 (2.7-6.6)	0.0001	2.5 (1.5-4.0)	0.0001
SVİ	7.2 (4.6-11.5)	0.0001	2.2 (1.2-4.1)	0.01
PCS	7.9 (5.1-12.5)	0.0001	2.5 (1.4-4.6)	0.003
LNİ	6.8 (3.6-12.9)	0.0001	1.7 (0.8-3.6)	0.1
RRP Spesmeninde GS				
≤3+4	1		1	
≥4+3	4.4 (2.8-6.8)	0.0001	1.9 (1.2-3.2)	0.009

PSA: Prostat Spesifik Antijen, RRP: Retropubik Radikal Prostatektomi, GS: Gleason

skoru, PCS: Pozitif Cerrahi Sınır, LNİ: Lenf Nodu İnvasyonu, BCR: Biyokimyasal Relaps

TARTIŞMA

Kanser hastalarında prognostik faktörlere bakıldığında yaş önemli bir parametredir ayrıca ürolojik açıdan da yaş ile birlikte PK insidansı da artmaktadır (7). Bu sebeple daha da önemli hale gelmektedir. Aynı zamanda giderek toplumlarda yaş ortalamasının artmasından dolayı doğal olarak her geçen yıllarda görülme sıklığı da artmaktadır. Buna ek olarak geçmiş yıllarda daha çok ileri evre veya metastatik PK tanısı konuluyorken, PSA'nın da yaygın kullanılması sonucu özellikle T1c prostat kanser sıklığı artmıştır (8). Buna karşılık 70 yaş ve üzerindeki erkeklerde PK tespit edilenlerde hastalığın daha az invaziv ve erken evrede olması sebebiyle gereksiz aşırı tanıya sebep veriliyor endişesi içeren çalışmalarda vardır (9,10). Fakat şu da unutulmamalıdır ki sağlıklı yaşlı erkekler bu hastalıkta kür şansını kaybetmemelidirler bu yüzden şüphelenilen

durumlarda mutlaka inceleme yapılması gerekmektedir. Burada önemli olan hastanın kronolojik yaşı değil sağlık durumu ve komorbiditeleridir. Bir hastadaki kanser tespit edildiğinde yaş malignitenin ana lokalizasyonuna göre en önemli prognostik faktörlerden birisidir. Önceki çalışmalarda genç yaşlarda prostat kanseri olan hastalarda tümörün daha agresif ve kötü prognozlu olduğu belirtiliyorken günümüzdeki çalışmalarda bunun tam tersi tespitlere rastlanmaktadır. Huang ve ark.nın karşılaştırmalı yaptıkları bir çalışmada 50 yaş ve altındakilerle 50 yaş üstü grup arasında tümör derecesi, evresi, PSA değerleri, genel sağkalım ve BCR arasında benzer sonuçlar bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda da RRP yapılan ≤55 ve >55 üstü hastalar arasında PCS, SVİ, LNİ, biyokimyasal relaps (BCR) oranları ve serum PSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Fakat bu bulgulara zıt olarak Çin’de yapılmış bir çalışmada Xu ve ark.ları 55 yaş altı PK’lı hastalarda daha ileri evre ve daha kötü patoloji bulgular raporlamışlardır (12). Mun Su Chung ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada da prostat biyopsi patolojisinde GS genç yaş grubunda daha düşükken RR spesmeninde her iki yaş grubunda da benzer çıkmıştır (13). BCR süresi bakımından Becker ve ark.ları < 50 yaş, 5 ve 10 yıllık süreleri sırasıyla %80.7 ve %63.0 bulmuşlar ve bu değerler yaşlı gruba göre anlamlı çıkmış (14). Aynı şekilde Freedland ve ark.ları da 6 yıllık BCR süresini <50 yaş grubunda daha anlamlı bulmuşlardır (15). Bizim ise tüm hastalarımız için ortalama biyokimyasal rekürrensizsağkalım süresi 117,3±3.1 ay, 3 ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranı sırasıyla %91 ve %85.1 idi ama yaş grupları arasında biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım oranları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Milanos ve ark.larının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla aynı sonucu bulmuşlardır (16). Çalışmamızda BCR ile ilişkili faktörler incelendiğinde ise serum PSA düzeyi (>20 ng/ml), ekstra kapsüler yayılım (EKY), SVİ, PCS, LNİ ve RRP spesmeninde GS istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmamızın kısıtlılığı eleştirebileceğimiz bir konu total hasta sayımız 346 iken düşük yaş

grubumuzun 64 kişi (%18,5) olmasıdır fakat diğer çalışmaları da taradığımızda örneğin Avustralya çalışmasında bu oran %2,6 idi ayrıca %3,3 ve %10,8 olan çalışmalar da vardır (14,17,18). Tabi bunda etkenlerden en büyüğü PK’nın daha çok ileri yaşta görülmesidir. Günümüzde Amerikan Üroloji Derneği (AUA) ve Avrupa Üroloji Derneği (EAU) sırasıyla 54 ve 50 yaş üstünde rutin PSA bakılmasını önermektedirler (19,20). Daha düşük yaşlar için PSA bakılması önerilmemektedir fakat ailede PK öyküsü olanlarda veya Afrika-Amerikalılarda bu yaş altında da PSA bakılabileceği söylenmektedir.

SONUÇ

Genç erkeklerde PSA rutin olarak bakılması önerilmese de özellikle aile hikayesi olan kişilerde bakılmalıdır. Çalışmamızda literatüre paralel olarak yüksek PSA düzeyi, EKY, SVİ, PCS ve GS ile BCR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Yaş grupları arasında fark çıkmamasının sebebi hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Bu sebeple genç yaş grubunda olup PK tanısı almış hastalarda yapılan daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

REFERANSLAR

1. Knudsen BS, Vasioukhin V. Mechanisms of prostate cancer initiation and progression. *Adv Cancer Res.* 2010; 109: 1-50
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. *Cancer statistics.* CA Cancer J Clin 2009;59(4):225-49
3. Cheung FM. Ageing population and gender issues. In: Yeung YM, ed. *New challenges for development and modernization: Hong Kong and the Asia-Pacific region in the new millennium.* Hong Kong: Chinese University Press; 2002; 207-23
4. Li J, German R, King J et al. Recent trends in prostate cancer testing and incidence among men under age of 50. *Cancer Epidemiol.* 2012; 36: 122-7
5. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. *European Association of Urology EAU guidelines on prostate cancer.* Eur Urol. 2005;48(4):546-51.
6. Khan MA, Han M, Partin AW, et al. Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology.* 2003; 62: 86-92
7. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Ann Intern Med.* 1993; 118:793-803
8. Stamey TA, Sozen TS, Yemoto CM, et al. *Classification of localized untreated prostate cancer based on 791 men treated only with radical prostatectomy: Common ground for therapeutic trials and TNM subgroups.* JUrol. 1998; 159: 2009-12
9. Ciatto S, Zappa M, Villers A, et al. *Contamination by opportunistic screening in the European randomized study of prostate cancer screening.* BJU international. 2003; 92: 97-100.
10. deKoning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, et al. *Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial.* Int J Cancer. 2002; 97: 237-44
11. Huang TH, Kuo JY, Huang YH, et al. *Prostate cancer in young adults-seventeen-year clinical experience of a single center.* J Chin Med Assoc. 2017;80(1):39-43
12. Xu Y, Yang X, Si T, et al. *Clinicopathological and prognostic factors in 106 prostate cancer patients aged ≤55 years: a single-center study in China.* Med Sci Monit. 2016;22:3935-42
13. Chung MS, Shim M, Cho JS, et al. *Pathological Characteristics of Prostate Cancer in Men Aged < 50 Years Treated with Radical Prostatectomy: a Multi-*

- Centre Study in Korea. J Korean Med Sci. 2019;18:34(10):e78
14. Becker A, Tennstedt P, Hansen J et al. Functional and oncological outcomes of patients aged <50 years treated with radical prostatectomy for localised prostate cancer in a European population. BJU International. 2014;114(1):38–45
 15. Freedland SJ, Presti JC, Kane CJ, et al. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? Urology. 2004;63(3):518–522
 16. Milonas D, Venclovas Z, Gudaviciene I, et al. Long-Term Oncological Outcomes for Young Men Undergoing Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. BioMed Research International. 2017
 17. Kinnear NJ, Kichenadasse G, Plagakis S, et al. Prostate cancer in men aged less than 50 years at diagnosis. World J Urol. 2016;34(11):1533-9
 18. Samadi DB, Sebro D, Hobbs AR, et al. Clinicopathological, functional, and immediate oncologic outcome assessment in men aged ≤50 years with prostate cancer after robotic prostatectomy. Urol Oncol. 2017;35(1):30.e17-24
 19. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. J Urol 2013;190(2):419-26
 20. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2017;71(4):618-29

The Results of Single Bone Forearm Procedure for Malignant Proximal Radius Tumors

Malign Proksimal Radius Tümörlerinde Single Bone Forearm Prosedürü Sonuçları

Abdullah Merter, Mustafa Onur KARACA, Kerem Başarır, Yusuf Yıldız

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Acta Oncol Tur.. 2020; 53(2): 225-230 | DOI: [10.5505/aot.2020.32032](https://doi.org/10.5505/aot.2020.32032)

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Proksimal radius tümörlerinin rezeksiyonu sonrasında, birçok rekonstrüksiyon tekniği tanımlanmış olmasına rağmen, hangi tekniğin en uygun olduğu konusu hala tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı geniş yumuşak doku ve kas tutulumu olan olgularda single bone forearm tekniğinin sonuçlarının araştırılmasıdır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2008-2014 yılları arasında 9 hastaya en bloc proksimal radius rezeksiyonu ve sonrasında single bone forearm prosedürü uygulandı. Ortalama takip süresi 49.1 ay(46-52)dı. Hastalarda VAS(Visual Analog Scale), Quality of Life (SF-30) skoru, modified musculoskeletal tumor society (MSTS) skoru ve diğer üst ekstremitesiyle kıyaslanmak üzere eklem hareket açıklığı(ROM) ve kavrama güçleri karşılaştırıldı. Ayrıca kaynama zamanı, ek cerrahi operasyonlara ihtiyaç ve nüks açısından da değerlendirildi.

BULGULAR: 6.aydaki ortalama eklem hareketleri açısından, 70°(60°-75°) el bileği ekstansiyonu, 90° (70°-95°) el bileği fleksiyonu, 25° (15°-35°) radial deviasyonu, 25° (15°-29°) ulnar deviasyonu ve 0° supinasyon ve pronasyon olarak ölçüldü. VAS ve SF-30 skorlarında iyileşme sağlanmış olup, ortalama modifiye MSTS skoru % 72,77(63-82) olarak ölçüldü. Akciğer metastazından ötürü bir hasta öldü. Rekürrens gözlenmedi. Neoadjuvan radyoterapi almış 3 hasta pseudoartroz sebebiyle yeniden opere edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Single bone forearm tekniği, geniş yumuşak doku tutulumu olan proksimal radius tümörlerinin rezeksiyonu sonrasında rekonstrüksiyon tekniği olarak alternatif ve akılda tutulması gereken bir tekniktir.

Anahtar Kelimeler: Single-bone forearm procedure, Proximal radius kemik tümörleri, Proksimal radius rekonstrüksiyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite several surgical techniques introduced for the treatment of malignant tumors of proximal radius, the most appropriate treatment remains to be undiscovered. The aim of the study is to analyze the results of patients who underwent proximal radius resection and reconstruction with the single bone forearm procedure in malignant tumors involving the proximal radius with large muscle and soft tissue.

METHODS: Between 2008 and 2014, 9 patients with malignant tumors involving the proximal radius were treated by en bloc resection and reconstruction with the single bone forearm procedure. Patients were followed for 49.1(46-52) months. VAS (Visual Analog Scale), Quality of Life (SF-30), modified musculoskeletal tumor society (MSTS) scoring system, range of motion (ROM) and grip strength compared to contralateral side were measured. Also, time of union, need for further operations and recurrence of the tumor were evaluated.

RESULTS: The mean ranges of the ROM of extremity at the follow up of sixth month was 70°(60°-75°), wrist extension, 90° (70°-95°) palmar flexion, 25° (15°-35°) radial deviation, 25° (15°-29°) ulnar deviation, 0° supination, and 0° pronation. VAS and SF-30 were improved dramatically. The mean modified MSTS score was 72.77(63-82)%. Death from lung metastasis occurred in one patient. Recurrence did not occur. Three patients who had been given neoadjuvant radiotherapy underwent pseudoarthrosis surgery.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Single bone forearm technique after proximal radius resection is a good alternative procedure in proximal radius malignant tumors with advanced soft tissue involvement.

Keywords: Single-bone forearm procedure, Proximal radius bone tumours, surgical techniques for proximal radius resection

INTRODUCTION

Radius was only involved in 3.7 % (benign 3.4 %, malignant 0.3 %) in all musculoskeletal tumors (1,2). Ozturk et al also reported that 1.2% of bone metastases and 1.8% of all bone tumors were located in the radius (3). Primary bone tumors of the proximal radius are even rarer.

The proximal radius is a major stabilizer for resisting valgus, rotatory, and axial forces of the elbow. The proximal radioulnar articulation also plays an important role in the rotation. In addition, 60 % of the upper limb load is transferred through the radiocapitellar joint (4,5). Injury of the proximal radius may adversely affect the forearm function. Therefore, a new pathway to carry the load must be reconstructed, which is necessary after proximal radius resection.

Multiple techniques have been used to reconstruct the proximal radius due to tumoral lesions, including free vascularized fibular bone graft (6), bipolar type floating radial head prosthesis (7), and vascularized iliac crest graft (8). However, all of these techniques are suitable for proximal radius tumors moderate or mild destruction limited only to the bone or limited soft tissue involvement. If the malignant lesion in the proximal radius is advanced and has spread into the surrounding tissues (extensor, pronator and supinator muscles and posterior interosseous nerve involvement), a single bone forearm technique may be preferred as a salvage, instead of rotation preserving surgical interventions.

In this retrospective study, the long term results of (9) patients with malignant tumors involving the proximal radius with large soft tissue involvement who underwent proximal

radius resection and reconstruction with the single bone forearm procedure were reported with at least 2 year follow up. A long follow-up study of this procedure for malignant lesions of proximal radius has not yet been described in literature.

MATERIAL METHOD

A total of 9 patients were collected from January 2008 to August 2016 for the study. All of them were initially assessed at a multidisciplinary oncoteam committee, evaluating the history, radiographs and the results of biopsies.

The inclusion criteria for this procedure was malignant tumor with large soft tissue involvement in the proximal radius with a longitudinal axis of more than 10 cm and a axial diameter of more than 5 cm and no previous surgery.

The patients were examined clinically and radiologically by the same surgeon every 3 months until the second year. After the second year, a follow up of every 6 months were performed. The range of motion (ROM) of upper extremity, SF-30 score, Musculoskeletal Tumor Society score (MSTS) (9) and the Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand score (DASH) (10) were performed to evaluate the function of the forearm at last follow up.

The written informed consent was obtained from the patients, and the study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee.

Surgical Technique

A wide resection was done at least one centimeter away from the distal border of the tumor using volar Henry approach. After dissection and resection of wide soft tissue component of the tumor, ulnar osteotomy was made at the same level and proximal ulna was

fixed to the remnant radial shaft with a 3.5 mm locking compression plate (LCP) while the forearm was in the neutral position. Distal radioulnar joint was fixed with a 3.5 mm nonlocking cortical screw to prevent subluxation when it is necessary. Necessary tendon transfers for finger and wrist extension was performed using the tendons that not involved by the tumour at the proximally, if posterior interosseous nerve involvement existed. A long arm plaster cast was used to keep the elbow immobilized for about 3 weeks. The patient began functional training when the plaster cast was removed.

RESULTS

Of the 9 patients analyzed, there were 6 males and 3 females with 4 dominant sided involvement of the proximal radius. The mean age of patients included in the analysis was 38.1 years (25-45 years). The mean follow-up period was 49.1 (range, 46–52) months.

Characteristics of the patients at the latest follow-up are presented in Table 1. There was no local recurrence. One patient who had been diagnosed to have pulmonary metastasis at the preoperative examination died of disease at 54 months. Radiological union was achieved in six patients after a mean of 8 (range, 6–10) weeks (Figure 1). The other three patients who had been given neoadjuvant radiotherapy had pseudoarthrosis six months after surgery. Two of them were performed iliac bone grafting and implant revision, the other one was performed vascularized fibula grafting (Figure 2) and radiological union was achieved in all cases at the final follow-up.



Figure 1: Patient No 4. 36 y F. Malign giant cell tumour(13,5*8*8 cm) with pulmonary metastases. **a)** Axial T1 MRI view **b)** Sagittal STIR MRI view **c)** Coronal T2 view **d)** Preoperative X-ray AP view **e)** Preoperative X-ray Lateral view **f)** Postoperative first week X-ray AP view **g)** Postoperative first week X-ray Lateral view **h)** Postoperative 8. week X-ray Lateral view



Figure 2: Patient No 1. 45 Y M. Ewing Sarcoma(12*7*7). **a)** Preoperative x-ray view. **b)** Preoperative sagittal and axial T1 MRI showed large soft tissue involvement **c)** X-ray view demonstrated atrophic pseudoarthrosis 8 months after surgery **d)** Complete union was achieved with vascularized fibular bone graft after 6 months .

Table 1 The characteristics of patients

Patient No	Age	G	Dominant hand	Histopathological diagnosis	Metastases at the time of diagnosis	Neoadjuvant chemotherapy	Neoadjuvant radiotherapy	Tumour size(cm)	Resection length(cm)	PIN involment	Tendon transfer surgery	Surgery time (minute)
1	45	M	+	Ewing sarcoma	-	+	+	12*7*7	13	+	+	150
2	42	F	-	Sinovial sarcoma	-	+	+	10*5*5	11	+	+	160
3	25	M	-	Ewing sarcoma	-	+	+	11*6*5	12	+	+	150
4	36	F	-	Malign Giant Cell Tumour	Lung	-	-	13,5*8*8	14	-	-	160
5	42	F	-	Sinovial sarcoma	-	+	+	10*5*5	10	-	-	140
6	41	M	+	Ewing sarcoma	-	+	+	10*6*5	11	+	+	150
7	39	M	+	Sinovial sarcoma	-	+	+	12*5*5	13	+	+	140
8	44	M	-	Ewing sarcoma	Lung	+	+	11*4*4	12	+	+	140
9	29	M	+	Osteosarcoma	-	+	-	10*5*4	11	+	+	150

G Gender, F Female, M Male, PIN Posterior interosseous nerve

Table 2 Clinical results of patients

Patient No	Length of hospital stay(day)	Adjuvant chemotherapy	Adjuvant radiotherapy	Follow Up time(months)	Pre/PO VAS score	Pre/PO SF-30 Score	PO MSTS Score	PO DASH Score	Recurrence	Pseudoarthrosis
1	7	+	+	48	6/2	42.5/70.2	63	34.2	-	-
2	5	+	+	52	7/2	44/75.2	75	33.5	-	+
3	6	+	+	46	5/1	43.2/72.1	82	35.0	-	+
4	6	+	-	48	6/3	39.1/68.4	66	30.1	-	-
5	6	+	+	50	8/2	38.2/69	75	29.4	-	-
6	5	+	+	48	8/2	41/72	71	18.4	-	-
7	5	+	+	50	7/3	40.5/66.4	78	10.5	-	+
8	5	+	+	52	8/1	41.3/68.4	76	12.6	-	-
9	7	+	-	48	7/1	41.5/69	69	30.4	-	-

Pre/PO Preoperative/ Postoperative 2nd year, VAS Visual Analog Scale, SF-30 Short Form 30 (The quality of life scoring system), MSTS Musculoskeletal Tumor Society, DASH Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand

The mean active range of motion in the wrist at the sixth month follow up was 70° dorsiflexion, 90° palmar flexion, 25° radial deviations, 25° ulnar deviations and in the forearm, 0° supination, and 0° pronation. Compared with the contralateral wrists, the operated wrists regained 80% of the function except for the loss of pronation and supination, with satisfactory grip strength, and normal finger and thumb movements and hand sensation. The mean 2nd year Visual Analog Scale(VAS) score was 1.88(range, 1-3), SF 30 score was 70.07(range, 66,4-75.2), MSTS score was 72.77 (range, 63-82), DASH score was 26.01 (range, 10.5-35.0) (Table 2).

DISCUSSION

The treatment of malignant and aggressive forearm tumors is complex and challenging for the surgeon. The primary goal is to achieve complete resection of the tumor without increasing the risk of local recurrence and the secondary goal is to

preserve or reconstruct hand and upper limb function as possible. Nowadays, with the advances of chemotherapy, radiotherapy and surgical techniques, limb-sparing procedures are the preferred options in the treatment of musculoskeletal tumors.

After intra-articular resection of the proximal radius, reconstruction is required to avoid from instability of the elbow and secondary problems at the wrist (11). It can be reconstructed with various techniques, including vascularized/non-vascularized fibular grafts(6), osteoarticular allografts(12), allograft-prosthesis composites(13), endoprosthesis(14) and single-bone forearm reconstruction(15-17)

Biologic reconstruction using size-matched osteoarticular allograft is not straightforward and has been reported to produce unsatisfactory results (12). Vascularized fibular grafts appear to be effective at restoring bone stock, but reports of successful humeroradial joint reconstruction are scarce. It has also been pointed out in

literature that vascularized fibular grafts functionally preserve the desired forearm rotation movements after reconstruction of the tendon insertions attached to the radius and interosseous membrane with tumor resection (18). On the other hand, allograft prosthesis composites have been reported to produce excellent results for up to 4 years (13).

In our 9 cases, we had to have at least 10*5 cm in size resection as mentioned before; a single bone forearm technique was performed because all of the forearm rotation group muscles (except for the pronator quadratus muscle) and most of the interosseous membrane were excised and forearm rotation could not be achieved because of the advanced soft tissue involvement in these patients. This technique has advantage because of the shorter duration of surgery compared to vascular fibular technique, no need for microsurgical experience, the short hospitalization period and the need for the patient to begin adjuvant treatment soon. It is known that long segment allograft reconstructions in the bones that do not carry incur in a longer period in terms of the union time (19). In the reconstructed endoprosthesis after resection, single bone forearm technique makes more sense because prosthesis survival is low and probability of infection is high. Also clinically, when the MSTS and DASH scores are examined together, we can say that the results of the single bone forearm technique are acceptable.

A review of literature revealed that no series had been performed with the number of patients as in this study and the follow-up times were not as long. Pseudoarthrosis developed 33% in our series. However, we view this rate as high due to the neoadjuvant and adjuvant radiotherapy. After the completion of adjuvant therapies, pseudoarthrosis surgery with iliac wing grafting and vascularized fibular graft was performed in these three patients. The disadvantage of this technique over other techniques is that the forearm rotation can

not be maintained. The point that we want to emphasize is that the rotation tried to be provided other by techniques such as vascularized fibular graft or endoprosthesis reconstruction is below the expectation of the patient in case of wide resection of the pronator-supinator muscle groups. Therefore, it is necessary to keep in mind the single bone forearm technique after resection as a very good alternative procedure in huge proximal radius malign tumors.

The low incidence of malignant tumors in radius bone is one of the limitations of this study. Secondly, a prospective study to compare this procedure with other techniques will show more reliable results.

CONCLUSION

Proximal radius tumors are very rare and reconstruction after resection is the key point in terms of quality of life. This procedure is an acceptable alternative method in contrast to rotation preserving techniques in terms of better clinical results, shorter operation time and hospitalization for large proximal radius malign tumors.

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

Acknowledgments: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Bergovec M, Kubat O, Smerdelj M, Seiwerth S, Bonevski A, Orlic D. Epidemiology of musculoskeletal tumors in a national referral orthopedic department. A study of 3482 cases. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(3):298-302. doi:10.1016/j.canep.2015.01.015
2. Picci P. Epidemiology. In: *Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions*. Cham: Springer International Publishing; 2014:3-8. doi:10.1007/978-3-319-01748-8-1
3. 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(3):189-194 doi:10.1016/j.aott.2019.03.008

4. Shepard MF, Markolf KL, Dunbar AM. Effects of radial head excision and distal radial shortening on load-sharing in cadaver forearms. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83A(1):92-100.
5. Li SL, Lu Y, Wang MY. Is cross-screw fixation superior to plate for radial neck fractures? *Bone Joint J.* 2015;97B(6):830-835. doi:10.1302/0301-620X.97B6.34868
6. Nonnenmacher J, Bahm J, Laforest P, Kempf I. Aneurysmal cyst of the proximal radius: resection and free vascularized fibular bone graft. *Microsurgery.* 1993;14(4):280-284.
7. Sakayama K, Sugawara Y, Kidani T, Miyawaki J, Yamamoto H. Bipolar-type floating radial head prosthesis for the treatment of giant cell tumor of the proximal radius: A case report. *J Shoulder Elb Surg.* 2006;15(5):9-12. doi:10.1016/j.jse.2005.06.001
8. Leung PC, Hung LK. Bone reconstruction after giant-cell tumor resection at the proximal end of the humerus with vascularized iliac crest graft. A report of three cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(247):101-105.
9. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res.* 1993;(286):241-246.
10. Hudak PL, Amadio PC, Bombardier C. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand). *Am J Ind Med.* 1996;29(6):602-608. <http://0.133.224.88>.
11. Li Y-A, Chang M-C, Chen T-S. Extreme comminuted fracture of the radial head fixed with multiple Kirschner wires: case report. *J Trauma.* 2009;67(4):E124-8. doi:10.1097/TA.0b013e318047e03e
12. Karlstad R, Morrey BF, Cooney WP. Failure of freshfrozen radial head allografts in the treatment of EssexLopresti injury. A report of four cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(8):1828-1833. doi:10.2106/JBJS.D.02351
13. Crawford EA, Brooks JSJ, Ogilvie CM. Osteosarcoma of the proximal part of the radius in Mazabraud syndrome. A case report. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91(4):955-960. doi:10.2106/JBJS.H.00212
14. Sakayama K, Sugawara Y, Kidani T, Miyawaki J, Yamamoto H. Bipolar-type floating radial head prosthesis for the treatment of giant cell tumor of the proximal radius: A case report. *J Shoulder Elb Surg.* 2006;15(5):e9-e12. doi:10.1016/j.jse.2005.06.001
15. Castle ME. One-bone forearm. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56(6):1223-1227.
16. Haddad RJ, Drez D. Salvage procedures for defects in the forearm bones. *Clin Orthop Relat Res.* 1974;(104):183190.
17. Murray RA. The one-bone forearm: a reconstructive procedure. *J Bone Joint Surg Am.* 1955;37-A(2):366-370.
18. Sato R, Hamada Y, Hibino N, et al. Restoration of the Active Forearm Rotation Using Vascularized Free Fibular Graft and Radial Head Arthroplasty for a Wide Defect of the Proximal Radius. *J Hand Surg (Asian-Pacific Vol.* 2017;22(04):531-534. doi:10.1142/0218810417720406
19. Saini R, Bali K, Bachhal V, Mootha AK, Dhillon MS, Gill SS. En bloc excision and autogenous fibular reconstruction for aggressive giant cell tumor of distal radius : a report of 12 cases and review of literature. *J Orthop Surg Res.* 2011;6(1):14. doi:10.1186/1749-799X-6-14

Clinical And Pathological Characteristics Of pT0 Patients After Robot Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy

Robot Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi Sonrası pT0 Hastaların Klinik Ve Patolojik Karakteristikleri

Bahri Gök, Erdem Koç

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi:10.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.36036

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) ve genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan hasta serimizde patoloji spesmeninde pT0 hastaların oranı ile bu hastaların patolojik ve klinik özelliklerini belirlemek.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2009-2019 tarihleri arasında tek merkezde RYLRP ve bilateral genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan toplam 1950 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.. RYLRP sonrası spesmenler patolojik olarak incelendi ve pT0 olanlar kaydedildi. pT0 olan hastaların yaşı, preoperatif serum PSA düzeyi, klinik evresi, prostat biyopsi sonuçları (Gleason derecesi, biyopsi sayısı, toplam kor ve pozitif kor sayısı, tümör uzunluğu ve kordaki yüzdesi), patolojik spesmendeki prostat ağırlığı ve diğer patoloji verileri kaydedildi. Postoperatif takiplerde PSA düzeyinin iki kez 0.2 ng/ ml üzerine ölçülmesi biyokimyasal rekürrens olarak kabul edildi.

BULGULAR: RYLRP yapılan 1950 hastanın 16'sı pT0 olarak raporlandı. Ortalama PSA değeri 9.3 ± 1.06 ng/ml (0.25-34.6) idi. RYLRP sonrası pT0 patolojiye sahip 10 hastanın neoadjuvan hormon tedavisi (NHT) ve 1 hastanında TUR-P öyküsü vardı. 5 hastada NHT veya TUR-P öyküsü yoktu ve biyopside düşük riskli prostat kanseri nedeniyle yapılan RYLRP' de pT0 olarak raporlandı. Ortalama prostat ağırlığı 60.3 ± 30.8 gr (26-154) idi. Ortalama takip süresi 18.64 ± 4.66 (12-80) ay idi. 1 hastada PSA rekürrensi gözlemlendi ve radyoterapi aldı. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** Hem açık hem de robotik radikal prostatektomi sonrası pT0 nadir görülmektedir. Cerrahi öncesi tedavi alan küçük bir hasta grubunda takipler rekürrens ve sistemik progresyon açısından dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prostat Kanseri, Robotik cerrahi, patolojik T0 evre

ABSTRACT

INTRODUCTION: To determine the pathological and clinical characteristics of these patients with pT0 ratio in the pathology specimen of patients undergoing robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection.

METHODS: The data of 1950 patients who underwent robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy and bilateral dilated pelvic lymph node dissection in a single center between 2009-2019 were analyzed retrospectively. Patients' age, preoperative serum PSA, clinical stage, prostate biopsy results (Gleason grade, biopsy number, total core and positive core number, tumor length and percentage in core), weight of pathological specimen and other pathology data were recorded. Increasing PSA level above 0.2 ng / ml in postoperative follow-up was accepted as biochemical recurrence.

RESULTS: 16 of the 1950 patients who underwent robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy were reported as pT0. The mean PSA value was 9.3 ± 1.06 ng / ml (0.25-34.6). Ten patients with pT0 pathology after RYLRP had neoadjuvant hormone therapy (NHT) and 1 patient had a history of TUR-P. Five patients had no history of NHT or TUR-P and were reported as pT0 in RYLRP due to low-risk prostate cancer in biopsy. The average prostate weight was 60.3 ± 30.8 g (26-154). The mean follow-up was 18.64 ± 4.66 (12-80 months). Recurrence of PSA was observed in 1 patient and received radiotherapy.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Both open and robotic radical prostatectomy pT0 is rare. In a small group of patients receiving preoperative treatment, follow-up should be done carefully in terms of recurrence and systemic progression.

Keywords: Prostate Cancer, Robotic surgery, pathological T0 stage

GİRİŞ

Prostat kanserininin (PKa) tedavisinde radikal prostatektomi (RP) altın standart tedavi yöntemlerinden biridir (1). RP açık, laparoskopik ve robotik tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir. İlk robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) 2000 yılında Almanya’ da Binder ve Kramer tarafından gerçekleştirilmiştir. Roborik cerrahi üç boyutlu görüntüleme ve enstrüman hareketlerinde serbestlik gibi avantajları geleneksel yöntemlere karşı güçlü bir alternatif sunmaktadır. Bu avantajlar RYLRP’ yi günümüzde lokalize prostat kanserinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir operatif teknik haline gelmiştir (2).

pT0 veya vanishing Pka önceden Pka tanısı almış olan erkeklerin RP spesmenlerinde kanser bulunmaması olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda çok küçük tümör volümü, neoadjuvan hormon tedavisi (NHT) kullanımı, yanlış tanı ve inkomplet cerrahi rezeksiyonun pT0 Pka’nin potansiyel nedenleri olabileceği rapor edilmiştir (3-5). Literatürde bu nedenler arasında yaygın olarak transüretal prostat cerrahisi (TUR-P) ve NHT kullanımı görülmektedir. pT0 Pka insidansı; önceden TUR-P hikayesi olan hastalarda % 4-16 ve NHT sonrası % 5-15 olarak rapor edilmiştir. Diğer kalan nedenlere bağlıda % 0.07-0.5 arasında değişmektedir (6-8).

Özellikle RP serilerinde rezidüel kanserin bulunmadığı pT0 hastaların incelendiği çeşitli çalışmalar literatürde bildirilmiştir (9-12). Ancak bugüne kadar pT0 prostat kanseri ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğu açık radikal prostatektomi serilerinde yapılmıştır. Bizim bildiğimiz kadarıyla RYLRP serilerinde yapılan çalışmalar azdır. Biz bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle RYLRP yapılan hastalarımız arasında prostatektomi spesmeninde pT0 olan hastaların prevalansı ve klinik özelliklerini inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

2009-2020 tarihleri arasında tek merkezde RYLRP ve endikasyon bulunması halinde bilateral genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılan toplam 1950 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı. RYLRP operasyonlarının tamamı 6 cerrah tarafından yapıldı. Operasyon öncesi sadece 1 hastanın tanısı TUR-P ile konuldu. Kalan 15 hastada ultrason eşliğinde transrektal prostat biyopsisi

ile tanı aldı. RYLRP sonrası tüm spesmenler patolojik incelemeye gönderildi.

RYLRP yapılan tüm hastaların postoperatif patoloji spesmen raporları hastane bilgi sisteminden tarandı ve patoloji spesmeninde rezidü tümör olmayan hastalar kaydedildi. Patoloji spesmeninde rezidü tümör olmayan hastalar pT0 olarak kabul edildi. Patoloji spesmeninde rezidü tümör olmayan hastaların yaşı, preoperatif serum PSA düzeyi, klinik evresi, prostat biyopsi sonuçları (Gleason derecesi, biyopsi sayısı, toplam kor ve pozitif kor sayısı, tümör uzunluğu ve tümörün kordaki yüzdesi), postoperatif patoloji spesmenindeki prostat ağırlığı ve diğer patoloji verileri kaydedildi.

Hastalar postoperatif 2 yıllık dönemde 3 ayda bir, daha sonra 5. yıla kadar 6 aylık dönemlerde ve sonrasında da yıllık olarak takip edildi. PSA düzeyinin 2 kez 0.2 ng/ml üzerinde ölçülmesi biyokimyasal rekürrens olarak kabul edildi (13). Takiplerde adjuvan hormon ve radyoterapi alan hastalar kaydedildi.

İstatistiksel yöntem

Verilerin analizinde ortalama, standart sapma ve range gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanıldı.

BULGULAR

RYLRP operasyonu sonrası 16 hasta pT0 olarak tanı aldı. Tablo 1’ de bu hastaların demografik ve patolojik özellikleri tanımlanmıştır. Ortalama hasta yaşı 63 (53-77), ortalama preoperatif PSA değeri 9.3±1.06 ng/ml (0.25-34.6) idi. 1 hastanın tanısı TUR-P ile konuldu. Diğer 15 hastaya biyopsi ile tanı konuldu. 16 hastanın 13 (% 81)’ ünün tanısı ilk biyopsi, 1 hastanın dördüncü, 1 hastanın ikinci biyopside konuldu. Preoperatif biyopsilerin 10 (% 62)’ u gleason 3+3, 2 (% 12.5)’ si 3+4, 3 (% 18.7)’ ü 4+3 ve 1 (% 6.2) tanesi de 5+4 idi. pT0 olan tüm hastalardan 2 hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. 10 hastanın NHT ve 1 hastanın TUR-P öyküsü vardı. Ortalama prostat ağırlığı 60.3 ± 30.8 gr (26-154) idi. Ortalama takip süresi 18.64 ± 4.66 (12-80) ay idi. Bir hastanın 12. ay takiplerinde biyokimyasal rekürrens gelişti ve hasta radyoterapiye yönlendirildi.

Tablo 1. Postoperatif Patolojik Spesimde pT0 olan hastaların demografik ve patolojik özellikleri

Hasta sayısı	Yaş	Preop klinik Evre	PSA (ng/ml)	Biyopsi sayısı	Total /Pozitif kor	Gleason skoru	mm	% Biyopsi tümör yüzdesi	Patolojik spesmen prostat ağırlığı	Rapor	Takip Süresi (Ay)
1	66	1C	9.5	1	12/2	3+3	2.8	25	59	ASAP+HGPN	54
2	59	1C	6.5	4	27/1	3+3	1	7	55	ASAP	80
3	64	2A	10.2	1	12/1	3+3	5	30	57		60
4	66	2C	5.97	1	12/1	3+3	10	50	54		48
5	54	1C	5.24	1	12/1	3+3	6	30	30	PIN	36
6	57	1C	16	2	15/4	3+3	9	45	65	PIN	36
7	59	1C	6.55	1	12/4	3+4	5	25	40		48
8	57	1C	2.31	1	12/3	3+3	6	25	52	ASAP	30
9	69	2B	9.07	1	12/1	3+3	0.5	5	103		30
10	53	1C	7.37	1	12/3	3+4	9	50	48		24
11	61	1A	0.256	-	TUR-P	3+3	1	4	26	ASAP+HGPN	36
12	68	2A	9.68	1	12/5	3+3	7	25	74	DISPLAZI	12
13	69	1C	34.6	1	12/2	4+3	3	15	154		12
14	65	1C	15	1	12/6	4+3	5	25	62		24
15	75	1C	6	1	12/12	5+4	0,6	5	36		20
16	77	1C	11	1	12/9	4+3	1	3	50		18

Tablo 2. pT0 hastalarla ilgili literatür ve mevcut çalışmanın karşılaştırılması

Yapılan Çalışma ve yılı	Çalışma dizayını	Preop NHT sonrası	Preop TUR- P sonrası	Sadece Preoperatif Biyopsi sonrası	Takip Süresi	pT0 hasta(n)	Rekürrens olan hasta sayısı
Bessedé ve ark. (15), 2010	Multisentrik Toplam 7693 RP pT0: 30	-	-	30	82 ay	30 (%0,3)	-
Kadono ve ark. (19), 2013	Tek merkez pT0:32 Non-pT0: 100	32	-	-	42 ay	32 (-)	4 (%12,5)
Joung ve ark. (27), 2015	Tek Merkez pT0: 6 Non-pT0: 105	6	-	-	54 ay	6 (-)	-
Moreira ve ark. (28), 2015	Tek merkez pT0: 62 Non- pT0:20160	21	17	veri yok	10 yıl	62 (%0,3)	7 (%11)
Bostwick ve ark. (26), 2004	Tek merkez pT0: 38	2	-	36	9,6 yıl	38 (%0,5)	-
Gök ve ark.	Tek merkez pT0: 16	10	1	5	18 ay	16 (% 0,8)	1 (%6,2)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Mevcut çalışmada 2009 ile 2020 arasında kliniğimizde RYLRP yapılan 1950 hastanın verileri incelendi. Robotik serimizde 16 hasta patoloji spesmeninde pT0 olarak rapor aldı. Literatür incelendiğinde önceki prostat biyopsisinde pKa olan ve RP yapılan hastalarda pT0 hastalık insidansı % 0.2 ile 0.8 arasında değişmektedir (14). Bizim çalışmamızda RYLRP serimizde pT0 insidansı % 0.8 olarak literatürle uyumlu bulundu.

Evre pT0 prostat kanseri NHT, TUR-P veya prostat biyopsisi sonrası görülebilmektedir (15). Önceki çalışmalarda postoperatif patoloji spesmeninde pT0 pKa; preoperatif biyopside düşük evre, düşük dereceli ve düşük volümlü pKa ile ilişkili bulunmuştur. Descazeaud (16) ve arkadaşları ile Park (17) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda pT0 pKa; biyopside düşük gleason skoru, biyopside pozitif kor sayısının düşük olması ve pozitif korun uzunluğunun daha kısa olması ile ilişkili bulunmuş. Aynı zamanda her iki çalışmada da büyük prostat volümü ile pT0 pKa ilişkili bulunmuştur. Başka bir çalışmada PSA düzeyinin 7.5 ng/ml ve altında olması, klinik evre T1c, biyopsi gleason skoru 6, <1mm bir pozitif kor ve pozitif korda kanserli dokuların %

1' inden az olması RP sonrası pT0 hastalık ile ilişkili bulunmuştur(18). Bizim serimizde NHT veya TUR-P öyküsü olmayan önceki prostat biyopsisinde pKa tespit edilen ve RP spesmeni pT0 olan 5 hasta bulunmaktadır. Bu 5 hastanın verileri incelendiğinde literatürle uyumlu olarak (16-18) hepsinin ortak özelliği klinik evre T1c, gleason skoru 6 ve tek pozitif kor sayısına sahipti. Ancak bu 5 hastanın 3' ünde psa değeri 7.5 ng/ml altında idi ve pozitif kor uzunluğu hepsinde 1 mm altında değildi. Bahsedilen çalışmalarda RP sonrası spesmenler başka bir patolog tarafından tekrar değerlendirilmiştir (16-18). Bizim serimizde sadece 1 patolog tarafından değerlendirildi. Bu yüzden literatürdeki prediktif faktörlerin tamamını bizim serimiz karşılamıyor olabilir.

Bizim serimizdeki 10 hasta NHT aldı. Bunların RP spesmenlerinde rezidüel tümöre rastlanmadı. Daha önceki çalışmalarda cerrahi öncesi neoadjuvan hormonoterapi alan hastalarda pT0 insidansı %2.25 ile 25 arasında değiştiği rapor edilmiştir (19-22). Yapılan çalışmalarda NHT sonrası RP yapılanlarda biyokimyasal rekürrenssiz sağkalım açısından bir avantaj elde edilememiştir (23). İtalyan grubunun bir çalışmasında da NHT alan ve almayanlar karşılaştırıldığında klinik sonuçlar

NHT alanlarda almayanlardan daha kötü bulunmuştur (24). Bizim RP öncesi NHT alan 10 hastamızdan 1' inde takiplerinde psa rekürrensi görüldü ve hastaya radyoterapi verildi.

TUR-P sonrası RP spesmeninde pT0 hastalık çıkma olasılığının yapılan çalışmalarda arttığı gösterilmiştir. Klinik evrelere göre değerlendirildiğinde pT0, klinik T1a' da % 6-25, T1b' de ise %3-9 olarak görüldüğü raporlanmıştır (25). Bostwick ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada TUR-P sonrası RP yapılan hastaları 9.6 yıl takip etmişler ve hiçbir hastada biyokimyasal rekürrens görülmemiştir (26). Bizim serimizde 16 pT0 hasta arasından 1 hasta TUR-P ile tanı aldı ve 36 aylık takibinde rekürrens gözlenmedi.

Literatürde radikal prostatektomi sonrası pT0 hasta serilerini içeren çalışmalar mevcuttur. Bessede ve ark. (15) yaptıkları çalışmada toplam 7693 RP spesmeninden 30' u pT0 olarak raporlanmış. Bu 30 hastanın hiçbirisinde NHT ve TUR-P öyküsü yok iken, tamamı preoperatif TRUS eşliğinde biyopsi sonrası tanı almış. Kadono ve ark. (19) 2013 yılında yayınladıkları bir çalışmada tamamı NHT alan ve RP spesmeninde pT0 ile ilişkili 32, non-pT0 ile ilişkili 100 hastayı karşılaştırmışlar. Kırk iki aylık takiplerinde 4 hastada rekürrens gözlenmiş ve sonuç olarak pT0 grubunda NHT' sinin düşük riskli pKa ' de rekürrens üzerine olumlu etkisi olduğunu rapor etmişler. Joung ve ark. (27) yine 6 hasta pT0 ve 105 hastada non-pT0 olarak 2 grubu karşılaştırmışlar. Elli dört aylık takiplerde hiçbir pT0 hastada rekürrens gözlenmemiş. pT0 hastaların tamamı NHT almış. Moreira ve ark. (28) 62 pT0 ve 20.160 non-pT0 hastayı karşılaştırmışlar. On yıllık takip süresinde; pT0 hastalardan RP öncesi 21 hasta NHT almış, 17 hastaya TUR-P ile tanı konulmuş. pT0 grubunda sadece 7 hastada rekürrens gözlenmiş. Bostwick ve ark. (26) 38 pT0 hastasının 9.6 yıl takip etmişler. 2 hasta NHT almış. Hiçbir hastada rekürrens gözlenmemiş. Bizim çalışmamızda 16 pT0 hastasında 18 ay

takipte 1 hastada biyokimyasal rekürrens meydana geldi ve hasta radyoterapiye yönlendirildi. Literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamızı içeren özet bilgiler Tablo 2' de verilmiştir.

Bugüne kadar radikal prostatektomi spesmenlerinde pT0 ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında tamamının açık radikal prostatektomi serilerinde yapıldığı gözlenmektedir. Bizim pT0 ile ilgili yaptığımız bu çalışma robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi serilerinde yapılan ilk çalışma olma özelliği göstermektedir. Çalışmamızın limitasyonları arasında patoloji spesmeninin başka bir patolog tarafından incelenmemesi, hasta sayısının düşüklüğü, sağkalım ve rekürrens gibi klinik sonuçlar açısından bazı hastaların takip sürelerinin kısalığı ve çalışmamızın retrospektif olması sayılabilir. Bu konuda literatüre bakıldığında pT0 hasta sayıları tek serilerde oldukça düşük gözlenmektedir. Bu yüzden bu konuda multisentrik bir çalışmaya ihtiyaç vardır. Hem literatürde hem de bizim çalışmamızda olan bir diğer eksiklikte pT0 hastalarda takiplerinde cinsel fonksiyonlar ve inkontinansı içeren fonksiyonel sonuçların olmamasıdır. Bu konuda RP spesmeninde pT0 olarak raporlanan hastaların fonksiyonel sonuçlarıyla ilgili klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylelikle biyopside düşük riskli pKa, TUR-P ya da NHT alan ve RP yapılması planlanan hastalarda spesimde rezidü tümör olmayabileceği, kontinans ve cinsel fonksiyonların etkilenebileceği aktif izlemin de bir seçenek olduğu bilgisi hastalara verilebilir.

Sonuç olarak pT0 prostat kanseri nadir bir fenomen olmakla birlikte düşük riskli prostat kanseri ve cerrahi öncesi tedavi almış olmakla ilişkilidir. pT0 prostat kanseri iyi prognoza sahip olmakla birlikte önceden tedavi alan küçük bir grupta hastalık rekürrensi ve sistemik progresyon açısından dikkatli olunmalı takiplerinde uygun adjuvan tedavi verilmelidir.

Teşekkür: yok

Çıkar çatışması: yok

REFERANSLAR

1. Schirrmacher S, Kallidonis P, Horn LC, et al. Stage pT0 after radical prostatectomy: a diagnostic dilemma. World J Urol. 2015;33(9):1291-6.(1)
2. Bedir F, Keske M, Demirdogen SO, et al. Robotic radical prostatectomy in 93 cases: Outcomes of the first ERUS robotic urology curriculum trained surgeon

in Turkey. Turk J Urol. 2019;45(3):183-8.

3. DiGiuseppe JA, Sauvageot J, Epstein JI. Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. Am J Surg Pathol. 1997;21(2):174-8.
4. Cao D, Hafez M, Berg K, Murphy K, Epstein JI. Little or no residual prostate cancer at radical

prostatectomy: vanishing cancer or switched specimen?: a microsatellite analysis of specimen identity. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(4):467-73.

5. Loeb S, Schaeffer EM, Epstein JI. The vanishing prostate cancer phenomenon. *Urology.* 2010;76(3):605-7.

6. Capitanio U, Briganti A, Suardi N, et al. When should we expect no residual tumor (pT0) once we submit incidental T1a-b prostate cancers to radical prostatectomy? *Int J Urol.* 2011;18(2):148-53.

7. Kollermann J, Feek U, Muller H, et al. Nondetected tumor (pT0) after prolonged, neoadjuvant treatment of localized prostatic carcinoma. *Eur Urol.* 2000;38(6):714-20.

8. Gross JL, Masterson TA, Cheng L, Johnstone PA. pT0 prostate cancer after radical prostatectomy. *J Surg Oncol.* 2010;102(4):331-3.

9. Tombal B, De Visccher L, Cosyns JP, et al. Assessing the risk of unsuspected prostate cancer in patients with benign prostatic hypertrophy: a 13-year retrospective study of the incidence and natural history of T1a-T1b prostate cancers. *BJU Int.* 1999;84(9):1015-20.

10. Masue N, Deguchi T, Nakano M, Ehara H, Uno H, Takahashi Y. Retrospective study of 101 cases with incidental prostate cancer stages T1a and T1b. *Int J Urol.* 2005;12(12):1045-9.

11. Magheli A, Rais-Bahrami S, Carter HB, Peck HJ, Epstein JI, Gonzalgo ML. Subclassification of clinical stage T1 prostate cancer: impact on biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol.* 2007;178(4 Pt 1):1277-80; discussion 80-1.

12. Melchior S, Hadaschik B, Thuroff S, Thomas C, Gillitzer R, Thuroff J. Outcome of radical prostatectomy for incidental carcinoma of the prostate. *BJU Int.* 2009;103(11):1478-81.

13. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42.

14. Knipper S, Tilki D, Mazzone E, et al. Contemporary clinicopathological characteristics of pT0 prostate cancer at radical prostatectomy: A population-based study. *Urol Oncol.* 2019;37(10):696-701.

15. Bessede T, Soulie M, Mottet N, et al. Stage pT0 after radical prostatectomy with previous positive biopsy sets: a multicenter study. *J Urol.* 2010;183(3):958-62.

16. Descazeaud A, Zerbib M, Flam T, Vieillefond A, Debre B, Peyromaure M. Can pT0 stage of prostate cancer be predicted before radical prostatectomy? *Eur Urol.* 2006;50(6):1248-52; discussion 53.

an American Population. *Curr Urol.* 2013;7(1):14-8.

19. Kadono Y, Yaegashi H, Izumi K, et al. Efficacy of androgen deprivation therapy for localized prostate cancer: analysis of pT0 evaluated by radical prostatectomy specimen. *Anticancer Res.* 2013;33(3):1147-51.

20. Kollermann J, Caprano J, Budde A, et al. Follow-up of nondetectable prostate carcinoma (pT0) after prolonged PSA-monitored neoadjuvant hormonal therapy followed by radical prostatectomy. *Urology.* 2003;62(3):476-80.

21. Schulman CC, Sassine AM. Neoadjuvant hormonal deprivation before radical prostatectomy. *Clin Invest Med.* 1993;16(6):523-31.

22. Noguchi M, Noda S, Nakashima O, Kojiro M. No residual tumor in a radical prostatectomy specimen after neoadjuvant hormonal therapy for localized prostate cancer. *Oncol Rep.* 2002;9(5):1075-80.

23. Kollermann J, Hopfenmuller W, Caprano J, et al. Prognosis of stage pT0 after prolonged neoadjuvant endocrine therapy of prostate cancer: a matched-pair analysis. *Eur Urol.* 2004;45(1):42-5.

24. Prayer-Galetti T, Gardiman M, Sacco E, Fracalanza S, Betto G, Pinto F. Finding of no tumor (pT0) in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Anal Quant Cytol Histol.* 2007;29(2):79-86.

25. Herkommer K, Kuefer R, Gschwend JE, Hautmann RE, Volkmer BG. Pathological T0 prostate cancer without neoadjuvant therapy: clinical presentation and follow-up. *Eur Urol.* 2004;45(1):36-41.

26. Bostwick DG, Bostwick KC. 'Vanishing' prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow-up in 38 cases. *BJU Int.* 2004;94(1):57-8.

27. Joung JY, Kim JE, Kim SH, Seo HK, Chung J, Park WS, et al. The prevalence and outcomes of pT0 disease after neoadjuvant hormonal therapy and radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *BMC Urol.* 2015;15:82.

28. Moreira DM, Gershman B, Rangel LJ, Boorjian SA, Thompson RH, Frank I, et al. Evaluation of pT0 prostate cancer in patients undergoing radical prostatectomy. *BJU Int.* 2016;118(3):379-83.

17. Park J, Jeong IG, Bang JK, et al. Preoperative Clinical and Pathological Characteristics of pT0 Prostate Cancer in Radical Prostatectomy. *Korean J Urol.* 2010;51(6):386-90.

18. Bream MJ, Dahmouch L, Brown JA. pT0 Prostate Cancer: Predictive Clinicopathologic Features in

Advanced age in non-metastatic prostate cancer: does it matter on the oncological outcomes?

Metastatik olmayan prostat kanserinde ileri yaş onkolojik sonuçları etkilemekte midir?

Özer Ural Çakıcı¹, Nurullah Hamidi², Abdullah Erdem Canda³, Serkan Altınova¹

¹ Yüksek İhtisas University, Department of Urology, Ankara, Turkey

² Ankara Atatürk Training and Research Hospital, Department of Urology, Ankara, Turkey

³ Koc University, School of Medicine, Department of Urology, Istanbul, Turkey.

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26/02/2020 Dergiye Kabul Tarihi: 11/04/2020 Doi: 10.5505/aot.2020.38890

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda radikal prostatektomi (RP) yapılmış, metastatik olmayan prostat kanseri hastalarında ileri yaşın onkolojik sonuçlara etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Toplamda 593 hastanın verileri geriye dönük incelendi. Hastalar 70 yaş altı (n=454) ile 70 yaş ve üzeri (n=139) olarak iki gruba ayrıldı. Demografik, patolojik ve cerrahi sonrası onkolojik sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldı. Birincil hedef nokta olarak ileri yaşın biyokimyasal nüks olmaksızın sağ kalım (BNOS) ve genel sağ kalım (GS) üzerine etkisi değerlendirildi. BNOS ve GS üzerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi için lojistik regresyon analizi yapıldı. 10 yıllık takiplerde BNOS ve GS oranlarını gösteren Kaplan-Meier eğrileri oluşturuldu.

Sonuçlar: GS oranları sırasıyla 5 ve 10 yıllık takiplerde daha genç yaşta hasta grubu ile ileri yaşta hasta grubu karşılaştırıldığında %85,2'ye karşı %64 ve %67,2'ye karşı %23,7 olarak bulundu (her iki karşılaştırma için de p < 0.001). BNOS oranları sırasıyla 5 ve 10 yıllık takiplerde daha genç yaşta hasta grubu ile ileri yaşta hasta grubu karşılaştırıldığında %83,9'a karşı 80.9% ve %85,2'ye karşı %39,4 olarak bulundu (sırasıyla p = 0.29 ve p < 0.001). RP sonucundaki Gleason skorunun 7 ve üzerinde olması, seminal vezikül invazyonu ve ileri evre hastalık BNOS üzerine etkin faktörler olarak bulundu. Çok değişkenli analizde ise ileri patolojik evre (pT3) ve yüksek Gleason skoru (8 ve üzeri) BNOS üzerine etkili faktörler olarak bulundu. Genel sağ kalım ileri yaşta hastaları içeren grupta daha düşük bulundu ve yaş GS üzerine etkin birincil faktör olarak saptandı.

Sonuç: Metastaz yapmamış prostat kanseri hastalarında radikal prostatektomi sonrası onkolojik sonuçlar üzerine ileri yaşın bir etkisi görülmemiştir.

Anahtar Kelimeler: prostat kanseri, radikal prostatektomi, biyokimyasal nüks, prostat spesifik antijen

ABSTRACT

Purpose: We evaluated the effect of advanced age on oncological outcomes after radical prostatectomy (RP) in non-metastatic prostate cancer (PCa) patients.

Materials and Methods: Totally 593 patients' data was retrospectively evaluated. All patients were divided into two groups: <70 (n=454) and ≥70 (n=139) years of age. Demographic, pathological and post-operative oncological outcomes were compared between these two groups. The primary endpoint was to evaluate the effect of advance age on biochemical recurrence free survival (BRFS) and overall survival (OS). Logistic regression analysis was performed to predict BRFS and OS. Kaplan-Meier plots are provided for BRFS and OS up to ten years.

Results: The OS rates were 85.2% vs. 64%, and 67.2% vs. 23.7% in comparing the younger group to the older group at the 5th, and 10th year of follow-ups, respectively (p < 0.001 for the both comparisons). The BRFS rates were 83.9% vs. 80.9%, and 85.2% vs. 39.4% when comparing the younger group to the older group at the 5th, and 10th year of follow-ups, respectively (p = 0.29, and p < 0.001, respectively). Factors of a Gleason score higher than 7 on radical prostatectomy, seminal vesicle invasion, and advanced stage were found to be significant factors affecting BRFS, in univariate analysis. In the multivariate analysis, it denoted advanced pathological stage (T3) and high Gleason score (≥8) as prognostic factors affecting BRFS. OS was found to be worse in the older patients' group and age was found as a primary factor in prediction of OS.

Conclusions: There is no relationship between advanced age and oncological outcomes after RP in non-metastatic PCa patients.

Keywords: prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, prostate specific antigen

INTRODUCTION

Prostate cancer (PCa) has been holding a major place in the aging men's healthcare and is still the leading cancer diagnosis in males (1). The diagnosis of the disease has evolved from purely clinical to mostly laboratory-directed prostate biopsy with the global usage of the Prostate Specific Antigen (PSA) tests. The implication of the PSA screening in clinical practice has enhanced patient awareness, and advancement in the treatment options have led to high survival levels as well as diagnosis of the disease in the lower stages. Whether a screening in the population level should be carried out or not is a matter of debate, while the primary concern is the potential harms of the treatment options (2). Thus, watchful waiting and active surveillance protocols are defined for elders who would not be faced with the complications of the disease in their natural lifetime and young patients with low-risk disease who may postpone the potential side-effects of the radical treatment under close follow-up without losing the surgical cure chance, respectively (3, 4).

One of the main determinants in the decision of the screening necessity and treatment modality is the patient's life expectancy, which is affected by the patient's age, comorbidities, family history, and the expected life of the general male population. Current guidelines suggest consideration of the radical treatment for patients who have at least ten years of active life expectancy remaining (5, 6). Considering the contemporary average lifetime in males as 80 years, there are many reports on the biochemical recurrence free survival (BRFS) rates of the patients who have undergone radical prostatectomy using the 70 years of age as the cut-off point between two groups (7-10).

In this study, we aimed to evaluate whether any difference exists between older and younger patients in term of oncological outcomes after radical prostatectomy (RP) in non-metastatic PCa patients.

MATERIALS and METHODS

Ethical approval for this study was obtained from Local Ethics Committee with approval number 161 and the date of 23rd June 2015.

Written informed consent was obtained from all patients and the study was conducted according to World Medical Association Declaration of Helsinki.

Our study cohort comprises patients who have undergone radical prostatectomy (RP) with either open or robotic assisted laparoscopic techniques between 2006 and 2015 at our clinic. In total 842 patients' data was reviewed. Patients whose follow-up was not available or less than one year, and who have undergone immediate adjuvant therapy (because of the presence of surgical margin positivity and/or lymph node involvement) protocols were excluded from the analysis. These remaining 593 patients were included in the analysis.

Patients' demographics, prostate biopsy results, final pathology results, and PSA surveys were obtained from the electronic records and patient charts. Patients were divided into two groups: <70 (n=454) and ≥70 (n=139) years of age at the time of the surgical treatment. Our primary endpoint was to evaluate the effect of advance age on biochemical recurrence free survival (BRFS) and overall survival (OS) as well as other oncological outcomes; namely extra-prostatic extension (EPE), seminal vesicle invasion (SVI), and capsule invasion without EPE.

BCR was defined based on two consecutive PSA measurements of ≥0.2 ng/mL after RP.

Survival rates were compared between the groups in up to 12 years of follow-ups. Survival data was collected using electronic record queries and telephone surveys while required on the December of 2019. Overall survival (OS) is defined as being alive while BRFS is defined as never experiencing a confirmed PSA level ≥0.2 ng/mL after RP and being alive at the time of follow-up, namely 5th and 10th years postoperatively. Cause and time of death, and history of androgen deprivation was collected when available and appropriate. Patients whose cause of death was reported to be associated with PCa in the electronic records are classified as cancer-related deaths, which constitute the difference between the OS and CSS.

Statistical analysis

SAS University Edition (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) was used for the statistical calculations. Fisher's exact test or χ^2 test was used for comparisons depending on the expected values of the cells in the table analysis. Cox regression analyses conducted to identify variables predictive of BCR. The statistical significance was deemed as p value lower than 0.05.

RESULTS

The mean PSA value, age, body mass index (BMI) of our cohort were 9.54 (1.09 – 51.5) ng/ml, 62.9 (40 – 79) years and 27.8 (19 – 36) kg/m², respectively. The mean follow-up time for patients who had no BCR was 98 (12 – 120) months, while mean follow-up time for all cohorts was 57 (1 – 120) months.

EPE, SVI and capsule invasion without EPE were detected in 159 (26.8%), 62 (10.5%) and 83 (14%) patients. All demographic, pathological and other oncological variables of the cohort were detailed in Table 1. When we divided all patients into two groups; there were no statistical differences between groups in terms of EPE ($p=0.07$), SVI ($p=0.2$) and capsule invasion without EPE ($p=0.25$).

Logistic regression analysis included age, BMI, total PSA value, suspicious findings at digital rectal examination, number of positive cores, Gleason score, pathological stage, presence of EPE, presence of capsule invasion, and presence of SVI. These variables were analyzed to determine factors associated with BRFS, and OS. Higher total PSA value, higher (≥ 8) Gleason score, higher (pT3) pathological stage and presence of seminal vesicle invasion were found to be associated with BRFS in univariate analysis. In the multivariate logistic analysis, higher (≥ 8) Gleason score and presence of seminal vesicle invasion were associated with BRFS. Logistic regression analysis is detailed in Table 2.

The OS rates were 91.7%, 89.8%, and 87.2% for patients under 70 years of age on the 5th, 10th, and 12th years of follow-ups, respectively. Based on the outpatient and phone interviews, the most common causes of death were acute deterioration of the patient due to previously unknown coronary disease or

traffic accidents. Three-fourths of the deceased patients were under androgen-deprivation therapy while they passed away.

The OS rates were 78.2%, 58.5%, and 29.2% for patients who were 70 years of age or older on the 5th, 10th, and 12th year of follow-ups, respectively. The most common cause of death was global loss of systemic functions and increased debility. Intensive-care unit admission history was available in roughly half of the deceased patients while androgen-deprivation therapy history was prevalent in one-fifth of these patients.

The OS rates showed significant differences between two groups for the postoperative 5th and 10th years ($p < 0.001$ for the both comparisons).

The BRFS rates were also similar for both groups, being 80.9% in the patients under 70 years of age and 80.9% in the older ones in the 5th year of follow-up. Further BRFS rates were 85.2% vs. 60.6% at the postoperative 10th year for the younger vs. the older patient groups ($p = 0.29$ and $p < 0.001$, respectively).

For the patients younger than 70 years of age, in the first 5 years of the follow-up, a total of 33 PCa related deaths and 15 deaths not related to the PCa were observed in patients who had BCR during the first five years of the follow-up. Between the fifth and the tenth year of the follow-up, 38 PCa related deaths and 16 deaths not related to the PCa were observed in patients who had BCR during the follow-up period. Among the patients who did not have BCR, 19 deaths in the first five years and 28 deaths in the second five years of the follow-up was observed. In the younger patient group 387 (62 of them had BCR) were alive at the end of the 5 years while 305 patients (45 of them had BCR) were alive after the end of 10 years of follow-up.

For the patients who were at 70 years of age or older, in the first 5 years of the follow-up, a total of 16 PCa related deaths and 10 deaths not related to the PCa were observed in patients who had BCR during the first five years of the follow-up. Between the fifth and the tenth year of the follow-up, 2 PCa related death and 7 deaths not related to the PCa were observed in patients who had BCR during the follow-up period. Among the patients who did not have BCR, 24 deaths in the first five year and 57 deaths in the second five years of the follow-up were observed. In the older patients'

group 89 patients (17 of them had BCR) were alive at the end of the 5 years while 33 patients (13 of them had BCR) were alive after the end of 10 years of follow-up.

Kaplan-Meier pilots of OS, and BRFS are given in Figure 1.

DISCUSSION

PCa is the leading cancer diagnosis, avoiding cutaneous neoplasms, in the male with significant morbidity and even mortality. This past century has witnessed an evolution of the diagnosis, treatment and prognosis of the PCa. While the diagnostic capabilities were expanding from digital rectal examination to PSA screening, the stage of the disease at the time of the diagnosis fell from a metastatic to a localized disease (11). The contemporary guidelines endorse tailoring a treatment based on the clinical staging and the risk grouping of the disease, as well as the patients' life expectancy. In the aging world, urologists are faced with septuagenarian or octogenarian prostate cancer patients who might benefit from the radical treatment. The main aim of our study was comparing the oncological benefit, in terms of the BRFS and OS, of the RP in patients younger than 70 years of age vs. the patients who are at 70 years of age or beyond. Thus, providing an evidence on the benefit of the radical treatment in the healthy seniors.

The potential harm or benefit of the prostate cancer screening in an asymptomatic individual is a matter of debate. The National Comprehensive Cancer Network, European Association of Urology and American Urology Association clinical guidelines suggests considering screening in an informed fashion for people who have ten years or more life expectancy (5, 6, 12). Previously, US-Preventive Services Task Force (USPSTF) opposed the screening due to potential harms without any evident benefits. However, USPSTF's most current point of view is in favor of offering PSA screening for healthy individuals younger than 70 years of age. On the other hand, USPSTF still recommends avoiding the screening after 70 years of age (13). In our study, 137 patients were diagnosed during the screening in the outpatient health-care service, which makes 23.1% of the study cohort. Patients diagnosed during screening

were 32, 24, 55, 17, and 9 for pathological stages T2a, T2b, T2c, T3a, and T3b, respectively. Drawing a conclusion is far beyond the aim of this study. However, we can speculate that the screening can result in diagnosis of the disease before initiation of the symptoms even in advanced tumors.

Our results indicate that the OS is primarily affected by the age. The BRFS is found to be similar between two groups at the 5th year of follow-up but was significantly different at the 10th year of follow-up using χ^2 square test. However, variant analyses did not reveal differences. This contrary statistical result is because of the unbalanced distribution of the high number of patients who passed away during the follow-up period in the older patients' group. After ten years of follow-up, roughly one fourth of the seniors were alive and among them more than half did not experience BCR. Thus, we can suggest that a healthy male at the 70 years or slightly beyond this, has a 23.7% chance of being alive, and a 60.6% chance of living with a cured PCa after successful radical surgical treatment at the 10 year if the individual survives. The decrement of OS to one-third while BRFS decline to two-third between 5th and 10th year of follow-ups may reflect the benefit of surgical treatment. OS rates are also reported in the literature. Overall survive rates may be more prone to be affected by age rather than cancer specific survive rates. The OS rates were significantly worse in the older age group in our study which reflects the natural course of the life. Previous papers are all congruous with each other at this point as well as our results. Comparing the potential benefit with other management modalities is a matter of future studies. The younger patient group also had good BRFS rates which was over eighty percent during the whole follow-up. Considering the decrease from 85.2% to 67.2% of OS, increase of BRFS from 83.9% to 85.2% reflects the vivid benefit of radical surgery in this patient group.

Daskivich et al. investigated the effects of age, comorbidities, and PCa risk groups to CSS and OS in their prospective study that included 3183 patients. They concluded that age and comorbidities are affecting the OS without any effect on the CSS. Our results are compatible with the Daskivich and colleagues' and we can report that the age is not a sole

prognostic factor for both BRFS, while the age is a primary predictor for OS (14). Maggio et al. reported the results of 1002 PCa patients who have undergone conformational radiotherapy as the primary treatment. They grouped these patients into the age groups of under 65 years of age, between 65 and 70 years of age, between 70 and 75 years of age, and above 70 years of age. After 90 months of prospective follow-ups, they found that 72 years of age was a cut-off point for prognostic importance for both CSS and OS (15). The contrary results between our study and Maggio's may be because of the difference of the treatment modalities, and the different patient groups. Gangdaglia et al. conducted a retrospective review of the health-care system records of 205551 patients. They evaluated the effect of age on PCa mortality in the different pathological stages. As a result, they reported the age as a prognostic factor that affects the cancer specific mortality in patients with a Gleason score between 5 and 7, and pathological stage pT2. However, prognostic value of the age was not validated in patients with a Gleason score 8 and above, and pT3 stage (16). The effect of age to the BRFS is not observed in any pathological stage sub-group in our study. This contrary result may be a result of a significant difference of the cohort size, and the follow-up period. Even though Bechis et al. have reported significantly higher mortality rates in older patients, this difference was not observed in their study after correction due to pathological stages and treatment modalities (17). The results of their case-series comprised 305 patients were recently reported by a tertiary health-care center in Turkey. In this paper Ozden et al. concluded that age was not an absolute prognostic factor for BRFS in prostate cancer; but the pathological stages, Gleason scores, and PSA levels are. They also reported less organ-confined disease in the older group (18). Our patient number exceeds Ozden's study, our follow-up time is also reasonable, our results are compatible, the age cut-off used is the same, and both studies involve the Turkish population. Thus, we can indicate that age seems to not be an influencing factor to oncological results after RP for non-metastatic PCa in Turkish population based on our and Ozden's results.

Drawing an exact cut-off for prostate cancer treatment or screening seems not

possible with the current available evidence; and individualization is probably the best way to undertake a healthy senior's healthcare. However, using 70 years of age as a cut-off between older and younger patients was also considered by different authors. Ko et al. published their match-paired analysis results between patients who are older than 70 years of age vs. the range of 50 and 70 years of age. They concluded that seniors have significantly higher risk of adverse pathological results and clinical outcomes (19). Kim et al. also reported worse outcomes in older patients using 70 years of age as the cut-off between the two groups. Their cohort comprised 1333 patients from a single institution and they reported significantly higher BCR in the older patients' group (20). Results akin to Kim's and Ko's were also reported by Masuda and colleagues, who have used 70 years of age as the cut-off between older and younger patients. Their results showed that age is a predictor of worse outcomes in pT2 patients with no significant impact on the results of pT3 patient group (21). Liesenfield et al. also reported the age as a prognostic factor in their study that comprises the data of 2480 patients (22). Our results were contradictory to these results. We did not observe any significant difference between the groups in terms of BRFS rates. This difference can be a result of different demographics of the cohorts, such as used neoadjuvant therapy in the Liesenfield's cohort, or inclusion of only Japanese men in the Madusa's patient group.

Evaluating the potential benefit of RP or RT over watchful waiting in these age group is beyond our paper and an important area of further research.

Other limitations of our study were its retrospective design and respectively low patient numbers in subgroups. However, we think that our study brings important evidence to predict senior individuals further oncological results after RP performed for non-metastatic PCa.

In an intermediate-sized patient cohort of a single institution and retrospective analysis, we observed no significant effects of age on the BRFS rates using 70 years of age as the cut-off point. OS was primarily affected by age. A healthy senior individual has a 15% percent of being alive with a surgical cure at the tenth year postoperatively due to our results. Therefore, we can conclude that the

healthy septuagenarians or even octogenarians may benefit from radical surgical treatment of the PCa. Comparison of the benefit with other modalities and confirmation of the benefit in different populations necessitate further

studies.

Conflict of Interest: None.

Çıkar çatışması: Yok.

Table 1. Patient characteristics and comparison of the two groups

Parameters	All patients (n=593)	<70 years of age (n=454)	≥70 years of age (n=139)	p value
Mean Age (years), (min-max)	62.9 (40-79)	61.1 (40-69)	64 (70-79)	0.2
Mean BMI (kg/m ²), (min-max)	27.8 (19-36)	29 (21-36)	26 (19-36)	0.84
Mean Total PSA (ng/mL), (min-max)	9.54 (1.09-51.5)	9.1 (1.09-30)	9.8 (3-51.5)	0.45
Gleason scores on radical prostatectomy specimens, n (%)				
ISUP grade I	301 (50.7%)	237 (52.2%)	64 (46%)	0.2
ISUP grade II	134 (22.6%)	105 (23.1%)	29 (20.1%)	0.57
ISUP grade III	98 (16.5%)	71 (15.6%)	27 (19.4%)	0.29
ISUP grade IV				
Gleason score 4+4	26 (4.4%)	19 (4.2%)	7 (5%)	0.66
Gleason score 3+5	14 (2.4%)	9 (2%)	5 (3.6%)	0.27
Gleason score 5+3	4 (0.7%)	3 (0.7%)	1 (0.7%)	-
ISUP grade V	16 (2.7%)	10 (2.2%)	6 (4.3%)	0.17
Suspicious finding at DRE, n (%)	194 (32.7%)	146 (32.2%)	48 (34.5%)	0.67
Number of positive cores, n (%)				0.004
< 3 core positivity	247 (41.6%)	204 (44.9%)	43 (30.9%)	
≥ 3 core positivity	346 (58.4%)	250 (55.1%)	96 (69.1%)	
Presence of EPE, n (%)	159 (26.8%)	67 (14.8%)	30 (21.6%)	0.07
Presence of SVI, n (%)	62 (10.5%)	43 (9.5%)	19 (13.7%)	0.2
Presence of capsule invasion, without EPE, n (%)	83 (14%)	59 (13%)	24 (17.3%)	0.25
BCR development, n (%)	153 (25.8%)	110 (24.2%)	43 (30.9%)	0.11

BCR, Biochemical recurrence; BMI, Body mass index; DRE, Digital rectal examination; EPE, Extraprostatic extension; ISUP, International society of urological pathology; PSA, Prostate-specific antigen; SVI, Seminal vesicle invasion

Table 2. Univariate and Multivariate regression analysis for predicting biochemical recurrence free survival.

Variables	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Age (≥ 70)	1.4	0.822-3.804	0.4	1.1	0.874-3.534	0.43
BMI (Higher)	0.8	0.184-1.962	0.2			
Suspicious finding at DRE	1.2	0.248-1.634	0.09			
Number of positive cores (≥ 3)	1.4	0.664-2.158	0.1			
Total PSA value (Higher)	1.9	1.03-6.174	*0.001	1.5	0.352-1.936	0.1
Gleason score (≥ 8)	2.6	1.462- 5.639	*0.001	2.2	1.018-5.116	*0.001
Pathological stage ($> pT2$)	3.2	2.258-6.082	*0.001	1.8	0.436-3.502	0.2
Presence of EPE	1.2	0.556-2.706	0.2			
Presence of SVI	3.6	2.019-6.552	*0.001	3.2	1.524-5.808	*0.001
Presence of capsule invasion without EPE	1.1	0.543-4.162	0.46			

*Statistically significant

BCR, Biochemical recurrence; BMI, body mass index; DRE, Digital rectal examination; EPE, Extraprostatic extension; ISUP, International society of urological pathology; PSA, Prostate-specific antigen; SVI, Seminal vesicle invasion; CI, Confidence interval; OR, Odds ratio

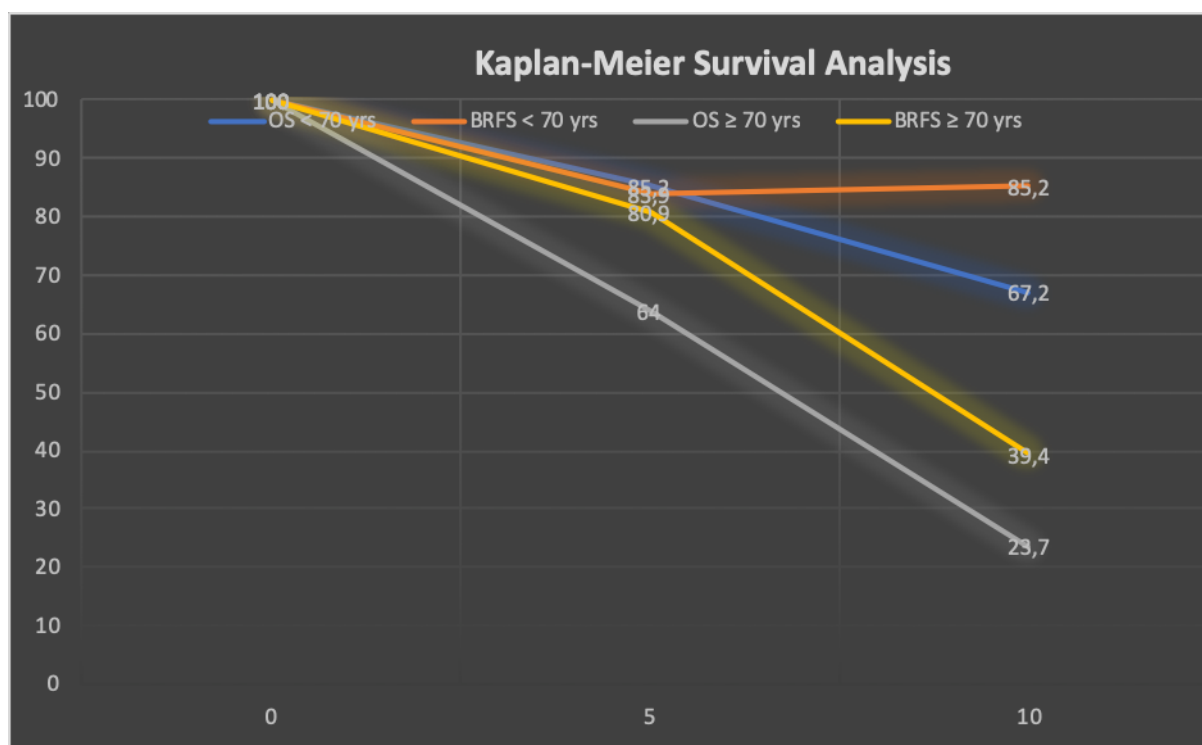


Figure 1. Kaplan-Meier survival analysis of the cohort.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30
2. Alberts AR, Schoots IG, Roobol MJ. Prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: Past and future. *Int J Urol*. 2015 Jun;22(6):524-32
3. Klotz L. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Curr Urol Rep*. 2015 Apr; 16(4):24
4. Filson CP, Marks LS, Litwin MS. Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2015 Jul-Aug;65(4):265-82
5. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017 Apr;71(4):618-629
6. Bekelman JE, Rumble RB, Chen RC, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an American Urological Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 5; JCO1800606
7. Dwyer-Lindgren L, Bertozzi-Villa A, Stubbs RW, et al. Inequalities in Life Expectancy Among US Counties, 1980 to 2014: Temporal Trends and Key Drivers. *JAMA Intern Med*. 2017 Jul 1;177(7):1003-1011
8. Arias E. Changes in Life Expectancy by Race and Hispanic Origin in the United States, 2013-2014. *NCHS Data Brief*. 2016 Apr;(244):1-8
9. Tokudome S, Hashimoto S, Igata A. Life expectancy and healthy life expectancy of Japan: the fastest graying society in the world. *BMC Res Notes*. 2016 Oct 28;9(1):482
10. Bakar C, Oymak S, Maral I. Turkey's Epidemiological and Demographic Transitions: 1931-2013. *Balkan Med J*. 2017 Aug 4;34(4):323-334
11. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, et al. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: An analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016 Mar 15;138(6):1388-400
12. Carroll PR, Parsons JK, Andriole G, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 May;14(5):509-19
13. Cooperberg MR. The New US Preventive Services Task Force "C" Draft Recommendation for Prostate Cancer Screening. *Eur Urol*. 2017 Sep;72(3):326-328
14. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a U.S. population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2013 May 21;158(10):709-17
15. Maggio A, Panaia R, Garibaldi E, et al. Impact of age at diagnosis on overall and disease-free survival in men with prostate cancer following conformal 3D radiation therapy. *Tumori*. 2012 Nov;98(6):722-7
16. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Abdollah F, et al. The effect of age at diagnosis on prostate cancer mortality: a grade-for-grade and stage-for-stage analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Dec;40(12):1706-15
17. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 10;29(2):235-41
18. Ozden C, Aktas BK, Bulut S, et al. Effect of age on biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Kaohsiung J Med Sci*. 2017 Feb;33(2):91-95
19. Ko J, Falzarano SM, Walker E, et al. Prostate cancer patients older than 70 years treated by radical prostatectomy have higher biochemical recurrence rate than their matched younger counterpart. *Prostate*. 2013 Jun;73(8):897-903
20. Kim JK, Cho SY, Jeong CW, et al. Patients aged more than 70 had higher risk of locally advanced prostate cancers and biochemical recurrence in Korea. *BJU Int*. 2012 Aug;110(4):505-9
21. Masuda H, Fukushima H, Kawakami S, et al. Impact of advanced age on biochemical recurrence after radical prostatectomy in Japanese men according to pathological stage. *Jpn J Clin Oncol*. 2013 Apr;43(4):410-6
22. Liesenfeld L, Kron M, Gschwend JE, Herkommer K. Prognostic Factors for Biochemical Recurrence More than 10 Years after Radical Prostatectomy. *J Urol*. 2017 Jan;197(1):143-148

Quality of Life in Chronic Myeloid Leukemia Patients in the Era of Generic Imatinib

Jenerik İmatinib Çağında Kronik Myeloid Lösemi Hastalarında Yaşam Kalitesi

Abide Günnur BALCI GUCLU¹, Nur OGUZ DAVUTOGLU², Beyhan DURAK ARAS³, Eren GUNDUZ²

¹Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Internal Medicine, Eskisehir, Turkey

²Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Hematology, Eskisehir, Turkey

³Eskisehir Osmangazi University School of Medicine Department of Genetics, Eskisehir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.11.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 10.12.2019 Doi: 10.5505/aot.2020.40316

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Günümüzde birçok kronik miyeloid lösemi (KML) hastası için primer tedavi imatinib mesilatıdır. İkinci kuşak tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) olan dasatinib ve nilotinib 1. basamakta da etkin olmakla birlikte sıklıkla dirençli ya da intoleran hastalarda kullanılır. Tedavi oral olarak kullanılan bu ilaçlara sıkı uyum ve düzenli kan kontrolleri yapılmasını gerektirir. Ömür boyu tedavi yanısıra düzenli kontroller hastanın yaşam kalitesini etkilemektedir. Yeni kuşak tirozin kinaz inhibitörleriyle yaşam kalitesine ait veriler daha azdır. Ayrıca ülkemizdeki KML hastalarının hemen tümü fiyat farkı nedeniyle artık orijinal olmayan imatinib kullanmaktadır. Çalışmamızda KML tanısıyla takip ve tedavisi yapılan ve halen TKİ (imatinib, dasatinib, nilotinib) kullanmakta olan hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır

YÖNTEM ve GEREÇLER: Bu çalışmada KML tanısıyla takip edilen toplam 120 hastanın yaşam kalitesi değerlendirildi. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla EORTC QLQ-CML24 ve EORTC QLQ-C30 (versiyon 3.0) ölçekleri kullanıldı.

BULGULAR: Nilotinib için hesaplanan uykusuzluk ölçeği imatinib ölçeğinden anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0.027$). İmatinib kullanan hastalar için hesaplanan günlük hayata etki ölçeği dasatinib kullanan hastalar ile kıyaslandığında daha düşüktü ($p=0.007$). Diğer parametreler için gruplar arasında fark saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda jenerik imatinib, dasatinib ve nilotinib alan kronik miyeloid lösemi hastaları arasında yapılan karşılaştırma sonuçlarının büyük oranda benzer bulunması daha potent olan 2.kuşak TKİ'lerin imatinib kadar iyi tolere edildiğini ve yaşam kalitesine benzer etki yaptığını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kronik Myeloid Lösemi, yaşam kalitesi, imatinib, dasatinib, nilotinib

ABSTRACT

INTRODUCTION: The first line treatment for chronic myeloid leukaemia (CML) is still imatinib mesylate in many countries. Dasatinib and nilotinib are also effective in first line treatment but often used in resistant or intolerant patients. The treatment requires strict drug compliance and regular blood tests. Lifelong treatment as well as regular controls may negatively affect the quality of life. The aim of this study was to evaluate the quality of life of CML patients taking tyrosine kinase inhibitors (TKI).

METHODS: A total of 120 patients were included in the study and divided into 3 groups according to the TKI they take generic imatinib ($n=72$), dasatinib ($n=23$) or nilotinib ($n=25$). EORTC QLQ-CML24 and EORTC QLQ-C30 (version 3.0) scales were used to evaluate the quality of life.

RESULTS: Insomnia in nilotinib group was lower than the dasatinib group (16.00 ± 23.80 vs 28.70 ± 35.25 , $p=0.027$). The satisfaction with care information of imatinib group was lower than dasatinib group (75.46 ± 17.00 vs 84.78 ± 20.66 , $p=0.007$). No difference was found between the 3 groups for other parameters.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The comparison of chronic myeloid leukemia patients under generic imatinib, dasatinib and nilotinib suggested that the second generation TKIs are generally well tolerated and have nearly similar effects with imatinib on quality of life.

Keywords: chronic myeloid leukemia, quality of life, imatinib, dasatinib, nilotinib

INTRODUCTION

Chronic myeloid leukemia (CML) is the first disease in which a specific karyotypic abnormality was detected, and is the most well-characterized leukemia type at molecular level (1, 2). It contributes 20% of all adult leukemias (3). The annual incidence has been determined as 1.6 / 100000 (4). CML cases are usually diagnosed at a chronic stage in which the disease can be effectively controlled by standard treatment and the patients have little or no symptoms at diagnosis (5).

Imatinib, the first oral target-specific agent in the treatment of CML, has transformed the disease into a chronic disease with long remission periods. After the approval of imatinib as the initial treatment of CML; second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI), bosutinib, ponatinib and non-TKI omacetaxine were approved for the treatment of refractory CML patients in 2012 (6). Although dasatinib and nilotinib are also effective in as first line therapy, they are often used in resistant or intolerant patients in many countries.

While the 5-year relative survival rate of CML patients was found 21% between 1973-1979, this rate increased to 80% in patients diagnosed between 2001 and 2008 due to progress achieved through TKIs (7). It is estimated that the number of CML patients will be more than 180000 in 2050 in the USA (8).

Originator imatinib has been used in Turkey since 2003. However, the generic formulations of drugs are increasing, since treatment costs give a great additional burden to the national economy and generic imatinib formulations have been used since 2012 (9).

It has been shown that imatinib is generally well-tolerated and the most important side effect that negatively affects the quality of life is chronic fatigue. Data on new generation TKIs is scarce. We believe that the quality of life data regarding generic imatinib and new generation TKIs are important. In our study, we aimed to evaluate the quality of life of CML patients who are still taking a TKI (imatinib, dasatinib or nilotinib).

MATERIALS and METHODS

In this study, a total of 120 patients with CML were evaluated. Sociodemographic characteristics and laboratory results were retrospectively obtained from the existing

records, and the quality of life was evaluated during the last routine control visit. EORTC QLQ-CML24 and EORTC QLQ-C30 (version 3.0) scales were used to evaluate the quality of life. The study was approved by local ethical committee and is in accordance with the current version of the Helsinki Declaration.

EORTC-QLQ-C30 (version 3.0) has 30 items. Measured areas are; physical, role, cognitive, emotional, social and global quality of life. High overall score refers to better function. High symptom score expresses higher symptom distress. The EORTC QLQ-C30 (version 3.0) has been found reliable and valid for Turkish patients (10).

Efficace et al. (11) have published EORTC QLQ-CML24 for CML patients in 2014. EORTC QLQ-CML24 is used with the EORTC QLQ-C30. Twenty four items are added to QLQ-C30 (54 items totally). Measured areas are; symptoms associated with illness and treatment, psychosocial issues, infertility, body image, treatment program distress and satisfaction.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed by using SPSS v.21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). *Pearson Exact Chi-square* test was performed on categorical data comparison of the patients and *independent sample t* test was applied to compare the differences between groups. Data are expressed either as frequencies (*n*), *mean ± standard deviation* ($\bar{x} \pm sd$). *Pearson* correlation analysis was applied to determine the relationship between laboratory parameters and the scales. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

All patients participated in the survey were at chronic stage. The mean age was 55 ± 14.4 years. The mean duration of disease at the time of the survey was 6.7 ± 4.5 years. Fifty six percent of the patients were female and 44% were male. The sokal risk was found low in 69% and moderate in 31% of the patients.

The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score was 0 in 105 patients, 1 in 12 patients, and 2 in 3 patients. Responses were recorded as complete hematologic response (CHR) in 87% and major molecular response (MMR) in 81% of patients. Seventy (60%) patients were using imatinib, 25

(21%) patients were using nilotinib and 23 (19%) patients were using dasatinib at the time of evaluation.

When we evaluated hematological and biochemical parameters most parameters were found similar between 3 groups. The different parameters were as follows:

- 1) Mean corpuscular volume (MCV) was highest in imatinib group (91.31 ± 5.11 fl for imatinib, 84.10 ± 6.71 fl for dasatinib, 86.82 ± 6.72 fl for nilotinib ($p=0.000$).
- 2) Calcium was lowest in dasatinib group (10.41 ± 10.62 mg/dl for imatinib, 9.11 ± 0.50 mg/dl for dasatinib, 9.30 ± 0.58 mg/dl for nilotinib) ($p=0.01$).
- 3) Total protein was lowest in imatinib group (6.76 ± 0.62 g/dl for imatinib, 7.13 ± 0.49 g/dl for dasatinib, 7.33 ± 0.46 g/dl for nilotinib) ($p=0.000$).
- 4) Total bilirubin was highest in nilotinib group (0.38 ± 0.17 mg/dl, 0.52 ± 0.31 mg/dl, 0.84 ± 0.62 mg/dl for nilotinib) ($p=0.000$).
- 5) Gamma glutamyl transpeptidase (GGT) was highest in nilotinib group (16.41 ± 7.96 U/L for imatinib, 27.00 ± 18.18 U/L for dasatinib, 43.52 ± 29.53 U/L for nilotinib) ($p=0.000$).
- 6) Alkaline phosphatase (ALP) was highest in nilotinib group (74.02 ± 35.52 U/L for imatinib, 69.75 ± 31.60 U/L for dasatinib, 86.84 ± 19.21 U/L for nilotinib) ($p=0.003$).
- 7) Creatine kinase (CK) was highest in imatinib group (206.10 ± 194.80 U/L for imatinib, 176.35 ± 134.20 U/L for dasatinib, 94.64 ± 43.23 U/L for nilotinib) ($p=0.000$).
- 8) Amylase was highest in dasatinib group (70.07 ± 20.49 U/L for imatinib, 81.95 ± 33.54 U/L for dasatinib, 63.52 ± 19.72 U/L for nilotinib) ($p=0.035$).

The satisfaction with care information was higher in dasatinib group when compared with imatinib (75.46 ± 17.00 for imatinib, 84.78 ± 20.66 for dasatinib, $p=0.007$). All other scales were found similar between groups. There were no correlations between scales and haematological and/or biochemical parameters and molecular responses.

DISCUSSION

In this study, we evaluated 120 CML patients totally. Responses were recorded as CHR in 87% and MMR in 81% of patients. This finding was related with the shorter treatment duration

at the time of evaluation for some patients.

When we examined biochemical parameters we saw that calcium was lowest in dasatinib group so we suggest that patients under dasatinib should be monitored more carefully for calcium supplementation. Highest bilirubin, GGT and ALP in nilotinib group was correlated with the well known adverse event profile of nilotinib. Lowest protein and the highest MCV in imatinib group suggested an effect of imatinib on protein synthesis.

Highest CK in imatinib group was correlated with the observation of more frequent muscle cramps in our patients under imatinib. Although pancreatitis is usually observed with nilotinib, amylase was highest in dasatinib group but this was not clinically significant.

World Health Organization (WHO) defines health as; physical, spiritual and social aspects of a complete well-being. Based on this definition, the goal of health services is not only to improve or prevent diseases, but also to provide a high quality of life for the patients to maintain their role in the society.

Patient-reported outcome (PRO) tools for measuring the quality of life in CML patients treated with TKIs are as follows:

1. General Tools, Non-Specific to cancer: European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D), Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)
2. Tools specific to cancer, non-specific to CML: Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (CTSQ), EORTC Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30), Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), Functional Assessment of Cancer Therapy – Biologic Response Modifiers (FACT-BRM), Functional Assessment of Cancer Therapy-Anti angiogenesis Therapy (FACT-Anti-A)
3. Specific Tools for Leukaemia or CML: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukaemia (FACT-Leu), MDASI-CML, EORTC QLQ-CML24 (10-12).

In our study, the life quality of 120 patients with CML was evaluated with EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and EORTC QLQ CML-24 scales. To our knowledge there is no similar study in the literature, comparing 3 treatment groups (imatinib, dasatinib and nilotinib) and using the same scales.

Ugur et al. (13) evaluated the quality of life of patients under dasatinib and nilotinib by only EORTC QLQ-C30 questionnaire. In this study, the general health scale was found lower than dasatinib for nilotinib. The physical function scale was similar for imatinib, dasatinib and nilotinib. There was no significant difference between the groups for the role function scale. The emotional and perceptual function scale and the symptom fatigue scale was lower than dasatinib for nilotinib, no difference was found between groups for social function and nausea-vomiting scales. Uğur et al. (13) found no significant difference between the patients using imatinib, dasatinib, nilotinib and all 2nd generation TKIs for symptom pain scale. They could not find a significant difference between the groups under imatinib, dasatinib, nilotinib and all 2nd generation TKIs, for dyspnea symptom scale and for symptom loss of appetite, constipation, diarrhea and financial difficulties scales also. In our study, the results were found similar for all groups.

Unnikrishnan et al. (14) evaluated 221 CML patients with the scales used in our study but evaluated only patients using imatinib. The general health scale was higher in patients who show adherence to the treatment than those who do not. The physical function and role function scales were found higher in patients who are adherent with imatinib. On the other hand, the symptom nausea and vomiting scale was lower in adherent patients. The symptom pain scale was higher in patients who were adherent than those who were not. In our study, we did not evaluate results according to treatment adherence so it is difficult to make comment.

Although Ugur et al. (13) could not found a significant difference between the groups for the symptom insomnia scale, insomnia scale in nilotinib group was lower than the dasatinib group in our study (16.00 ± 23.80 for nilotinib and 28.70 ± 35.25 for dasatinib) ($p = 0.027$). Concomitant drug side effects may have an impact on this point but we unfortunately did not examine the side effects specifically.

The satisfaction with care information was higher in dasatinib group when compared with imatinib (75.46 ± 17.00 for imatinib, 84.78 ± 20.66 for dasatinib, $p = 0.007$). Maybe this difference can be explained by the relationship with food intake because it is easier to inform the patient if the drug has no

relationship with the stomach being empty or not. All other scales were found similar between groups suggesting that the more potent 2nd generation TKIs were well tolerated as imatinib and had a similar effect on quality of life.

Unfortunately, comparisons could be made mainly with 2 studies. Distinct results were suggested to be associated with the size of patient population, different sociodemographic characteristics, lack of consideration of adherence to therapy, and differences in the imatinib preparations. Since heterogeneous patient groups and different scales were used in other available quality of life studies, direct comparison was not found appropriate. However, we believe that our study may raise the interest for further studies with the same scales.

In conclusion, a good quality of life is a rising target of therapy for all patients. The number of studies investigating the quality of life with first and second generation TKIs can lead to developments in the era of individualized therapy in CML.

REFERENCES

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-172.
2. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie KB, Keating MJ, Trujillo J, Gutterman J. Clinical investigation of human alpha interferon in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1987;69:1280-1288.
3. Quintas-Cardama A, Cortes JE. Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2006;81:973-988.
4. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007;357:258-265.
5. Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Price A. Effectiveness and cost-effectiveness of imatinib for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8:iii, 1-120.
6. Cortes J, Lipton JH, Rea D, Digumarti R, Chuah C, Nanda N, Benichou AC, Craig AR, Michallet M, Nicolini FE, Kantarjian H; Omacetaxine 202 Study Group. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* 2012;120:2573-2580.
7. Björkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjöberg J, Andersson T, Hoglund M, Richter J, Landgren O, Kristinsson SY, Dickman PW. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol* 2011;29:2514-2520.
8. Richard A Van Etten M. Clinic manifestations

and diagnosis of chronic myeloid leukemia 2014.

9. Eskazan AE, Ayer M, Kantarcioglu B, Arica D, Demirel N, Aydın D, Yalnız FF, Elverdi T, Salihoglu A, Ar MC, Ongoren Aydın S, Baslar Z, Aydın Y, Tuzuner N, Ozbek S, Soysal T. First line treatment of chronic phase chronic myeloid leukaemia patients with the generic formulations of imatinib mesylate. *Br J Haematol* 2014;167:139-141.
10. Guzelant A, Goksel T, Ozkok S, Tasbakan S, Aysan T, Bottomley A. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: an examination into the cultural validity and reliability of the Turkish version of the EORTC QLQ-C30. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13:135-144.
11. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Saussele S, Abel G, Caocci G, Guilhot F, Cocks K, Naeem A, Sprangers M, Oerlemans C, Chie W, Castagnetti F, Bombaci F, Sharf G, Cardoni A, Noens L, Pallua S, Salvucci M, Nicolatou-Galitis O, Rosti G, Mandelli F. International development of an EORTC questionnaire for assessing health-related quality of life in chronic myeloid

leukemia patients: the EORTC QLQ-CML24. *Qual Life Res* 2014;23:825-836.

12. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, Larson RA, O'Brien SG, Dobrez DG, Hensley ML, Cella D; IRIS Investigators. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol* 2003;21:2138-2146.
13. Ugur MC, Kutbay YB, Ozer Kaya O, Ceylan C. Assessment of Quality of Life of Chronic Myeloid Leukemia Patients by Using the EORTC QLQ-C30. *Turk J Haematol* 2017;34:197-199.
14. Unnikrishnan R, Veeraiah S, Mani S, Rajendranath R, Rajaraman S, Vidhubala Elangovan GS, Radhakrishnan V, Ganesan TS, Sagar TG, Ganesan P. Comprehensive Evaluation of Adherence to Therapy, Its Associations, and Its Implications in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Receiving Imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16:366-371 e3.

The Prognostic Impact of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Small-Cell Lung Cancer

Küçük Hücreli Akciğer Kanserinde Nötrofil-Lenfosit Oranının Prognostik Önemi

Mustafa Altınbaş¹, Mevlüde İnanç², Cengiz Karaçin³

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

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24.07.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 01.08.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.49369

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Son dönemde immünoterapilerin sağkalıma küçük bir katkısı olsa da küçük hücreli akciğer kanserinde halen yeni tedavilere ihtiyaç vardır. Bu çalışmada, küçük hücreli akciğer kanserinde (KHAK) bilinen prognostik faktörlere ek olarak bir sistemik inflammatuar indeks olan nötrofil-lenfosit oranının (NLO) prognostik önemi göstermeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Toplam 203 KHAK'li hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, tedavi rejimleri, hastalık progresyon ve eksitus tarihleri hastane otomasyon sisteminden veya hasta dosyalarından elde edildi. Genel sağkalımı (OS) etkileyen faktörler tek değişkenli analizle saptandıktan sonra bağımsız prognostik faktörlerin tespiti için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı.

BULGULAR: Ortalama yaş 58±9,3 idi. Hastaların %91,6'sı erkek idi. Hastaların %64,5'i yaygın hastalık evresindeydi. En sık uygulanan kemoterapi rejimi cisplatin + etoposid, ortalama kür sayısı 6 idi. Objektif yanıt oranı (ORR) %65,7 idi. Çok değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda yaygın hastalık evresi, ileri yaş (≥65), yüksek NLO (≥5) ve yüksek LDH düzeyi (≥550) OS için bağımsız kötü prognostik faktörler olarak tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: NLO'nun genel sağ kalımı (OS) etkileyen bağımsız prognostik faktörlerden biri olabileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), Prognostik faktör, Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK), Sağkalım

ABSTRACT

INTRODUCTION: Although immunotherapies have made a small contribution to survival in recent years, there is a need for new treatments for small cell lung cancer (SCLC). We aimed to show the prognostic importance of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), which is a systemic inflammatory index, in addition to the known prognostic factors in SCLC in this study.

METHODS: We retrospectively evaluated a total of 203 SCLC patients. Demographic data, treatment regimes, disease progression and date of exitus were retrieved from patient files and the hospital automated records system. After the determination of factors affecting overall survival (OS) with univariate analysis, Cox regression model was performed to demonstrate the prognostic factors affecting OS.

RESULTS: The patients comprised 91.6% males and 8.4% of females with a mean age of 58±9.3 years. One-hundred-thirty-one (64.5%) patients had extensive-stage disease. The most frequently applied chemotherapy regime was cisplatin+etoposide, with a median of 6 cycles. The objective response rate (ORR) was 65.7%. As a result of Cox regression analysis, the extensive-stage disease, advanced age (≥65 years), high NLR (≥5), and high LDH level (≥550) were determined to be independent poor prognostic factors for OS.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The results of the study showed that high NLR has negative impact on OS in patients with SCLC.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), Prognostic factor, Small cell lung cancer (SCLC), Survival

INTRODUCTION

Lung cancer is one of the most frequently seen cancers throughout the world (1). Small cell lung cancer (SCLC) shows different biological behavior than other histopathological types and responds well to chemotherapy(1).However, resistance to treatment develops after a short time and the disease progresses(1).With the usage of immunotherapy and chemotherapy (CT) combinations in extensive-stage disease, an advantage has been obtained of approximately 2 months in overall survival (OS) compared to CT alone (2). Nevertheless, the median OS has not exceeded 12 months (2).

Limited-stage disease, ECOG performance status of 0-1, female gender, absence of brain metastasis at the time of diagnosis, no dose reduction in chemotherapy and normal serum LDH values have been determined as independent good prognostic factors determining OS in SCLC patients (3-5). A high complete response rate and a long duration of response time to progression are markers of good prognosis in SCLC patients (6).Smoking has a negative effect on OS(4) with significantly lower survival reported for smokers compared to non-smokers (7). An advantage of 9 months OS has been reported for non-smokers compared to patients who smoke (7).

The prognostic importance of systemic inflammatory response has been shown in several cancer types(8, 9). Laboratory markers of systemic inflammation include a high C-reactive protein (CRP), hypoalbuminemia, neutrophilia, thrombocytosis, and lymphopenia. Previous studies have also shown that the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), as another systemic inflammatory marker, could be used as a prognostic factor in lung cancer, just as it is in other cancer types(10-13). The majority of studies on this subject have been conducted on patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC), and there are very few studies with a

limited number of patients that have been conducted on SCLC patients (10-15).Therefore, we aimed to demonstrate the prognostic importance of NLR in a large SCLC populationin this multicentric study.

MATERIAL METHOD

The presented study was approved by the ethics committee of the Erciyes University Faculty of Medicine. We retrospective reviewed a total of 203 patients with SCLC between February 2005 and February 2018 in Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital and Erciyes University Faculty of Medicine Hospital. The patients included were aged ≥ 18 years with a histopathologically confirmed diagnosis with SCLC. Patients were excluded if they had a previously known diagnosis of non-small cell lung cancer, if mixed cancer cells (non-small cell) were determined in the histopathological diagnosis, if they withdrew from follow-up during the treatment period or if data were not available.

Data were obtained from the patient files and hospital automated system and were added to the database, including age, gender, disease stage, treatment regimes applied and durations, hemogram (neutrophil count, lymphocyte count), serum lactate dehydrogenase (LDH), coagulation parameters, date of disease progression, exitus or final follow-up examination. The OS of all the patients was calculated, defined as the time from diagnosis to death of any cause. The NLR was calculated as the neutrophil absolute count divided by the total lymphocyte count.

Statistical Analysis

Statistical analysis were done via IBM SPSS vn. 20 software. Parametric variables were stated as mean $\pm$ standard deviation (SD) values and nonparametric variables as median (range). In the determination of factors affecting

survival, ROC analysis was applied to determine the optimal cutoff values in respect of age and laboratory values. In the survival analyses, the Kaplan-Meier survival analysis was used, and Cox Regression analysis was used to demonstrate the independent prognostic factors affecting survival. All the analyses were made two-way and a value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The patients comprised 91.6% males and 8.4% of females with a mean age of 58 ± 9.3 years. One-hundred-thirty-one (64.5%) patients had extensive-stage disease. The most common metastatic site was the liver. The most frequently applied chemotherapy regimen was cisplatin+etoposide, with a median of 6 cycles. The objective response rate (ORR) in a total of 198 treated patients was 65.7% (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients		
		n:203
Age, mean $\pm$ sd		58 $\pm$ 9.3
Sex, male, n(%)		186 (91.6)
Stage		
	Limited, n(%)	72 (35.5)
	Extensive, n(%)	131 (64.5)
Metastatic site		
	Liver, n(%)	54 (26.6)
	Lung, n(%)	24 (11.8)
	Bone, n(%)	31 (15.3)
	Brain, n(%)	23 (11.3)
	Adrenal, n(%)	20 (9.8)
	Other, n(%)	23 (11.3)
Chemotherapy regimen		
	Cisplatin + Etoposide, n(%)	187 (92.1)
	Other, n(%)	10 (4.9)
	No, n(%)	6 (3.0)
Response to treatment		
	Complete, n(%)	8 (4.0)
	Partial, n(%)	61 (30.8)
	Stable, n(%)	61 (30.8)
	Progressive, n(%)	67 (34.3)
	Not appliciabe, n(%)	6 (3.0)

The median follow-up period was 9 months (range, 1-107 months). The median OS

of the whole patient group was 9 months (95% CI, 7.8-10.1 months). A total of 190 (93.5%) patients died due to SCLC. The result of the univariate survival analysis of factors affecting

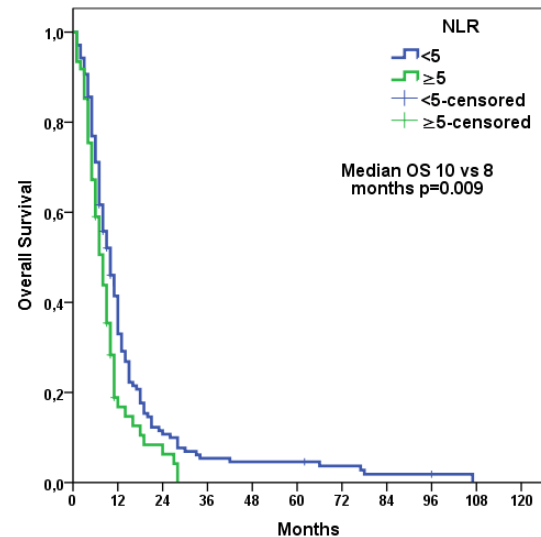


Figure 1: Overall survival according to neutrophile-lymphocyte ratio

OS are shown in Table 2. In patients with the extensive-stage disease, advanced age, high neutrophil count, high NLR or high LDH, OS was shorter. The median OS of patients with $NLR \geq 5$ was 8 months (range, 6.3-9.6 months) and for those with $NLR < 5$, median OS was 10 months (range 8.2-11.7 months) ($p = 0.009$) (Fig. 1).

Table 2: The univariate survival analysis of factors affecting OS			
		Median OS – months, (%95 CI)	p-value
Sex			
	Male	9 (7.7-10.2)	0.587
	Female	8 (4.3-11.7)	
Stage			
	Limited	11 (9.3-12.6)	<0.001
	Extensive	8 (6.8-9.1)	
Age, year			
	<65	10 (8.6-11.3)	0.006
	≥ 65	7 (5.6-8.3)	
Leukocytecount			

	<11000	9 (7.6-10.4)	0.069
	≥11000	8 (6.1-9.8)	
Neutrophilcount			
	<7000	10 (8.1-11.8)	0.009
	≥7000	7 (5.1-8.8)	
Lymphocytecount			
	<2000	9 (7.7-10.2)	0.189
	≥2000	8 (6.2-9.7)	
NLR			
	<5	10 (8.2-11.7)	0.009
	≥5	8 (6.3-9.6)	
LDH			
	<550	10 (8.6-11.3)	0.001
	≥550	7 (5.8-8.2)	
Abbreviations: OS, Overall survival; CI, Confidence interval; NLR, Neutrophil-lymphocyte ratio; LDH: lactate dehydrogenase.			

As a result of Cox regression analysis, the extensive-stage disease, advanced age (≥65 years), high NLR (≥5), and high LDH level (≥550) were determined to be independent prognostic factors for SCLC.

p=0.019)(14). Although NLR was seen to be higher in patients with the extensive-stage disease compared to those with the limited-stage disease, multivariate analysis showed that high NLR had negative impact on survival independent of disease stage (HR:1.46, p=0.043) (14). Similarly in the current study, OS was shorter in patients with high NLR (≥5) compared to those with low NLR (8 vs 10 months, p=0.009). The results of multivariate analysis also showed that high NLR was an independent poor prognostic factor (HR: 1.06, p<0.001). Wang et al found that high NLR (≥3) was related to poor prognosis only in SCLC with mixed histopathology diagnosis (HR:1.70, p=0.030), and NLR did not show prognostic importance in pure SCLC (15). Therefore, because of the differences between these studies, there is a need for additional studies to be able to show the prognostic importance of NLR in SCLC.

Table 3. Multivariate Cox regression analysis to determine independent prognostic factors affecting OS				
	OS	Confidence interval (CI %95)		
	HR	Lower limit	Upper limit	p-value
Stage (Extensive vs limited)	1.53	1.11	2.11	0.009
Age (≥65 vs <65)	1.03	1.02	1.05	<0.001
Leukocytecount (≥11000 vs <11000)	1.00	1.00	1.00	0.376
Neutrophilcount (≥7000 vs <7000)	0.98	0.92	1.05	0.675
Lymphocyte count (<2000 vs ≥2000)	1.22	0.93	1.61	0.139
NLR (≥5 vs <5)	1.06	1.02	1.09	0.001
LDH (≥550 vs <550)	1.02	1.01	1.03	0.043
Abbreviations: OS, Overall survival; CI, Confidence interval; NLR, Neutrophil-lymphocyte ratio; LDH: lactate dehydrogenase.				

DISCUSSION

We aimed to investigate the prognostic importance of NLR in SCLC. The results of the study demonstrated that NLR was an independent prognostic factor in addition to disease stage, age, and LDH level.

In a study of 187 SCLC patients by Kang et al, NLR was shown to be an independent prognostic factor, and OS was shorter in those with NLR ≥4 compared to those with NLR <4 (median OS: 9.2 vs. 11.1 months,

Previous studies have shown that NLR is not only prognostic but can also be used as a predictive marker(16, 17). In a study of NSCLC patients treated with nivolumab, Diem et al showed that NLR could predict the response to treatment and in those with NLR >5, OS was shorter than those with NLR <5 (NLR corresponding to 5.1 months, p=0.013) (16). Similar results were shown in patients with malignant melanoma (17). Capone et al reported that malignant melanoma patients who had NLR ≥5 at the time of diagnosis had worse survival (17). As the use of immunotherapies in

SCLC is still not widespread, the predictive importance of NLR is still not known.

In a study that used atezolizumab in combination with CT in SCLC, longer survival was obtained in the combination arm compared to the only CT arm(2). When the subgroup analyses were evaluated there was seen to be a survival advantage especially in patients aged >65 years and in those with ECOG performance status of 1(2). Age and ECOG performance status are known to be prognostic markers in SCLC(4). From this point, it was thought that as NLR was shown to be a prognostic marker in the current study, it could have predictive importance in patients applied with immunotherapy, and studies could be designed on this subject.

Li et al showed that extensive stage disease had a significant negative effect on survival(5). As a result of multivariate analysis, the extensive-stage disease was shown to be a poor prognostic factor (5). In a retrospective study by Wahba et al, similar results were obtained (4). Brueckl et al reported longer survival in those with the limited-stage disease compared to those with the extensive-stage disease (3). As expected, we showed that patients with extensive-stage disease had shorter OS. This result was attributed to the higher tumor load in the extensive-stage disease.

In a study by Wahba et al, advanced age was found to be related to a poor prognosis for SCLC(4). OS was determined to be significantly shorter for patients aged ≥ 65 years compared to those <65 years ($p=0.03$) (4). In a study by Bremnes et al, no difference was determined between patients older and younger than 65 years in respect of OS (18). Similar to the Wahba et al study, older age was associated with poor prognosis in the current study, with OS determined as 7 months in patients aged ≥ 65

years and 10 months in <65 years ($p=0.006$). In a retrospective study of 106 patients by Brueckl et al, elevated LDH was found to be related to non-response to treatment in SCLC (3). Wahba et al obtained similar results and as a result of multivariate analysis, a high LDH level was shown to be a poor prognostic factor(4). Similarly, Bremnes et al reported that an LDH level of ≥ 540 significantly shortened survival (18). In the current study, OS was seen to be shorter in patients with LDH ≥ 550 (7 months vs. 10 months, $p=0.001$).

There were some limitations to this study. As factors such as corticosteroid use and infection, which could affect neutrophil and lymphocyte counts, were not taken into consideration, this could have affected the results of the analyses. In addition, there was insufficient data about smoking, so the factor of smoking could not be added to the survival analyses. Finally, as there was a lack of information about side-effects related to the chemotherapy applied and post-treatment tests, the effect on survival of changes in neutrophil and lymphocyte counts and the NLR could not be shown in this study.

CONCLUSION

The results of this study showed that NLR, which is a simple, inexpensive and readily available test that can be calculated from a hemogram, can be used as a prognostic marker in SCLC. There is a need for additional validation studies to determine the optimal cutoff value for NLR.

Acknowledgements The authors thank all participants of the study.

Funding: The authors report no sponsorship or funding.

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

References

1. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Res.* 2016;170:301-22.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2220-29.
3. Brueckl WM, Herbst L, Lechler A, et al. Predictive and prognostic factors in small cell lung carcinoma (SCLC)-analysis from routine clinical practice. *Anticancer Res.* 2006;26:4825-32.
4. Wahba HA, El-Hadaad HA, Anter AH, Ahmad MA-S, Ghazy HFA-EH. Outcomes and Prognostic Factors of Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. *Advances in Lung Cancer.* 2018;7:21-31.
5. Li J, Dai C-H, Chen P, et al. Survival and prognostic factors in small cell lung cancer. *Med Oncol.* 2010;27:73-81.
6. Sedef AM, Çalikuşu Z, Bahçeci A, Gökçay S, Sümbül AT. The Prognostic Significance of Complete Response Rates in Patients with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer. *Turkish Journal of Oncology.* 2019;34:45-8.
7. Chen J, Jiang R, Garcés YI, et al. Prognostic factors for limited-stage small cell lung cancer: a study of 284 patients. *Lung Cancer.* 2010;67:221-26.
8. Hizal M, Sendur MA, Yasar HA, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor for survival in patients with advanced renal cell carcinoma (Turkish Oncology Group Study). *J Oncol Pharm Pract.* 2020;1078155219900908.
9. Imamoglu GI, Eren T, Baylan B, Karacın C. May High Levels of Systemic Immune-Inflammation Index and Hematologic Inflammation Markers Suggest a Further Stage in Testicular Tumours? *Urol Int.* 2019;103:303-10.
10. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2009;137:425-28.
11. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis? *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14:5237-42.
12. Pinato D, Shiner R, Seckl M, Stebbing J, Sharma R, Mauri F. Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2014;110:1930-35.
13. Cannon NA, Meyer J, Iyengar P, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as prognostic factors after stereotactic radiation therapy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10:280-85.
14. Kang MH, Go S-I, Song H, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 2014;111:452-60.
15. Yin Y, Wang J, Wang X, et al. Prognostic value of the neutrophil to lymphocyte ratio in lung cancer: a meta-analysis. *Clinics.* 2015;70:524-30.
16. Diem S, Schmid S, Krapf M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte ratio (PLR) as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with nivolumab. *Lung Cancer.* 2017;111:176-81.
17. Capone M, Giannarelli D, Mallardo D, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab. *J Immunother Cancer.* 2018;6:74.
18. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebø U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer.* 2003;39:303-13.

Address for correspondence:

e-mail: cengizkaracin@yahoo.com

Available at www.actaoncologicatursica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi



Accompanying prostate pathologies in patients undergoing radical cystoprostatectomy due to bladder cancer

Mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda eşlik eden prostat patolojileri

Cevahir Özer¹, Bermal Hasbay²

¹Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Üroloji Bölümü, Adana

²Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Patoloji Bölümü, Adana

Dergiye Ulaşma Tarihi:01.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi:17.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.54765

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada ürotelyal mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan hastalarda eşlik eden prostat patolojilerini değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Retrospektif çalışmada, 2001 - 2019 tarihleri arasında mesane tümörü nedeniyle radikal sistektomi yapılan 197 hasta değerlendirildi. Non-ürotelyal mesane kanseri nedeniyle opere edilenler, kadınlar, prostat korunarak sistektomi yapılanlar ve operasyon öncesinde prostat kanseri tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ürotelyal mesane tümörü nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan toplam 169 erkek hasta çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 64.9 ± 8.2 (38 – 86) yılıdır. Eşlik eden prostat patolojilerinin dağılımı 80 (%47.3) hastada benign prostat patolojileri, 38 (%22.5) hastada yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi ve 51 (%30.2) hastada prostat kanseri şeklindeydi. 47 (%27.81) hastada mesane kanserinin prostata invazyonu mevcuttu. Prostat kanseri saptanan hastaların prostat spesifik antijen değerleri (3.5 ± 3.0) prostat kanseri olmayanlara göre (2.6 ± 4.0) anlamlı olarak yüksekti ($p = 0.014$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Mesane kanseri nedeniyle opere edilecek erkek hastaların yönetiminde prostat kanserinin, prostat kanseri prekürsörü lezyonların ve prostata mesane kanseri invazyonun eşlik edeceği göz önünde bulundurulmalıdır. Prostat koruyucu sistektomi planlanan hastalarda operasyon öncesi prostatın ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Mesane kanserine eşlik eden prostat kanserinin klinik önemi tartışmalı olsa da, Gleason skoru yüksek ileri yaşlı hastaların prostat kanseri açısından takibi göz ardı edilmemelidir.

Anahtar Kelimeler: mesane kanseri, sistoprostatektomi, prostat kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to evaluate the accompanying prostate pathologies in patients undergoing radical cystoprostatectomy for urothelial bladder cancer.

METHODS: In the retrospective study, 197 patients who underwent radical cystectomy due to bladder tumor between 2001 and 2019 were evaluated. Those who were operated for non-urothelial bladder cancer, women, those who underwent prostate-sparing cystectomy, and those diagnosed with prostate cancer before the operation were excluded. A total of 169 male patients who underwent radical cystoprostatectomy due to urothelial bladder tumor were included in the study.

RESULTS: The mean age of the patients was 64.9 ± 8.2 (38 – 86) years. Distribution of concomitant prostate pathologies was benign prostate pathologies in 80 (47.3%), high grade prostatic intraepithelial neoplasia in 38 (22.5%) and prostate cancer in 51 (30.2%) patients. Prostate specific antigen values (3.5 ± 3.0) of patients with prostate cancer were significantly higher than those without prostate cancer (2.6 ± 4.0) ($p = 0.014$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: In the management of male patients who will be operated for bladder cancer, it should be considered that prostate cancer, prostate cancer precursor lesions and prostate invasion might accompany bladder cancer. Prostate should be evaluated in detail before the operation in patients who are planned to undergo prostate-sparing cystectomy. Although the clinical importance of prostate cancer accompanying bladder cancer is controversial, the follow-up of patients with advanced Gleason score in terms of prostate cancer should not be ignored.

Keywords: bladder cancer, cystoprostatectomy, prostate cancer

GİRİŞ

Mesane kanseri dünya genelinde en sık

görülen dokuzuncu kanserdir. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 3 kat daha sık görülen mesane kanseri, üriner sistem kanserleri

Orijinal Makale

arasında, prostat kanserinden sonra, ikinci sırada yer almaktadır (1). Primer mesane kanserlerinin %90-95'i ürotelyal karsinomdur, kalan %5-10'u ise diğer histolojik tipdeki epitelyal ve/veya mezenkimal tümörler oluşturmaktadır (2). Mesane kanserlerinin yaklaşık %25'i tanı anında kasa invazedir (3). Kasa invaze ve çok yüksek riskli kasa invaze olmayan mesane kanserlerinin tedavisinde optimal seçenek radikal sistektomidir (4,5). Erkeklerde, standart radikal sistektomi mesane ile birlikte prostat, seminal veziküller ve vaz deferenslerin distal ucu da çıkartılarak radikal sistoprostatektomi şeklinde yapılmalıdır (6). Bu durum, mesane kanserine eşlik eden prostat patolojilerinin klinik açıdan değerlendirilmesini önemli hale getirmektedir. Bu patolojilerden en önemlisi, erkeklerde akciğer kanserlerinden sonra en sık görülen kanser olan, prostat kanseridir (1). Bununla birlikte, radikal sistektomi yapılan olgulara eşlik eden prostat kanseri olgularının büyük çoğunluğu organa sınırlı ve klinik olarak önemsizdir (7,8,9,10).

Bu çalışmada, mesane kanseri nedeniyle radikal sistoprostatektomi uyguladığımız hastalarımızda eşlik eden prostat patolojilerini güncel literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, 2001 - 2019 tarihleri arasında sistektomi yapılan 197 hasta değerlendirildi. Ürotelyal mesane tümörü nedeniyle radikal sistoprostatektomi yapılan 169 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Non-ürotelyal mesane tümörü nedeniyle opere edilen 7 hasta, kadın hastalar (toplam 17 hasta), prostat korunarak sistektomi uygulanan 2 hasta, eozinofilik sistit nedeniyle opere edilen 1 hasta ve öncesinde prostat kanseri tanısı olan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastalardan operasyon öncesi aydınlatılmış onam formu alındı. Tüm hastalara standart açık radikal sistoprostatektomi uygulandı. Cerrahi örnekler %10'luk formalin ile fikse edildikten sonra mesanede tümörden, ön ve arka duvarda, sağ ve sol domdan, üreter ve lenf nodlarından örnekler alındı. Prostat ise 2-3 mm aralıklarla

dilimlenerek, apeks ve seminal veziküller dahil haritalandırılarak örneklendirildi. Parafin bloklanan örnekler 3-5 µm aralığında kesilip, Hematoksilen-Eozin ile boyandıktan sonra değerlendirildi. Mesane tümörü patolojik tümör (pT) evrelemesi için TNM sınıflaması, histopatolojik tiplendirmesi ve derecelendirmesi için ise Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması kullanıldı (11,12). Eşlik eden prostat kanseri ise Gleason sistemine göre derecelendirilmiştir (13). Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: KA19/432) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi. Yaş, operasyon öncesi prostat spesifik antijen (PSA) düzeyi, mesane kanserlerinin pT evresi, eşlik eden prostat patolojileri (benign prostat patolojileri, yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi [PIN], prostat kanseri), mesane kanserinin prostata invazyonu ve prostat kanseri tespit edilen olgularda patolojik tümör derecesi (Gleason skoru) kaydedildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi ve ya Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U ve ya Kruskal Wallis testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 64.9 ± 8.2 (38 – 86) yılı. Eşlik eden prostat patolojilerinin dağılımı 80 (%47.3) hastada benign prostat patolojileri (benign prostat hiperplazisi, granülomatöz prostatit gibi), 38 (%22.5) hastada yüksek dereceli PIN ve 51 (%30.2) hastada prostat kanseri şeklindeydi. 47 (%27.8) hastada mesane kanserinin prostata stromal invazyonu



mevcuttu. invazyon görülen hastalarda, 33 (%19.5) hastaya benign prostat patolojileri, 9 (%5.3) hastaya prostat kanseri ve 5 (%3.0) hastaya ise yüksek dereceli PIN eşlik ediyordu. 47 (%27.8) hastada sadece benign prostat patolojileri mevcuttu. Hastaların ortalama PSA değeri 2.8 ± 3.7 (0.14 – 29.91) ng/mL idi. Prostat kanseri saptanan hastaların PSA değerleri (3.5 ± 3.1 , 0.30 – 12.97) hem prostat kanseri olmayanlara göre (2.6 ± 4.0 , 0.14 – 29.91) hem de yüksek dereceli PIN (2.4 ± 3.0 , 0.17 – 10.62) ve diğer (benign patolojiler ve izole invazyon) (2.6 ± 4.4 , 0.14 – 29.91) gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.014$) (Resim 1). Bununla birlikte, hasta sayısının az olması nedeniyle, prostat kanseri

tespiti için PSA eşik değeri belirlenemedi. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Prostat kanseri tespit edilen hastaların sonuçları değerlendirildiğinde, sadece 1 hastada Gleason skoru >7 (Grade grup 5) iken, 3 hastada Gleason skoru 7 (Grade grup 2), kalan 47 hastada ise Gleason skoru <7 (Grade grup 1) idi. Ürotelyal karsinomun prostata invazyonu 4 hasta mukozal, 43 hastada ise stromal invazyon şeklindeydi. Mukozal invazyon görülen hastalardan 2 tanesinin mesane tümörü pT evresi 0, 1 tanesinin 1, kalan 1 tanesinin ise 3 idi. Stromal invazyon görülen olguların tamamı evre 4 idi.

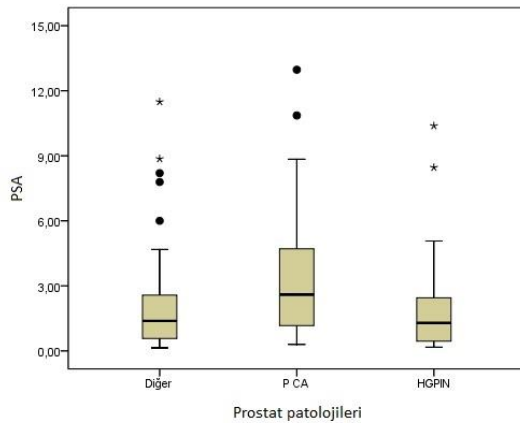
Tablo 1. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri.

	PCa	HG-PIN	Diğer	Toplam	p
n (%)	51 (30.2)	38 (22.5)	80 (47.3)	169 (100)	-
Yaş (yıl)	62.9±8.4 (45-86)	64.8±7.7 (44-85)	66.4±8.4 (38-86)	64.9±8.2 (38-86)	0.140
Mesane T evresi, n (%)					0.065
T0	3 (1.8)	6 (3.6)	5 (3)	14 (8.3)	
Tis	3 (1.8)	3 (1.8)	2 (1.2)	8 (4.7)	
T1	3 (1.8)	7 (4.1)	7 (4.1)	17 (10.1)	
T2	16 (9.5)	11 (6.5)	18 (10.5)	45 (26.6)	
T3	12 (7.1)	7 (4.1)	15 (8.9)	34 (21.1)	
T4	14 (8.3)	4 (2.4)	33 (19.5)	51 (30.2)	
Prostat invazyonu, n (%)	9 (17.6)	5 (13.2)	33 (41.3)	47 (27.8)	0.001
PSA (ng/mL)	3.5±3.1 (0.30-12.97)	2.4±3.0 (0.17-10.62)	2.6±4.4 (0.14-29.91)	2.8±3.7 (0.14-29.91)	0.014



Gleason skoru, n (%)		-	-	-	-
<7	47 (92.2)				
7	3 (5.8)				
>7	1 (2.0)				

n: sayı, PCa: prostat kanseri, HGPIN: yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplazi, T: tümör, is: in-situ



Resim 1. Farklı prostat patolojilerindeki PSA düzeyleri.

TARTIŞMA

İnvaziv mesane kanseri olan hastalardan elde edilen sistoprostatektomi örneklerinin dikkatli bir patolojik değerlendirmesi, eşlik eden prostat lezyonlarının sıklığını değerlendirmek için mükemmel bir fırsat sağlar (14). Ayrıca, mesane kanserli erkek hastaların ameliyat öncesi ve sonrası dönemdeki yönetimine önemli katkıda bulunur.

Literatürde, radikal sistoprostatektomi uygulanan hastalarda eş zamanlı prostat kanseri sıklığı %10 ile %60 arasında bildirilmektedir (15). Oranlar arasında bu değişkenlik çalışmalarda epidemiyolojik, hastaların etnik kökenleri ve patolojik örneklem tekniklerindeki farklılıklar ile açıklanabilir (7,16-18). Batı ülkelerinde bu oran yaklaşık %28'dir (19). Ülkemizden bildirilen yayınlara baktığımızda ise bu oranın %9 ile %22.6 arasında değiştiğini görmekteyiz (20- 27). Bizim çalışmamızda ise 51 hastada (%30.2) prostat kanseri tespit edilmiştir. Bu oran Batı ülkeleri için bildirilen oran ile uyumlu

iken ülkemizden bildirilen oranların üzerindedir. Bu farklılığı hastaların ikamet yerlerindeki farklılıkla açıklamak mümkün görünmemektedir (28). Bununla birlikte, bu durumun patolojik değerlendirme farklılıklarından kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Prostat kesitlerinin kalınlığı ve prostatın tamamının ya da bir kısmının örneklenmesi oranlar arasındaki farklılığa neden olabilir (10). Balcı ve ark. (20), ince kesit aralıkları ile her kadrardan örneklem yaptıklarını belirtirken, Hızlı ve ark. (24) ile Türk ve ark. (22) ise 3 mm kalınlıkta kesitlerle örneklem yapmışlardır. Hızlı ve ark. kesit aralığı bilgisi vermez iken Türk ve ark. her kadrardan örneklem yaptıklarını belirtmişlerdir. Selimoğlu ve ark. (27) çalışmasında kesit aralığı bilgisi verilmeden, her kadrardan örneklem yapıldığı vurgulanmıştır. Sonuçlarımızı karşılaştırdığımız diğer çalışmalarda ise patolojik değerlendirme ile kesit ve kadrant bilgisi verilmemiştir (21,23,25,26). Bizim çalışmamızda ise prostat dokusu 2-3 mm aralıklarla ve haritalama ile



Orijinal Makale

değerlendirilmiştir. PSA düzeyi yüksek olan olguların preoperatif prostat biyopsisi ile değerlendirilmeden çalışmaya dahil edilmesi yalancı rastlantısal prostat kanserine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Ülkemizden bildirilen yayınlara baktığımızda, sadece Turan ve ark. peroperatif prostat kanseri şüphesi olan olguları çalışma dışında bırakmışlardır ve rastlantısal prostat kanseri oranlarını %22.6 olarak bildirmişlerdir (23). Fahmy ve ark. tarafından yapılan ve 13140 hastanın değerlendirildiği ve prostat kanseri şüphesi olan olguların da çalışmaya dahil edildiği sistematik derleme ve meta-analizde rastlantısal prostat kanseri oranı %22.4 olarak bildirilmiştir ve şüpheli olgularda preoperatif prostat biyopsisinin sinir koruyucu ya da prostat koruyucu cerrahi planlanan hastalar dışında klinik katkısının düşük olduğu vurgulanmıştır (18).

Radikal sistoprostatektomilere eşlik edebilen bir diğer prostat patolojisi olan yüksek dereceli PIN, prostat adenokarsinomlarının öncü lezyonları olarak kabul edilirler (29). Prostat iğne biyopsilerinin yaklaşık %5'inde ve radikal prostatektomi materyallerinin hemen tamamında görülürler. İğne biyopsisinde görülen yüksek dereceli PIN, prostat biyopsisi tekrarında karsinom bulma oranının %25 olduğunu gösterir (30). Literatürde radikal sistoprostatektomi yapılan olgularda izole yüksek dereceli PIN görülme oranı 14% ile %75 arasında değişmektedir (31,32). Ülkemizden bildirilen yayınlarda ise bu oran sadece 2 yayında bildirilmiştir ve görülme oranı yaklaşık %10'dur (20,24). Bizim çalışmamızda 38 hastada (%22.5) prostat kanseri olmadan yüksek dereceli PIN mevcuttu. Bu oranın ülkemizden bildirilen en yüksek oran olması dikkat çekicidir.

Radikal sistoprostatektomi serilerinde prostatta ürotelyal kanser görülme sıklığı %12 ile %48 arasında bildirilmektedir (14,33). Ülkemizden bildirilen yayınlarda ise bu oran %11.4 ile %22.4 arasındadır (20,21). Bizim çalışmamızda bu oran %27.8 bulunmuştur. Sadece 4 hastamızda mukozal invazyon varken 43 hastamızda (%25.4) stromal invazyon mevcuttu ve stromal invazyon olgularının tamamı evre pT4 idi. Stromal invazyon varlığı azalmış sağkalım ve

artmış lenf nodu metastazı ile ilişkili kötü prognostik bir faktör olarak kabul edilmektedir (5). Toplam 122 (%72.2) hastada prostat kanseri (42 hasta izole, 9 ürotelyal kanser ile birlikte), yüksek dereceli PIN (33 hasta izole, 5 hasta ürotelyal kanser ile birlikte) ve izole ürotelyal kanserin prostata invazyonu (33 hasta) mevcuttu. Bu sonuçlar ortotopik üriner diversiyonlarda daha iyi kontinans ve erektile fonksiyon elde etmeye yönelik planlanan prostat koruyucu radikal sistektomilerde operasyon öncesi ayrıntılı değerlendirmenin önemini ortaya koymaktadır (34). Prostat koruyucu sistektomi planlanan hasta grubunda operasyon öncesi, PSA değerlerinden bağımsız olarak, transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat biyopsisi planlanmalıdır (7). Bu hasta grubunun hazırlık aşamasında multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme/ultrasonografi füzyon biyopsinin rutin kullanımı bildirilmemiş olsa da bu yöntemin gelecekte hasta seçim kriterlerini iyileştirebileceği düşünülmektedir (35).

Radikal sistoprostatektomi sırasında rastlantısal tespit edilen prostat kanserlerinin klinik önemi, bu kanserlerin büyük çoğunluğunun iyi diferansiye ve organa sınırlı olması ve sağkalımın temelde mesane kanseri ile ilişkili prognostik parametrelere bağlı olmasından dolayı tartışma konusu olmaya devam etmektedir (7,8,9,10). Bununla birlikte, Gleason skoru 7 ve üzerinde olan 60 yaş üzeri olgularda, özellikle büyük kribriform/intraduktal morfoloji varlığında, eşlik eden prostat kanserinin sağkalımı olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (10). Çalışmamızın retrospektif ve hasta sayısının nispeten az olması temel dezavantajlarıdır. Her ne kadar, bu çalışma sağkalım analizine yönelik olmasa da, prostat kanserli olgularda kanser hacminin ölçümünün yapılması bize daha fazla bilgi sağlayabilirdi. Prostat kanseri dışındaki prostat patolojilerinin de tartışılması ise çalışmamızın güçlü yanını oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, radikal sistoprostatektomi yapılan hastaların büyük bölümünde prostat kanseri, yüksek dereceli PIN ve mesane kanserinin prostata invazyonunun eşlik etmesi prostat koruyucu sistektomi planlanan hastalarda operasyon



öncesi prostatın ayrıntılı olarak değerlendirilmesinin önemini bir kere daha ortaya koymaktadır. Mesane kanserine eşlik eden prostat kanserinin klinik önemi tartışmalı olsa da, Gleason skoru yüksek ileri yaşlı hastaların prostat kanseri açısından takibi göz ardı edilmemelidir.

REFERANSLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-386.
2. Manunta A, Vincendeau S, Kiriakou G, Lobel B, Guille F. Non-transitional cell bladder carcinomas. *BJU Int* 2005;95:497-502.
3. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmstrom PU, Choi W, Guo CC, Lotan Y, Kassouf W. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388:2796-2810.
4. Leow JJ, Bedke J, Chamie K, Collins JW, Daneshmand S, Grivas P, Heidenreich A, Messing EM, Royce TJ, Sankin AI, Schoenberg MP, Shipley WU, Villers A, Efstathiou JA, Bellmunt J, Stenzl A. SIU-ICUD consultation on bladder cancer: treatment of muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37:61-83.
5. Monteiro LL, Witjes JA, Agarwal PK, Anderson CB, Bivalacqua TJ, Bochner BH, Boormans JL, Chang SS, Dominguez-Escrig JL, McKiernan JM, Dinney C, Godoy G, Kulkarni GS, Mariappan P, O'Donnell MA, Rentsch CA, Shah JB, Solsona E, Svatek RS, van der Heijden AG, van Valenberg FJP, Kassouf W. ICUD-SIU International Consultation on Bladder Cancer 2017: management of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37:51-60.
6. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, Lotan Y, Meeks JJ, Michalski JM, Morgan TM, Quale DZ, Rosenberg JE, Zietman AL, Holzbeierlein JM. Treatment of Non-Metastatic Muscle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;198:552-559.
7. Malte R, Kluth LA, Kaushik D, Boorjian SA, Abufaraj M, Foerster B, Rink M, Gust K, Roghmann F, Noldus J, Vordos D, Hagiwara M, Kikuchi E, Ikeda M, Matsumoto K, Karakiewicz PI, Roupert M, Briganti A, Scherr DS, Shariat SF, Seebacher V. Frequency and prognostic significance of incidental prostate cancer at radical cystectomy: Results from an international retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:2193-2199.
8. Damiano R, Di Lorenzo G, Cantiello F, De Sio M, Perdoni S, D'Armiento M, Autorino R. Clinicopathologic features of prostate adenocarcinoma incidentally discovered at the time of radical cystectomy: an evidence-based analysis. *Eur Urol* 2007;52:648-657.
9. Tang S, Hao H, Fang D, Zheng W, Ge P, Su X, He Q, Yang X, Shen Q, Li X, Yu W, Lin J, Zhou L. Prostate cancer incidentally discovered at the time of radical cystoprostatectomy does not decrease overall survival: Results from a large Chinese medical center. *Int Braz J Urol* 2018;44:258-266.
10. Lopez-Beltran A, Cheng L, Montorsi F, Scarpelli M, Raspollini MR, Montironi R. Concomitant bladder cancer and prostate cancer: challenges and controversies. *Nat Rev Urol* 2017;14:620-629.
11. Eble JN, World Health O, International Academy of P. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, IARC Press, 2004.
12. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn I. Histological typing of urinary bladder tumours. Berlin; New York, Springer, 1999.
13. Tannenbaum M. Urologic pathology: the prostate. Philadelphia, Pa, Lea & Febiger, 1977.
14. Saad M, Abdel-Rahim M, Abol-Enein H, Ghoneim MA. Concomitant pathology in the prostate in cystoprostatectomy specimens: a prospective study and review. *BJU Int* 2008;102:1544-1550.
15. Tanaka T, Koie T, Ohyama C, Hashimoto Y, Imai A, Tobisawa Y, Hatakeyama S, Yamamoto H, Yoneyama T, Horiguchi H, Kodama H, Yoneyama T. Incidental prostate cancer in patients with muscle-invasive bladder cancer who underwent radical cystoprostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2017;47:1078-1082.
16. Zhu YP, Ye DW, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhang HL, Shen YJ, Zhu Y, Shi GH. Prevalence of incidental prostate cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy: data from China and other Asian countries. *Asian J Androl* 2009;11:104-108.
17. Mazzucchelli R, Barbisan F, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, van der Kwast TH, Cheng L, Montironi R. Is incidentally detected prostate cancer in patients undergoing radical cystoprostatectomy clinically significant? *Am J Clin Pathol* 2009;131:279-283.
18. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Stenzl A, Gakis G. Clinicopathological features and prognostic value of incidental prostate adenocarcinoma in radical cysto-prostatectomy specimens: a systematic review and meta-analysis of 13140 patients. *J Urol* 2017;197:385-390.
19. Kurahashi T, Miyake H, Furukawa J, Kumano M, Takenaka A, Fujisawa M. Characterization of prostate cancer incidentally detected in radical cystoprostatectomy specimens from Japanese men with bladder cancer. *Int Urol Nephrol* 2010;42:73-79.
20. Balci MBC OO, Hazar AI, Ozkan A, Cilesiz NC, Arslan B, Nuhoglu B. Incidental Prostate Cancer Frequency and Features of Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy. *JAREM* 2016;6:15-18.



21. Sari A EM, Calli A, Girgin C. Overview of Histopathologic Features in 191 Radical Cystectomy Specimens with Urothelial Carcinoma. *Journal of Inonu University Medical Faculty* 2007;14:75-80.
22. Turk H KM, Un S, Tarhan H, Yalbuздag ON, Bayol NU, Suelozgen T, Isoglu CS, Zorlu F. Incidence and clinical importance of prostate cancer in patients who underwent radical cystoprostatectomy. *Ege Journal of Medicine* 2015;54:65-69.
23. Turan T DY, Sendogan F, Atis RG, Caskurlu T, Yildirim A. The frequency of the incidental prostate cancer of the patients that were diagnosed as bladder cancer and underwent radical cystectomy and the oncological outcomes. *The New Journal of Urology* 2018;13:16-21.
24. Hizli F AA, Basay S, Benzer E, Uygur MC. The Rate Of Incidental Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy For Bladder Cancer. *Turk J Urol* 2005;31:490-494.
25. Ceylan Y SV, Polat S, Gunlusoy B, Degirmenci T, Topcu YK, Bolat D, Kozacioglu Z. The Incidence of Prostate Adenocarcinoma in Patients Who Underwent Cystoprostatectomy for Invasive Bladder Cancer and Histopathological Examination. *Bulletin of Urooncology* 2016;15:61-64.
26. Ugurlu O OV, Kosan M, Doluoglu OG, Adsan O, Cetinkaya M. The Impact of Co-Existing Prostate Adenocarcinoma with Bladder Carcinoma on Disease Specific Survival of the Patients in Our Radical Cystoprostatectomy Series. *JCAM* 2010;1:1-4.
27. Selimoglu A TA, Hamarat MB, Saglam E, Aslan H, Tarhan F. The Frequency of Incidentally-Detected Prostate Cancer in Patients Undergoing Radical Cystoprostatectomy for Urothelial Bladder Carcinoma. *J Kartal TR* 2014;25:53-57.
28. Zorlu F, Zorlu R, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9125-9130.
29. Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer. *Histopathology* 2012;60:4-27.
30. Zhou M. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia, PIN-like carcinoma, ductal carcinoma, and intraductal carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2018;31:S71-79.
31. Wiley EL, Davidson P, McIntire DD, Sagalowsky AI. Risk of concurrent prostate cancer in cystoprostatectomy specimens is related to volume of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 1997;49:692-696.
32. Han KS, Jeong IG, Joung JY, Yang SO, Chung J, Seo HK, Park WS, Lee KH. Prevalence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in prostate gland of Korean men: comparisons between radical prostatectomy and cystoprostatectomy. *Urology* 2007;70:1100-1103.
33. Abbas F, Biyabani SR, Pervez S. Incidental prostate cancer: the importance of complete prostatic removal at cystoprostatectomy for bladder cancer. *Urol Int* 2000;64:52-54.
34. Vallancien G, Abou El Fettouh H, Cathelineau X, Baumert H, Fromont G, Guillonnet B. Cystectomy with prostate sparing for bladder cancer in 100 patients: 10-year experience. *J Urol* 2002;168:2413-2417.
35. Avulova S, Chang SS. Role and Indications of Organ-Sparing "Radical" Cystectomy: The Importance of Careful Patient Selection and Counseling. *Urol Clin North Am* 2018;45:199-214.

The Effects Of Bevacizumab Treatment On Thyroid Gland And Pancreas

Bevasizumab Tedavisinin Tiroid Bezi Ve Pankreas Üzerine Etkileri

Özlem Demircioğlu¹, Fatma Buğdaycı Başal²

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

²S.B.Ü. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:19.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi:08.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.56933

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bevasizumab, kanser tedavisinde kullanılan ve anjiogenezi inhibe eden bir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörüdür. Bu etkisinden dolayı bazı deneysel çalışmalarda tiroid ve pankreas boyutlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu doğrultuda çalışmada bevasizumab kullanan hastalarda tedavinin tiroid ve pankreas boyutlarının ve fonksiyonları üzerine etkileri araştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Malignite tanısıyla başvuran 50 hastanın evreleme ve takip amacı ile çekilmiş toraks ve abdomen tomografileri retrospektif değerlendirilmiş ve tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki tiroid sağ ve sol lob antero-posterior (AP) çapları ve pankreas baş, gövde ve kuyruk AP çapları ölçülmüştür. Ayrıca hastaların hastane kayıtlarındaki tetkiklerinden kan amilaz, lipaz değerleri ve tiroid fonksiyon testleri aynı zaman dilimlerinde değerlendirilerek karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Yapılan tüm ölçüm değerlerinde bevasizumab tedavisi ile ortalama değerlerde bir miktar azalma gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yine yapılan tetkik incelemelerinde sadece 1 hastada tedavinin 6. ayında kan lipaz değerinde yükselme, 3 hastada da tiroid fonksiyon testlerinde bozulma izlenmiş ve anlamlı fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bevasizumab kullanımı, tiroid ve pankreas boyut ve fonksiyonlarında anlamlı değişiklik yapmamıştır. Fakat anlamlı fark olmasa da yaptığımız ölçümlerde tiroid bezi ve pankreas boyutlarında azalma saptadık. Bu nedenle daha geniş populasyon ve daha fazla hasta sayıları ile yapılacak ayrıntılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Bevasizumab, Tiroid bezi, Pankreas

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bevacizumab is a vascular endothelial growth factor receptor used in cancer treatment that inhibits angiogenesis. Due to this effect, it has been shown in some experimental studies that the thyroid and pancreas sizes are reduced. Accordingly, the effects of Bevacizumab treatment on thyroid and pancreatic dimensions and functions were investigated in this study.

METHODS: Thorax and abdominal tomography taken from 50 patients with malignancy for staging and follow-up were evaluated retrospectively and thyroid right and left lobe AP diameters and pancreatic head, trunk and tail AP diameters were measured before treatment and at the 6th month of treatment. In addition, blood amylase, lipase values and thyroid function tests were evaluated from patients' tests on the system and compared in the same time frames.

RESULTS: Although a slight decrease in average values was observed with Bevacizumab treatment in all measurement values, there was no statistically significant difference. Again, in the examination studies, only 1 patient showed an increase in blood lipase value and 3 patients have a deterioration in thyroid function tests in the 6th month of treatment and there was no significant difference.

DISCUSSION AND CONCLUSION: It has been observed that bevacizumab use does not significantly change thyroid and pancreatic size and functions. However, even though there is no significant difference, it is thought that detailed prospective studies with more patient groups may be required due to the decrease in the measurements.

Keywords: Bevacizumab, Thyroid gland, Pancreas.

GİRİŞ

Bir insan monoklonal antikoru olan bevasizumab, ilk olarak 2004 yılında ileri evre kanserli hastalarda sağkalımı artırmak için

onaylanmıştır (1). Bevasizumab, bir kimerik vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörü olarak çalışır ve VEGF'i bloke ederek kanser hücrelerinin buraya bağlanmasını önler (2). Böylece tümör hücrelerinin büyümesi için

gerekli olan endotelial hücre çoğalmasını ve yeni kan damarı oluşumunu önler. Bu antitümöral etkinin yanısıra, bevasizumab'ın kanama, bağırsak perforasyonu ve tromboembolik olaylar gibi yaşamı tehdit eden ciddi yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir (3). Bu olumsuz etkilerin yanında bevasizumab'ın tiroid yan etkileri hastalarda rapor edilmemiş fakat yapılan hayvan deneylerinde bevasizumab uygulanan ratlarda tiroid ve pankreas volümünde azalma gösterilmiştir (4). Bu doğrultuda çalışmamızda, onkolojik tedavilerinde bevasizumab kullanan hastalarda tiroid bezi ve pankreas boyutlarında değişim olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca bu hastalarda tiroid fonksiyon testleri ve amilaz, lipaz değerlerindeki değişimler de incelenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Çalışmaya 2017-2019 yılları arasında farklı maligniteler nedeni ile tedavisinde bevasizumab kullanılmış 50 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların evreleme ve takip amacı ile çekilmiş toraks ve abdomen tomografileri alanında deneyimli tek radyoloji uzmanı tarafından retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki tiroid sağ ve sol lob antero-posterior (AP) çapları ve pankreas baş, gövde ve kuyruk kesiminde AP çapları ölçülmüştür. Tiroid ve pankreas malignitesi veya enflamatuvar hastalığı olanlar dışlanmıştır. Ayrıca hastaların hastane kayıtlarındaki mevcut kan amilaz, lipaz değerleri ve tiroid fonksiyon testleri aynı zaman dilimlerinde incelenerek karşılaştırılmıştır.

Görüntüleme

Toraks ve abdomen tomografileri supin pozisyonunda 64 sıralı multi-detektör tarayıcı (GE Medical System, Milwaukee, USA) ile çekim yapılmıştır. Toraks tomografileri tam inspiryumda, akciğer apekslerinden adrenal bezler görüntülene kadar aksiyel planda çekilmiştir. Abdomen tomografileri ise supin pozisyonunda, IV ve oral kontrast madde verilerek, diyafram üzerinden iliak kanat üst kenarına kadar olan bölge aksiyel planda çekilmiştir. Görüntüleme parametreleri; kesit kalınlığı 5 mm, kolimasyon 1,25 mm, voltaj 120 kv, akım 120mAs ve FOV 350 mm olarak ayarlanmıştır.

Olguların bevasizumab tedavisi öncesinde ve tedavinin 6. ayında tomografi kesitleri üzerinden pankreas baş, korpus ve kuyruk AP çapları ve tiroid bezi sağ ve sol lobları AP çapları ölçülerek kayıt edildi. Ölçümler yapılırken ilgili uzunlukların en fazla olduğu kesit seçildi.

İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik özellikleri deskriptif analiz ile belirlendi. Tiroid ve pankreas çap değerleri SPSS versiyon 17.0 ile bevasizumab öncesi ve tedavinin 6. ayı olacak şekilde iki grup arasında ayrı ayrı bağımsız örneklem t-test ile analiz edildi. $p \leq 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hastaların 22'si (%44) erkek, 28'i (%56) kadın ve yaş ortalamaları 56 yıl (25-75 yıl) idi. Hastaların bevasizumab tedavisinin 6. ayındaki tiroid sağ ve sol lob ortalama AP çap değerleri, tedavi öncesi değerlere göre bir miktar azalmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Yine pankreas baş, gövde ve kuyruk AP çap ölçümlerinde iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bu üç değerde de tiroid ölçümlerinde olduğu gibi bevasizumab altında bir miktar azalma izlendi. Ortalama değerler ve p değerleri tablo 1'de verilmiştir.

Cinsiyete göre ölçüm değerlerinin yeniden analiz edilmesinde de benzer şekilde hem kadın hem de erkek cinsinde, tiroid ve pankreas ölçümlerinde Bevacizumab kullanan grupta küçülme olmakla birlikte anlamlı istatistiksel fark elde edilemedi. Bu ölçümlere ait veriler tablo 2'de verilmiştir.

Tiroid fonksiyon testleri ve pankreas enzimlerinin değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sadece 1 hastada tedavinin 6. ayında kan lipaz değerinde yükselme gözlemlendi. 3 hastada da bevasizumab ile tiroid fonksiyon testlerinde bozulma saptandı. Bu 3 hastanın hepsinde TSH değeri yüksekliği, T4 değeri düşüklüğü, 2'sinde de T3 değeri düşüklüğü tespit edildi.

Tablo 1: Bevacizumab öncesi ve 6. ayındaki ortalama değerler ve p değerleri

BEVA	N	Mean	Std. Deviation	p değeri
Tiroid Sağ Lob AP çap	50	24,3000	4,39039	,978
Beva öncesi	50	22,9200	4,41630	
Beva sonrası	50	22,3600	5,31367	,859
Tiroid Sol Lob AP çap	50	21,1400	5,27996	
Beva öncesi	50	27,1600	4,90464	,911
Beva sonrası	50	25,6400	4,91046	
Pankreas Baş AP çap	50	18,6600	5,23181	,815
Beva öncesi	50	16,9400	4,83782	
Beva sonrası	50	14,5200	4,06699	,849
Pankreas Gövde AP çap	50	13,4400	4,20476	
Beva öncesi	50			
Beva sonrası	50			

Tablo 2: Cinsiyete göre Bevacizumab öncesi ve 6. ayındaki ortalama değerler ve p değerleri.

BEVA	Mean (Kadın)	p değeri	Mean (Erkek)	p değeri
Tiroid Sağ Lob AP çap	23,0357	,683	25,9091	,944
Beva öncesi	21,3929		24,8636	
Beva sonrası	21,3929	,854	23,5909	,958
Tiroid Sol Lob AP çap	20,1071		22,4545	
Beva öncesi	25,8929	,908	28,7727	,838
Beva sonrası	23,8929		27,8636	
Pankreas Baş AP çap	18,5000	,449	18,8636	,453
Beva öncesi	16,4643		17,5455	
Beva sonrası	13,7143	,980	15,5455	,619
Pankreas Gövde AP çap	12,7143		14,3636	
Beva öncesi				
Beva sonrası				

TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil hasta grubunda bevasizumab kullanımı sonrasında tiroid bezi

ve pankreas boyutlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda pankreas, tiroid bezi ve kaslar gibi çeşitli organlarda tirozin kinaz inhibitörleri sorafenib ve sunitimib kullanımı sonrasında volüm ve fonksiyon kayıpları gösterilmiştir (5-7). Yapılan bu çalışmalarda normal dokularda, ilaç kullanımına bağlı mikro vaskülarizasyon bozulması sonucunda atrofi olduğu düşünülmüştür. Mikro vaskülarizasyonun bozulmasında ise VEGF inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır. Pankreasta meydana gelen atrofi klinik olarak pankreatik kanalda meydana gelen tıkanıklık sonucu prestenotik segmentin progresif olarak atrofiye gitmesine sebep olmaktadır. Böylece kanal içerisinde oluşan yüksek basınç çevredeki asiner hücrelerin kanlanması bozmakta ve atrofiye sebep olmaktadır (8-10). Çalışmamızda bir VEGF inhibitörü olan bevasizumab'ın da aynı etkileri yapıp yapmadığı araştırılmış ve gerek tiroid gerekse pankreas boyut ölçümlerinde tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Ayrıca diyabet ve obesitenin pankreas volümünde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (11,12). Diğer taraftan tiroidite ve tedavisinde kullanılan levotiroksine sekonder atrofi sebebiyle tiroid volümlerinde gerileme literatürde çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13,14). Bu sebeplerden dolayı oluşabilecek atrofının yalancı pozitiflik oluşturmaması için çalışmamızdaki pankreatit geçiren, pankreas kitlesi olan, diyabeti olan, aşırı obez ya da tiroiditi olan ve tiroid hormon terapisi gören hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Smith ve ark.'larının 16 rat üzerinde yaptığı çalışmada ratlara intratiroidal ve sistemik bevasizumab uygulanmış, intratiroidal uygulamada herhangi bir fark saptanamazken sistemik kullanımında tiroid ve pankreas volümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptanmıştır (4). Fakat türler arasında pankreas anatomisinin farklılık gösterdiği ve verilerin insanlara genellenemeyeceği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (8,19). Biz de çalışmamızda bu verileri destekler nitelikte sonuçlar elde ettik ve bevasizumab kullanımı ile tiroid ve pankreas boyutlarında bir miktar azalma olmasına rağmen anlamlı istatistiksel fark saptayamadık.

Yaptığımız çalışmada volüm ölçümü değil iki boyutlu ölçüm yaparak değerlendirme

yapmamız ve çalışmanın retrospektif olması dolayısı ile hastaların tedavi öncesi ve sonrasında glandlardaki kanlanmanın değerlendirilememesi çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleridir. İleride hastaların bevacizumab kullanım öncesi ve sonrasında kanlanmanın doppler ultrasonografi ile değerlendirildiği, glandların volümetrik ölçümlerinin tomografi ile yapılacağı ve elastografi ile glandlardaki fibrozisin değerlendirileceği prospektif bir çalışmanın daha aydınlatıcı olacağı görüşündeyiz.

Bu kısıtlayıcı faktörlerin dışında, diğer taraftan biz çalışmamızda hastaları rutin kontrolleri sırasında tiroid fonksiyon testleri ve pankreatik enzim testleri bulunan hastalar arasından seçtik. Yapılan eski çalışmalarda sorafenib kullanımı sırasında kan lipaz değerindeki yükselmeden bahsedilmektedir (15,16,17). Fakat biz çalışmamızda sadece 1 hastada kan lipaz değerinin yükseldiği ve 3 hastada da kan tiroid fonksiyon testlerinde değişiklik olduğunu tespit ettik. Bu değerler ise anlamlı istatistiksel fark oluşturmadı.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada bevacizumab kullanımının gerek tiroid gerekse pankreas boyut ve fonksiyonlarında anlamlı değişiklik yapmadığı gözlenmiştir. Fakat anlamlı fark olmasa da yapılan ölçümlerde düşüklük saptanması nedeni ile daha fazla hasta sayısı ile yapılacak ayrıntılı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

REFERANSLAR

1. Genentech Inc. Avastin (package insert). San Francisco, CA: Genentech Inc, 2009.
2. Brandes A.A, Bartolotti M, Tosoni A, Poggi R, Franceschi E. Practical Management of Bevacizumab-Related Toxicities in Glioblastoma. *Oncologist*. 2015 Feb; 20(2): 166–175.
3. Qureshi S, Elliott R.B, Herrington J.D. Concurrent gastrointestinal perforation and pulmonary embolism due to bevacizumab in an adult undergoing treatment for stage IV colon cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2017 Dec;23(8): 625-628.
4. Smith A, Thimmappa J.D, Vanison C, Shires C.B, Sebelik M. The effect of intrathyroidal versus intraperitoneal bevacizumab on thyroid volume and vasculature flow in a rat model. *Gland Surg*. 2019 Jun;8(3): 212-217.
5. Makita N, Miyakawa M, Fujita T, Iiri T. Sunitinib induces hypothyroidism with a markedly reduced vascularity. *Thyroid*. 2010 Mar;20(3): 323-6.
6. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2010;28: 1054-60.
7. van Doorn L, Eskens FA, Visser TJ, van der Lugt A, Mathijssen RH, Peeters RP. Sorafenib induced thyroiditis in two patients with hepatocellular carcinoma. *Thyroid* 2011;21: 197-202.
8. Hescot S, Vignaux O, Goldwasser F. Pancreatic atrophy: a new late toxic effect of sorafenib. *N Engl J Med* 2013;369: 1475-6.
9. Algul H, Treiber M, Lesina M, Schmid RM. Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas: potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4: 454-62.
10. Suda K, Matsumoto Y, Fujii H, Miura K, Nobukawa B. Clinicopathologic differentiation of atrophy of the pancreatic body and tail aplasia. *Int J Pancreatol* 1998;24: 227-35.
11. Karanjia ND, Widdison AL, Leung F, Alvarez C, Lutrin FJ, Reber HA. Compartment syndrome in experimental chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct. *Br J Surg* 1994;81: 259-64.
12. Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, Monchamp T, Allen-Auerbach M, Rizza RA, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat* 2007;20: 933-42.
13. Migdalis IN, Voudouris G, Kalogeropoulou K, Iliopoulou V, Koutoulidis K, Samartzis M. Size of the pancreas in non-insulin-dependent diabetic patients. *J Med* 1991;22: 179-86.
14. Svensson J, Ericsson UB, Nilsson P, et al. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 May;91(5):1729-34. Epub 2006 Feb 28.
15. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, et al. Effect of L-Thyroxine Administration on Antithyroid Antibody Levels, Lipid Profile, and Thyroid Volume in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 1996 Jun;6(3):183-8.
16. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356: 125-34.
17. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: an overview of toxicity and dosing strategies. *Oncol* 2008;13: 1084-96.
18. Hyodo I, Adachi M, Tsukamoto T, Murai M, Naito S, Akaza H. Serum pancreatic enzyme elevation under treatment with sorafenib. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012;39: 1651-6.
19. Phillip V, Zahel T, Bärthel K, et al. Influence of Sorafenib and Bevacizumab on pancreatic volume - A monocentric CT based analysis. *Pancreatol*. 2016 Jul-Aug;16(4):621-4.



Changes in Ovarian Cancer Prognosis, Ten Years Single Center Experience

Over Kanseri Prognozunda Değişiklikler, On Yıllık Tek Merkez Deneyimi

İrem Bilgetekin¹, Ece Esin¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Umut Demirci², Berna Öksüzöğlu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

²Üsküdar Üniversitesi, Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 29.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 13.07.2020 Doi:

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Over kanseri kadınlarda görülen beşinci en sık kanser olmakla birlikte jinekolojik kanserlere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Çalışmamızda merkezimizde over kanseri nedeniyle tedavi verilen hastaların nüks durumunun, sağkalım sonuçlarının ve tedaviye bağlı gözlenen yan etkilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda Ocak 2010 – Ocak 2020 yılları arasında Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğinde tanı ve tedavi amacıyla takibi yapılmış over kanserli 160 olgunun tıbbi kayıtları sistem notları ve dosyalarından retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza over kanseri tanısı almış 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Olgular yaş ortalamasına, over kanseri histopatolojik tiplerine, tanı anındaki evreye, aldıkları kemoterapiye bağlı görülen yan etkilerine, progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (GS) sürelerine göre ayrıntılı olarak incelenmiştir. Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında Kaplan–Meier analizi kullanıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 160 hastanın ortalanca yaşı 61 ± 11 idi. Histopatolojik alt gruplara göre en sık (%80,6) seröz epitelyal over kanseri saptandı. Tanı esnasındaki evre dağılımı incelendiğinde olguların en çok Evre III'de tanı aldığı görüldü. Kemoterapiye bağlı en sık görülen yan etki alopesi (%100) olurken; alopesi dışında yan etki görülme insidansı %51,2 olarak bulundu. Olguların %48,8'inde nüks saptanırken; medyan progresyonsuz sağkalım 19,1 ay; tüm grupta ise genel sağkalım 89,9 ay olarak hesaplandı. Doz azaltımı yapılan olgularda ise genel sağkalım anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamız olguların yaş ortalaması, hastalığın tanındaki evresi, kemoterapi yan etkileri, sağkalım oranları açısından diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Doz azaltımının genel sağkalım üzerine olan negatif etkisi ise çoğu çalışma ile benzerlik göstermekle birlikte bu konuda yapılacak yeni araştırmaların gerekliliği göze çarpmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Over kanseri, Yan etki

ABSTRACT

INTRODUCTION: Ovarian cancer is the fifth most common cancer in women and ranks first among the causes of death due to gynecological cancers. In our study, we aimed to evaluate the recurrence status, survival outcomes and treatment-related side effects of patients treated for ovarian cancer retrospectively.

METHODS: The study is performed at Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital. In this study, 160 patients with ovarian cancer who were followed up for diagnosis and treatment between January 2010 and January 2020 were analyzed retrospectively. The cases were analyzed according to the average age, histopathological types of the ovarian cancer, the stage at the time of diagnosis, the side effects associated with the chemotherapy, the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) rates. Log-Rank test was used to determine survival times.

RESULTS: The median age of patients included in the study is 61 ± 11 (50-72). Serous epithelial ovarian cancer was the most common (80.6%) according to histopathological subgroups. When the stage distribution at the time of diagnosis was examined, it was seen that the cases were mostly diagnosed in Stage III. While the most common side effect associated with chemotherapy was alopecia (100%), the incidence of side effects other than alopecia was 51.2%. Recurrence was detected in 48.8% of the cases, and median progression-free survival was 19.1 months, and overall survival was 89.9 months in the whole group. Overall survival was significantly low in cases with dose reduction ($p < 0.05$).



DISCUSSION AND CONCLUSION: The present study shows similarity with other studies in terms of mean age, stage of diagnosis, chemotherapy side effects, survival rates. The negative effect of dose reduction on overall survival is similar to most studies, but the necessity of new research on this subject is noticeable.

Keywords: Chemotherapy, Ovarian Cancer, Side Effects

GİRİŞ

Jinekolojik maligniteler arasında over kanseri en sık görülen ikinci kanser tipi olmakla birlikte mortalitede ilk sırada yer almaktadır. Over malignitelerinin %95'inden fazlasını ise epitelyal over kanseri (EOK) oluşturmaktadır (1). Over kanserinin kliniği akut veya subakut olarak seyretmektedir. Akut olgular plevral efüzyon, ileus ve venöz tromboembolizm gibi durumlarla ortaya çıkmaktadır. Subakut vakalarda karında şişkinlik, adneksiyal kitle, pelvik veya karın ağrısı ve gastrointestinal semptomlar gibi spesifik olmayan bulgular görülebilmektedir (2).

Over kanserleri sıklıkla geç tanı almakta ve çoğu kez hastalık Evre III veya IV'e ilerleyene kadar fark edilememektedir. Geç tanı hastalığın sağkalım oranını en çok etkileyen faktör olarak gösterilmektedir. Güncel veriler, over kanserinde 5 yıllık sağkalım oranlarının %47-48 aralığında olduğunu bildirmektedir (3). gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (5). Over kanserleri patolojik ve cerrahi bulgular esas alınarak FIGO evrelemesine göre sınıflandırılır (6). Erken evre over kanserlerinde radikal cerrahi tercih edilirken; ileri evre kanserlerde sitoredüktif cerrahi uygulanmaktadır. Sitoredüktif cerrahide cerrahi sonrası kalan tümör nodülleri optimal ya da optimal olmayan cerrahiye tanımlar (7). Over kanserleri kemoterapiye oldukça duyarlı olup, tedavide kemoterapinin yeri önemlidir. Over kanserinde temel tedavi Karboplatin-Paklitaksel kemoterapisidir (4, 8, 9). Kemoterapinin etkinliğinin yanı sıra hastalar da gözlenen tedavi ilişkili yan etkiler de olabilmektedir. Uygulanan ajana bağlı bulantı, kusma, artralji, myalji, mukozit myelosüpresyon, febril nötropeni, sıvı retansiyonu, tırnak değişiklikleri, hipersensitivite reaksiyonu, periferik nöropati, renal toksisite, işitme bozukluğu, pulmoner ve kardiyotoksikite gibi yan etkiler görülebilmektedir (10). Çalışmamızda merkezimizde takip ettiğimiz over kanserli hastalarda uygulanan tedaviler, tedaviler ile ilişkili sağkalım sonuçları ve yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara A.Y. Onkoloji hastanesinde Ocak 2010 ile 2020 yılları arasında tanı almış ve/veya tedavi edilmiş olan over kanseri vakalarının retrospektif olarak incelenmesine dayanmaktadır. Çalışmada izlemde tüm over kanserli hastalarda PFS, GS ve nüks oranlarının tespiti amaçlanmıştır.

Toplam 180 kadın hastanın over kanseri ile tedavi edildiği tespit edilmiştir. Bu vakalardan 7 tanesinin takip, tedavi ve sağkalım verilerine ulaşılamadığından çalışma dışı bırakılmıştır. Epitelyal over kanseri dışı over tümörleri çalışma dışı bırakılmıştır (9 vaka granuloza hücreli tümör, 3 vaka karsinosarkom, 1 vaka yolk sac tümörü). Şekil-1'de vakaların dahil edilme ve dışlama kriterlerine göre özellikleri gösterilmiştir.

Tedavide sitoredüktif cerrahi ve kemoterapinin sağkalım üzerindeki etkisi, çalışmamızın amacıdır. Çalışma protokolü, yerel bilimsel kurul tarafından onaylanmıştır (TÜRK 91-07.04.2020) FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) yönergelerine göre tam veya optimal sitoredüksiyon ile tedavi edilen Evre I-III hastalığı olan, neoadjuvan tedavi sonrası opere edilip adjuvan tedavi alan ve tanı anında metastatik hastalar dahil tüm evre grupları dahil edildi. Tüm EOK hastalarına adjuvan rejimi olarak Karboplatin (eğri altındaki alan-AUC: 5)- Paklitaksel (175 mg/m²) verildi. Bütün adjuvan tedavi şemaları 21 günlük 6 döngüde uygulandı. Sağkalım verileri bu kriterler göz önünde tutularak tabakalandırıldı. Over kanseri histolojisi, tanı yaşı, tanı tarihi, tanı anındaki hastalığın evresi, hastalık derecesi, asit ve/veya lenf nodu tutulumu varlığı, kemoterapi tipi, kemoterapi döngü sayısı, tedaviye yanıt süresi, kemoterapi esnasında yaşanan toksisite bulguları ve derecesi, nüks tarihi verileri, elektronik bilgi sisteminden veya basılı yazılı hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tüm epitelyal over kanseri alt tipleri dahil edildi.

Progresyonsuz sağkalım (PFS): Tanıdan nükse kadar geçen süre (ay) olarak tanımlandı. Genel sağkalım (GS): Tanı tarihinden son görülme tarihine kadar geçen süre olarak (ay) hesaplandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. PFS ve GS'deki faktörleri araştırmak için log-rank testi



Orijinal çalışma

kullanıldı. Güven aralığı çalışma sırasında %95 olarak kabul edildi (≤ 0.05). İstatistiksel analiz için IBM SPSS sürüm 20 (BM Inc; Armonk, NY, ABD) kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 160 vaka incelemeye alındı. Tüm grubun ortanca yaşı 61 ± 11 yıl idi. Hastaların klinik, patolojik ve cerrahi özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Histopatolojik alt gruplara göre seröz EOK en sık (%80.6) idi, daha sonra sırasıyla; endometrioid (%8.2), müsinöz (%10) ve berrak hücre tipleri (%5) gözlemlendi. Tanı sırasındaki evre dağılımı incelendiğinde seröz EOK hastalarına çoğunlukla Evre III ile tanı alırken, endometrioid tip ve müsinöz tip EOK Evre I ve II'de ve berrak hücreli EOK hastalarına çoğunlukla Evre I'de tanı konulduğu görüldü. Neoadjuvan tedavi %16.9 hastaya verilmiş iken tanı anında metastatik hastaların oranı yalnızca %5.6 idi.

Kemoterapi esnasında alopesi tüm vakalarda saptanmış iken; alopesi dışında herhangi bir yan etki görülme insidansı %51.2 olarak saptandı. En sık görülen yan etki halsizlik (%56.2) olarak saptandı. Bu yan etkiyi sırasıyla nötropeni (%48.1), iştahsızlık (%41.9) ve nöropati (%39.4) izlemekteydi. Advers olay nedeniyle kemoterapi doz azaltımı toplam 56 vakada (%38.9) gerçekleşmişti. Advers olaylar

Tablo 1: Vakaların Özellikleri

Toplam sayı: 160		n (%)
Histopatoloji		
	Seröz EOK	131 (81.9)
	Müsinöz EOK	10 (6.3)
	Berrak Hücreli EOK	8 (5.0)
	Endometrioid EOK	11 (6.9)
Hastalık Evresi*		
	Evre IA	8 (5.0)
	Evre IB	3 (1.9)

Tablo 2' de özetlenmiştir.

Ortalama takip süresi 39 ay (aralık: 1-108 ay) idi. Toplam 160 hastadan hepsi en az bir basamak tedavi almıştı. Takip süresi boyunca 78 vakada (%48.8) nüks hastalık saptanmıştı. Bu nüks saptanan vakalardan %64'ünde platin duyarlı nüks gelişmiş idi. Seröz EOK grubunda %52.4 oranında nüks saptanırken bu oran müsinöz kanserde %40.0; endometrioid tip kanser hastalarında %36.3 olarak saptandı. Medyan progresyonsuz sağkalım 19.1 ay (%95 Güven aralığı-GA: 18.1-25.7) olarak hesaplandı (Şekil 2). Kemoterapi yan etkisi nedeniyle doz redüksiyonu yapılan vakalar ile tam doz tedavi alan vakalar arasında progresyonsuz sağkalım açısından anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde seröz ve seröz dışı histopatolojiler progresyonsuz sağkalım açısından kıyaslandığında arada anlamlı fark saptanmadı. Toplam 39 vakada (%24.4) kansere bağlı mortalite gerçekleşmişti. Tüm grupta genel sağkalım 89.9 ay (%95 GA: 66.1-113.7) olarak saptandı. (Şekil 3). Endometrioid EOK ve berrak hücreli EOK'de medyan sağ kalıma ulaşılammış iken seröz histopatolojik grubunda 76.6 ay (%95 GA: 63.3-90.1) olarak hesaplandı. Yan etki nedeniyle doz azaltımı yapılan vakalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha az saptandı (p: 0.004, Şekil 4)



	Evre IC	23 (14.4)
	Evre IIA	9 (5.6)
	Evre IIB	5 (3.1)
	Evre IIC	19 (11.9)
	Evre IIIA	6 (3.8)
	Evre IIIB	7 (4.4)
	Evre IIIC	67 (41.9)
	Evre IV	10 (6.3)
HIPEC Uygulaması		19 (11.9)
Cerrahi Tipi		
	R0	131(81.9)
	R1	29 (18.1)
Neoadjuvan Tedavi Alan Hasta Grubu		27 (16.9)
HIPEC: Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi * FIGO Evrelendirmesi (International Federation of Gynecology and Obstetrics-Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)		

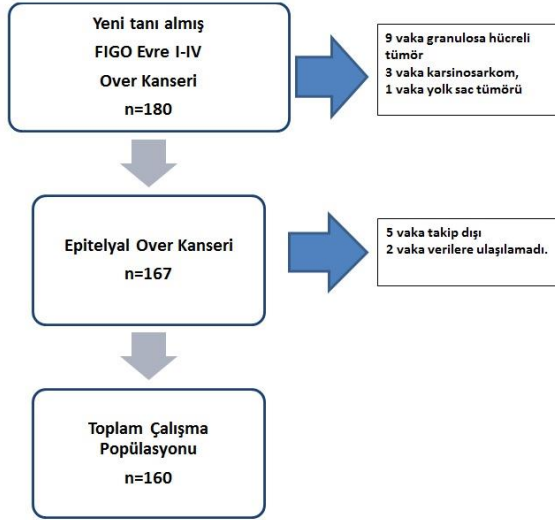
Tablo 2. Advers Olaylar

Toplam sayı: 160	n (%)
Alopesi	160 (100)
Halsizlik	90 (56.2)
Bulantı	75 (46.9)
Kusma	56 (35.0)
İştahsızlık	67 (41.9)
Nötropeni	77 (48.1)
Trombositopeni	68 (42.5)
Nöropati	63 (39.4)
Allerji	25 (15.6)

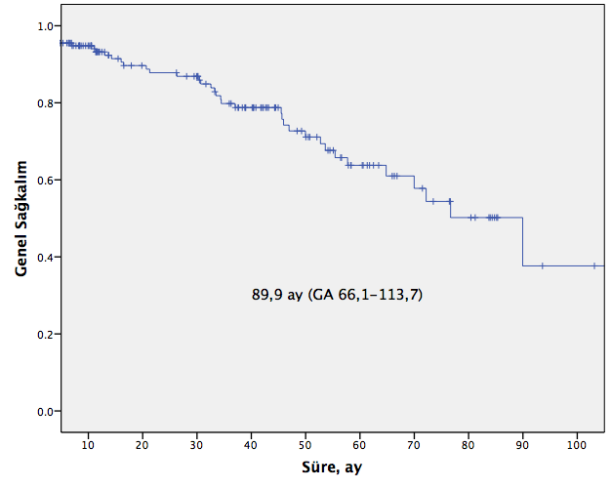


Advers olay nedeniyle doz azaltımı

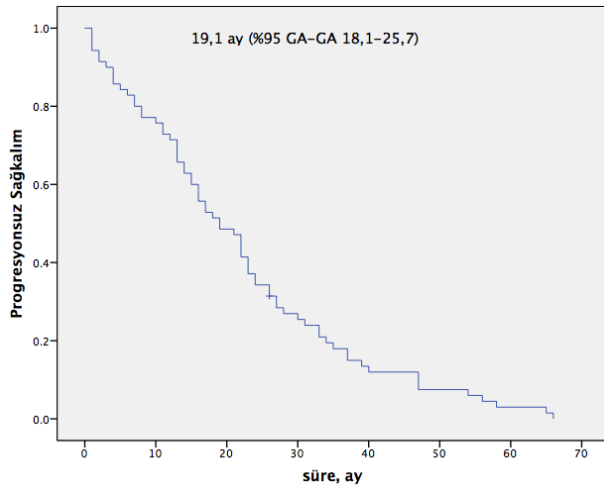
56 (38.9)



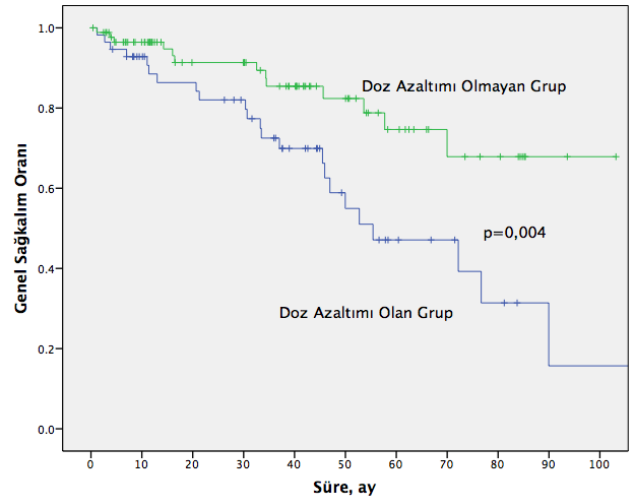
Şekil 1: Veri akış diagramı



Şekil 3: Genel sağkalım



Şekil 2: Progresyonsuz sağkalım



Şekil 4: Kemoterapi doz azaltımı yapılan ve yapılmayan grupların genel sağkalım açısından kıyaslanması



TARTIŞMA

Over kanserleri, meme kanseri gibi daha sık görülen tümörlere göre belirgin şekilde daha düşük insidans oranlarına sahip olsa da spesifik biyobelirteç ve etkili tanı yöntemlerinin eksik oluşu nedeniyle çoğu zaman geç tanı almakta ve metastaz yapana kadar fark edilememektedir. Bu nedenle birçok kansere göre düşük insidansa sahip olmasına rağmen, kansere bağlı ölümler incelendiğinde jinekolojik maligniteler arasında ilk, tüm kanser türleri arasında ise beşinci sıradaki ölüm nedenidir (11).

Meme kanserinde olduğu gibi, östrojen ve hormon tedavisi (tamoksifen, letrozol, anastrozol) EOK'da önemli bir rol oynamaktadır (12, 13). Menopoz sonrası 16,608 olgunun incelendiği bir çalışmada kombine östrojen progesteron tedavisinden sonra EOK insidansında anlamlı şekilde artışın olduğu bildirilmiştir (14). Kuzey Amerika'da elde edilen veriler ise kadınların sıklıkla menopoz sonrasında EOK tanısı aldığını göstermektedir ve olguların yaklaşık %50'si 60 yaş ve üzeri kadınlardan oluşmaktadır. Brezilya merkezli yapılan bir çalışmada EOK tanısı alan olguların ortalama yaşlarının 54.67 ± 13.84 olduğu bildirilmiştir (15). Yaptığımız çalışmada EOK tanısı alan olgularımızın ortalama yaşı 61 ± 11 olarak saptanmış olup bu konuda yapılmış diğer çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir.

Epitelyal over tümörleri tüm over tümörlerinin %75'ini ve over kökenli malignitelerin %90-95'ini oluşturmaktadır (16). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada toplam 23,484 over kanserli olgu 117 farklı histolojik gruba ayrılmış ve incelen tüm olguların %95.3'ünü EOK oluşturmuştur (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise primer over tümörü olan 84 olgu incelenmiş ve olguların %70.4'ünün EOK olduğu bildirilmiştir (17). Over tümörlerinin ilk sebebi olması ve jinekolojik tümörler arasında en yüksek mortalite oranına sahip oluşu nedeniyle EOK çoğu over kanseri araştırmasının odak noktası olduğu gibi bizim çalışmamızın da temelini oluşturmaktadır. Çalışmamızda incelediğimiz 180 olgunun %92.77'sini EOK'lu olgular oluşturmuş, yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarla benzer bir sonuç elde edilmiştir.

Over kanserlerinin araştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunda seröz karsinom en sık saptanan EOK türü olarak bildirilmektedir (18-20). Epitelyal over

tümörlerinin histolojik tiplerine göre incelendiği bir çalışmada 165 EOK'lu olgu arasında 88 olgu ile en sık seröz karsinom görülmüştür. Seröz tipi sırasıyla 40 olgu ile müsinöz, 15 olgu ile endometrioid ve 13 olgu ile berrak hücreli EOK izlemiştir (18). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da seröz tip en sık saptanan EOK histolojik tipi olarak görülmektedir (17, 21). Yaptığımız çalışmada literatür verileriyle uyumlu olarak en sık saptanan histolojik EOK tipi seröz EOK olmuş (%81.9) ve bunu sırasıyla endometrioid (%6.9), müsinöz (%6.3) ve berrak hücreli (%5.0) EOK histolojik tipleri takip etmiştir.

Müsinöz ve berrak hücreli EOK kısmen daha erken evrelerde tanı alsa da özellikle over kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturan seröz tip EOK en sık Evre III'de saptanmaktadır (3). Siyah ve beyaz ırk üzerinde over kanserinin hangi evrede saptandığını araştıran bir çalışmada hem siyah hem de beyaz kadınlarda over kanserinin en sık Evre III'de saptandığı, ikinci sıklıkta Evre I'de saptandığı bildirilmiş, Evre II ve Evre IV ise eşit oranda sonuncu olmuşlardır (22). Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde olgular en sık (%50.1) Evre III'de tanı almış ve bunu sırasıyla Evre I (%21.3), Evre II (20.6) ve Evre IV (%6.3) izlemiştir. Tanı aşamasındaki evre dağılımı incelendiğinde seröz EOK olguları çoğunlukla Evre III'de saptanmış, müsinöz tip EOK Evre I ve II'de ve berrak hücreli EOK olgularına ise en sık Evre I'de tanı konulmuştur.

Over

kanserlerinin sıklıkla geç tanı alması genel sağkalım oranlarında kemoterapinin önemini artırmaktadır. Yapılan bir çalışmada genel sağkalım oranları ile kemoterapi arasında anlamlı ilişkiden bahsedilmektedir (8). Kemoterapi esnasında görülen yan etkiler tedavi rejiminde değişikliklere veya doz azaltımına neden olmaktadır. Literatürde en sık görülen yan etki alopesi olarak belirtilirken, doz azaltımına en sık neden olan yan etki ise nötropeni olarak bildirilmektedir. Doz azaltımı ile sağkalım oranları hakkında farklı sonuçların olduğu çalışmalar mevcuttur (23, 24). Nagel ve ark. yaptıkları çalışmada over kanserinde doz azaltımı ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmiştir (23). Araştırmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde ele aldığımız olguların tamamında alopesi görülmüş olup, %56.2'sinde halsizlik ve



Orijinal çalışma

%48.1'inde nötropeni saptanmıştır. Advers olaylar nedeniyle %38.9 olguda doz azaltımı yapılmıştır. Doz azaltımı ile progresyonsuz sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olup ($p>0.05$) doz azaltımı yapılan olgularda genel sağkalım anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Çalışmamızın retrospektif bir araştırma olması, EOK dışındaki malignitelerin inceleme kapsamına alınmaması, yaş gruplarının ayrı ayrı değerlendirilmemesi ve olguların eşlik eden hastalıklarının sağkalım oranları üzerindeki etkilerine bakılmaması araştırmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak over kanseri çoğu zaman geç saptanması ve mortalitesinin yüksek oluşu ile mortal bir hastalıktır. Bu çalışma ile over kanseri üzerine dikkat çekilmiş ve bu konuda eksikliği göze çarpan durum tanı ve tarama yöntemlerine olan ihtiyaçtır. Yan etkiler nedeniyle doz azaltımının olduğu hastalarda üzerindeki sağkalımın anlamlı şekilde düşük bulunması optimal dozda tedavinin önemini göstermektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

REFERANSLAR

1. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol*. 2005;97:519-23.
2. Desai A, Xu J, Aysola K, et al. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med*. 2014;3:1-8.
3. Chien J, Poole EM. Ovarian Cancer Prevention, Screening, and Early Detection: Report From the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:S20-S22.
4. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:280-304.
5. Mallen A, Soong TR, Townsend MK, Wenham RM, Crum CP, Tworoger SS. Surgical prevention strategies in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;151:166-75.
6. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2016;206:1351-60.

7. Cortez AJ, Tudrej P, Kujawa KA, Lisowska KM. Advances in ovarian cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81:17-38.
8. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2003;21:3194-200.
9. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34-43.
10. Bhugwandass CS, Pijnenborg JM, Pijlman B, Ezendam NP. Effect of chemotherapy on health-related quality of life among early-stage ovarian cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry. *Curr Oncol*. 2016;23:e556-e62.
11. Tayassoli F. Tumours of the breast and female genital organs. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. 2003:10-80.
12. Cuna S, Hoffmann P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;94:25-32.
13. Imamoglu GI, Eren T, Arzu O, Yıldırım N, Karacın C, Baylan B. Is Tamoxifen Use a Factor Affecting Continence in Breast Cancer Patients? *Cureus*. 2019;11:1-8.
14. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290:1739-48.
15. Paes MF, Daltoé RD, Madeira KP, et al. A retrospective analysis of clinicopathological and prognostic characteristics of ovarian tumors in the State of Espírito Santo, Brazil. *Journal of ovarian research*. 2011;4:14.
16. Zhang X-Y, Zhang P-Y. Recent perspectives of epithelial ovarian carcinoma. *Oncol Lett*. 2016;12:3055-58.
17. Turgut A, Özler A, Sak ME, ve ark. Jinekolojik kanserli olguların retrospektif analizi: 11 yıllık deneyim. *J Clin Exp Invest* www.jceionline.org Vol. 2012;3:209-13.
18. Inai K, Shimizu Y, Kawai K, et al. A Pathology Study of Malignant and Benign Ovarian Tumors Among Atomic-Bomb Survivors—Case Series Report—. *J Radiat Res (Tokyo)*. 2006;47:49-59.
19. Lurie G, Wilkens LR, Thompson PJ, Matsuno RK, Carney ME, Goodman MT. Symptom presentation in invasive ovarian carcinoma by tumor histological type and grade in a multiethnic population: a case analysis. *Gynecol Oncol*. 2010;119:278-84.
20. Loka A, Tsukuma H, Ajiki W, Oshima A. Ovarian cancer incidence and survival by histologic type in Osaka, Japan. *Cancer Sci*. 2003;94:292-96.
21. Müderris İİ, Ünal A, Karahacıoğlu E, Çetin M, Altınbaş M. Combination chemotherapies in advanced ovarian cancer.
22. Kim S, Dolecek TA, Davis FG. Racial differences in stage at diagnosis and survival from epithelial ovarian cancer: a fundamental cause of disease approach. *Soc Sci Med*. 2010;71:274-81.
23. Nagel C, Backes FJ, Hade E, et al. Effect of chemotherapy delays and dose reductions on progression free and overall survival in the treatment of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124:221-24.
24. Christian J, Thomas H. Ovarian cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2001;27:99-109.

The Relationship between AB0 Blood Group and Malignant Soft - Tissue Sarcomas

AB0 Kan Grubu ve Malign Yumuşak Doku Sarkomları Arasındaki İlişki

Aliakber Yapar, Fevzi Coşkun Sökmen

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:27.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi:25.04.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.62347s

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı malign yumuşak doku sarkomları ile AB0 grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2010-2018 yılları arasında malign yumuşak doku sarkomu nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 206 hastanın (vaka grubu) kan grupları, tümör tipleri, yaş ve cinsiyet bilgileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastanemiz kan merkezine başvuran, vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 249 (%54,7) sağlıklı gönüllü kişinin kan grupları kontrol grubunu oluşturmuştur.

BULGULAR: Vaka grubunun yaş ortalaması $49,5 \pm 17,3$; kontrol grubunun ise $49,5 \pm 19,9$ yıldır. Vaka grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %42,7 A kan grubu, %30,1 0 kan grubu, %19,9 B kan grubu ve %7,3 AB kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Kontrol grubunda da AB0 kan grubu dağılımının benzer bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Buna göre A kan grubu %44,2, 0 kan grubu %28,5, B kan grubu %19,3 ve AB kan grubu %8 olarak gözlenmiştir. Vaka ve kontrol grubunun AB0 kan grubu dağılımlarının istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edilmiştir. Vaka grubunda %89,8 hastanın Rh (+), kontrol grubunda ise %86,7 hastanın Rh(+) olduğu gözlenmiştir ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak bu çalışmada malign yumuşak doku sarkomları ile AB0 ve Rh grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. AB0 kan gruplarının, malign yumuşak doku sarkomlarının ayırıcı tanısında yol gösterici olup olmadığını anlayabilmek için özellikle tümör alt gruplarındaki hasta sayıları da göz önünde bulundurularak daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: AB0 kan grupları, Yumuşak doku sarkomları, Rh kan grupları

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to evaluate the relationship between malignant soft-tissue sarcomas and AB0 blood groups.

METHODS: The blood groups, tumor types, age and gender information of 206 patients (case group) operated for malignant soft-tissue sarcoma between 2010-2018 were evaluated retrospectively. The control group consisted of 249 (54.7%) healthy volunteers who were similar in age and gender to the case group that applied to blood center of our hospital.

RESULTS: The average age of the case group was 49.5 ± 17.3 ; the control group is 49.5 ± 19.9 years. When the distribution of AB0 blood group characteristics in the case group was analyzed, patients with 42.7% A blood group, 30.1% 0 blood group, 19.9% B blood group and 7.3% AB blood group were observed. It was found that the distribution of AB0 blood group showed a similar distribution in the control group as well. Accordingly, A blood group 44.2%, 0 blood group 28.5%, B blood group 19.3% and AB blood group 8%. The AB0 blood group distributions of the case and control groups were found to be statistically similar. In the case group, 89.8% of the patients were Rh (+) and in the control group, 86.7% of the patients were Rh (+), and there was no statistically significant difference between the groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In conclusion, in this study, no significant relationship was found between malignant soft tissue sarcomas and AB0 and Rh groups. In order to understand whether AB0 blood groups guide the differential diagnosis of malignant soft tissue sarcomas, larger sample studies are needed, especially considering the number of patients in tumor subgroups.

Keywords: AB0 blood groups, Soft-tissue sarcomas, Rh blood groups

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları; kemik, kas ve yağ doku gibi çeşitli bağ dokusu kaynaklı bölgelerden köken alan nadir tümörlerdir. Sıklıkla ekstremiteler, pelvis, gövde, mediasten,

retroperiton, baş ve boyun yerleşim gösterirler (1). Hastalar en sık ağrısız yumuşak doku şişliği şikâyetiyle başvururlar. Subkutan ve derin yerleşim gösterebilirler. Derin yerleşim gösteren tümör, çevre nörovasküler yapı ve organlardan uzak olması durumunda geç belirti verebilir. Fizik muayenede kitlenin oluştuğu alandaki cilt ve cilt lezyonları, kas gücü, motor-duyu kayıplar, periferik nabızlar değerlendirilmelidir. Kitle fark edildikten sonra tanı için görüntüleme yöntemlerine ve daha sonra histopatolojik tanıya başvurulur (2).

En sık malign fibrözhistiositom görülür daha sonra sırasıyla; liposarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom, rabdomyosarkom, nöroblastom, sinovyal sarkom, anjiosarkom, ve kaposi sarkomu görülür. Çocukluk çağında en sık rabdomyosarkom ve sinovyal sarkom görülür. En sık akciğere metastaz yaparlar, lenf bezi metastazları nadirdir. Sinovyal sarkom, epitelioid sarkom ve angiosarkomda lenf bezi metastaz oranları daha fazladır (3). Yumuşak doku sarkomları genelde hızlı büyüyen ağrısız kitleyle başvursa da alveolar soft part sarkom gibi nadir görülen bazı türlerinde progresyonu yavaştır, bunun sonucu olarak tanı anında uzak metastaz varlığı saptanabilir (4).

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi tedavinin amacı lokal rekürrensi en aza indirmek ve makul fonksiyonu sürdürmek için kabul edilebilir bir sınır elde etmektir; ekstremiteler kurtarma prosedürleri hastaların yaklaşık % 90'ında gerçekleştirilir. Nörovasküler yapıların tümör tarafından tamamen tutulduğu ve uzuv koruyucu cerrahi uygulanamayan hastalarda amputasyon cerrahisi alternatif olarak düşünülebilir (5,6).

Predispozan faktörler; radyasyona maruz kalma, travma, yanık skarları ve osteomyelit fistül alanlarıdır (7). Yumuşak doku sarkomlarının etyopatogenezinde birçok faktör değerlendirilmiştir. AB0 kan grupları da bunlardan biridir. Bazı çalışmalar AB0 kan grupları ile kanser riski arasındaki ilişkiyi araştırmıştır (8-13). Bu çalışmanın amacı da malign yumuşak doku sarkomları ile AB0 kan grupları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniğine başvuran hastalardan malign yumuşak doku sarkomu (MYDS) tanısı

almış 16-87 yaş arasında 206 hasta dâhil edilmiştir. Çalışma için hastanede eğitim kurulundan izin alınmıştır. Hastane kayıtlarından malign yumuşak doku sarkomu tanısı almış 206 (%45,3) hastanın kan grupları, tümör tipleri, yaş ve cinsiyet bilgilerine retrospektif olarak ulaşılmıştır. MYDS grubu bu çalışmanın vaka grubu olarak tanımlanmıştır. Kontrol grubu olarak ise hastanemiz kan verme merkezine başvuran hasta grup ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olan 249 (%54,7) sağlıklı kişi çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubunun kan grupları, yaş ve cinsiyet bilgilerine kan merkezi kayıtlarından retrospektif olarak ulaşılmıştır. MYDS grubunun yaş ortalaması $49,5 \pm 17,3$, kontrol grubunun ise $49,5 \pm 19,9$ yıldır. Hastane kayıtlarından patoloji raporları incelendiğinde alt gruplaması yapılamayan yumuşak doku sarkomları malign mezenkimal tümör (MMT) olarak raporlanmıştır. Çalışmaya katılan MYDS grubunun tümör tanısına göre dağılımı şekil 1'de sunulmuştur. 63 hasta MMT, 48 hasta liposarkom, 37 hasta sinovyal sarkom, 23 hasta pleomorfik sarkom, 11 hasta fibrosarkom, 9 hasta leiomyosarkom, geriye kalan hastalar ise sırasıyla 6 hasta rabdomyosarkom, 6 hasta malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) ve 3 hasta anjiosarkom tanısı almıştır.

İstatistiksel analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için SPSS 22.0 (Chicago) 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. Yapılan normallik analizleri sonucu yaş değerlerinin gruplar arasında normal dağılım göstermediği saptanmıştır. İki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde ki-kare testleri kullanılmıştır. Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan MYDS ve kontrol grubunun yaş değerleri ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,248$ ve $p=0,319$). MYDS grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %42,7 A kan grubu, %30,1 0 kan grubu, %19,9 B kan grubu ve %7,3 AB kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Kontrol grubunda da AB0 kan grubu dağılımının benzer bir dağılım gösterdiği saptanmıştır. Buna göre A kan grubu %44,2, 0 kan grubu %28,5, B kan grubu %19,3 ve AB kan grubu %8 olarak gözlenmiştir. Vaka ve kontrol grubunun AB0 kan grubu dağılımlarının istatistiksel olarak benzer olduğu tespit edilmiştir ($p=0,968$) (Tablo 1). Ayrıca AB0 kan gruplarının tek vaka kontrol grubunda dağılım özellikleri incelendiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,712$, $p=0,755$, $p=0,867$, $p=0,765$ ve $p=0,391$). MYDS grubunda %89,8 hastanın Rh (+), kontrol grubunda ise %86,7 hastanın Rh (+) olduğu gözlenmiştir ve istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,391$).

Tablo 2’de MYDS grubunda en fazla gözlenen 4 tümör çeşidinin kontrol grubu ile AB0 ve Rh kan grubu özelliklerinin karşılaştırma analizi sonuçları sunulmuştur. MMT grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %44,2 A kan grubu, %28,50 kan grubu, %19,3 B kan grubu, %8 AB ve %87,3 Rh (+) kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Liposarkom grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %36,5 A kan grubu, %34,90 kan grubu, %19 B kan grubu, %9,5 AB ve %91,7 Rh (+) kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Sinovyal sarkom grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde %45,8 A kan grubu, %27,10 kan grubu, %27 B kan grubu, %5,4 AB ve %89,2 Rh (+) kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Pleomorfik sarkom grubunda AB0 kan grubu özellikleri dağılımı incelendiğinde ise %43,5 A kan grubu, %21,7 0 kan grubu, %34,8 B ve %87 Rh (+) kan grubuna sahip hasta gözlenmiştir. Yapılan karşılaştırma analizleri sonucunda MMT, liposarkom, sinovyal sarkom ve pleomorfik sarkom gruplarının kontrol grubu ile benzer AB0 ve Rh kan grubu özellikleri gösterdiği saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 1. Vaka ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Toplam= 455	Vaka n=206	Kontrol n=249	p
Yaş, yıl			0,248*
Ortalama±ss	49,5±17,3	49,5±19,9	
Medyan(min- maks)	50(16-87)	45(16-89)	
Cinsiyet, n(%)			0,319**
Kadın	83(40,3)	89(35,7)	
Erkek	123(59,7)	160(64,3)	
ABO Grubu, n(%)			0,968**
O	62(30,1)	71(28,5)	
A	88(42,7)	110(44,2)	
B	41(19,9)	48(19,3)	
AB	15(7,3)	20(8,0)	
ABO Grubu, n(%)			0,712**
O	62(30,1)	71(28,5)	
Non-O	144(69,9)	178(71,5)	
ABO Grubu, n(%)			0,755**
A	88(42,7)	110(44,2)	
Non-A	118(57,3)	139(55,8)	
ABO Grubu, n(%)			0,867**
B	41(19,9)	48(19,3)	
Non-B	165(80,1)	201(80,7)	
ABO Grubu, n(%)			0,765**
AB	15(7,3)	20(8,0)	
Non-B	191(92,7)	229(92,0)	
Rh Grup, n(%)			0,391**
Rh (-)	21(10,2)	33(13,3)	
Rh (+)	185(89,8)	216(86,7)	

*Mann-Whitney U test

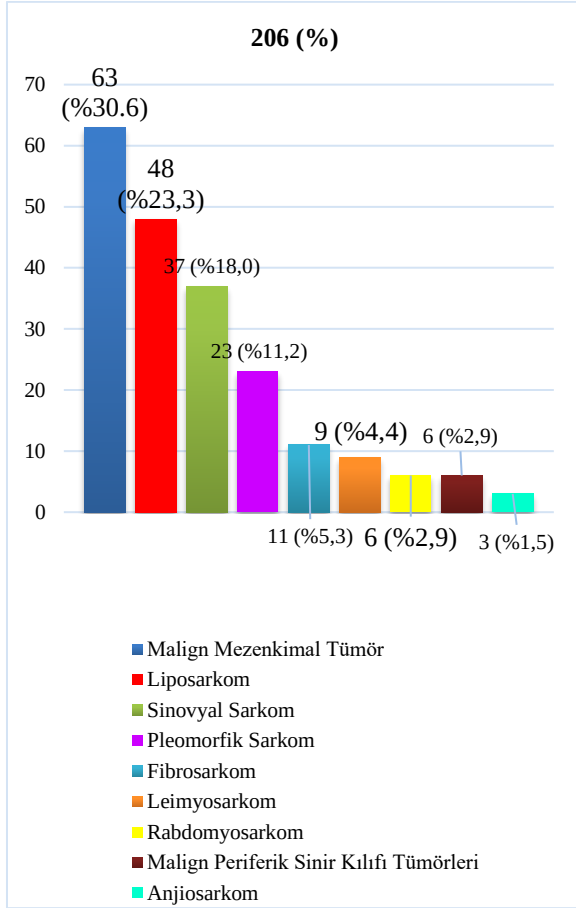
**Chi-Square Test

Tablo 2. Tanılarına göre hasta grupları ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

	Kontrol n=249	MMT n=63	Liposarkom n=48	Sinovyal Sarkom n=37	Pleomorfik Sarkom n=23	MMT vs. Kontrol p	Liposarkom vs. Kontrol p	Sinovyal Sarkom vs. Kontrol p	Pleomorfik Sarkom vs. Kontrol p
Yaş, yıl						0,006*	0,440*	0,001*	0,007*
Ortalama±ss	49,5±19,9	55,2±18,1	48,6±13,3	34,2±12,9	56,1±13,5				
Medyan(min- maks)	45(16-89)	57(16-84)	46,5(20-80)	32(16-66)	55(25-85)				
Cinsiyet, n(%)						0,112**	0,666**	0,484**	0,261**
Kadın	89(35,7)	30(47,6)	15(31,2)	16(43,2)	5(21,7)				
Erkek	160(64,3)	33(52,4)	33(68,8)	21(56,8)	18(78,3)				
ABO Grubu, n(%)						0,677**	0,996**	0,669**	0,199**
O	71(28,5)	22(34,9)	13(27,1)	11(29,7)	5(21,7)				
A	110(44,2)	23(36,5)	22(45,8)	14(37,8)	10(43,5)				
B	48(19,3)	12(19,0)	9(18,8)	10(27,0)	8(34,8)				
AB	20(8,0)	6(9,5)	4(8,3)	2(5,4)	0				
ABO Grubu, n(%)						0,401**	0,840**	1,000**	0,630**
O	71(28,5)	22(34,9)	13(27,1)	11(29,7)	5(21,7)				
Non-O	178(71,5)	41(65,1)	35(72,9)	26(70,3)	18(78,3)				
ABO Grubu, n(%)						0,339**	0,958**	0,484**	1,000**
A	110(44,2)	23(36,5)	22(45,8)	14(37,8)	10(43,5)				
Non-A	139(55,8)	40(63,5)	26(54,2)	23(62,2)	13(56,5)				
ABO Grubu, n(%)						1,000**	0,932**	0,382**	0,103**
B	48(19,3)	12(19,0)	9(18,8)	10(27,0)	8(34,8)				
Non-B	201(80,7)	51(81,0)	39(81,3)	27(73,0)	15(65,2)				
ABO Grubu, n(%)						0,898**	1,000**	0,750**	0,392**
AB	20(8,0)	6(9,5)	4(8,3)	2(5,4)	0				
Non-B	229(92,0)	57(90,5)	44(91,7)	35(94,6)	23(100,0)				
Rh Grup, n(%)						1,000**	0,480**	0,799**	1,000**
Rh (-)	33(13,3)	8(12,7)	4(8,3)	4(10,8)	3(13,0)				
Rh (+)	216(86,7)	55(87,3)	44(91,7)	33(89,2)	20(87,0)				

*Mann-Whitney U test

**Chi-Square Test



Şekil 1. Malign Yumuşak doku sarkomlarının histopatolojik tanısına göre dağılımı

TARTIŞMA

AB0 antijenleri, ürothelium, gastrointestinal, mukoza ve akciğer dâhil olmak üzere epitel hücreleri gibi eritrositler dışındaki birçok hücrenin yüzeyinde eksprese edilir. Kan grubu antijenleri olarak hücre yüzeyi yapılarındaki değişiklikler, hücreler veya hücreler ile hücre dışı matris arasındaki etkileşimlerde değişikliklere yol açabilir. Bu değişikliklerin tümör gelişimi için önemli olduğu düşünülmektedir (14). AB0 ve Rh grubunun malign süreçlerle ilişkisi ile ilgili literatürde fikir birliği yoktur ve tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada AB0 ve Rh grubu ve malign yumuşak doku sarkomları arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve hem genel sarkom grubunda hem de en fazla örneklemli 4 sarkom alt grubunda anlamlı bir ilişki saptamadık.

AB0 kan grubu sisteminin kanser ile ilişkisi net değildir ve anlaşılması güçtür. Kanser ile ilişkisini açıklamaya yönelik birkaç hipotez vardır. A ve B antijenleri bir şekilde kanserlerin daha agresif büyümesine yardımcı

olabilirler. A ve B antijenlerinin varlığının hücresel motiliteyi arttırabildiği ve tümör hücreleri arasındaki etkileşimleri kolaylaştırabildiği gösterilmiştir (15). Ayrıca AB0 antijenlerinin apoptoza katkıda bulunabileceği gözlenmiştir (16).

AB0 grubu ile kanserleri ilişkili bulan birçok çalışma mevcuttur. Örneğin Xie ve ark. 0 kan grubu taşıyıcılarının bazal hücreli karsinom riskinde %4, skuamöz riskinde %14 azalma olduğu bildirilmiştir (17). Ayrıca Pandey ve ark. A ve AB kan gruplarının; safra kesesi kanseri riskinde artış ile korele olduğunu söylediler (18). Benzer şekilde, kardiyak kanser ve özofagus karsinomu olan Çinli hastaların büyük bir grubunda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, kan grubu B sıklığının önemli ölçüde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (19). Yine aynı şekilde Polonyalı araştırmacıların bulgularına göre, A ve AB kan gruplarının taşıyıcılarının laringeal karsinom riski önemli ölçüde artmıştır (20). Kan grubu A sıklığının akciğer kanseri hastalarında karşılık gelen donörlere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (21).

Engin ve ark. Batı Karadeniz bölgesindeki Türk nüfusu üzerinde yapılan bir çalışmada, A kan grubunun pankreas kanserlerinde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu buldular (8). Wolpin BM ve ark. pankreas kanseri gelişme riskinin kan grubu tiplerine göre önemli ölçüde farklı olduğunu belirtmişlerdir. Yaklaşık 107500 sağlık personeli üzerinde yapılan bir çalışmada kan grubu A, AB veya B olanların grup 0'a kıyasla pankreas kanseri geliştirme olasılığı daha yüksektir. En yüksek risk B kan grubu için olmuştur ancak bu çalışmada, katılımcıların beyanı ile kan grubu antijeni belirlenmiştir (22). Amundadottir ve ark. benzer bir çalışmada 0 kan grubuna sahip olanların, grup A veya B'ye göre daha düşük pankreas kanseri riskine sahip olduklarını bulmuştur (23).

Tryggvadottir ve ark. ailesel meme kanseri vakalarının sporadik vakalardan 2 kat daha fazla kan grubu B prevalansına sahip olduğunu ve olguların etkilenmeyen yakınlarında bu kan grubunun sıklığının önemli ölçüde azaldığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte, B allel genotipinin (AB / B) taşıyıcıları, B antijeni olmayan kadınlara (kan grubu O / A) kıyasla, yumurtalık kanseri insidansında istatistiksel olarak anlamlı % 41'lik bir artış olduğunu bulmuşlardır (24). Marinaccio ve ark.

A kan grubu kadınlarda diğerlerine göre endometrial ve yumurtalık kanserinin daha sık ortaya çıktığını tespit etmişlerdir (25). Benzer şekilde, başka bir araştırma, 0 kan grubu ile karşılaştırıldığında, A kan grubunun yumurtalık kanseri olan 1261 İngiliz kadın arasında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (26). Adamian ve ark. endometrial kanserli 548 Ermeni hastada AB kan grubunun anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur (27).

AB0 kan gruplarıyla kanserler arasında ilişki bulmayan çalışmalar diğer çalışmaları hasta sayısının azlığı ve doğru temsili olmaması nedeniyle eleştirmektedir. Khalili ve ark. 2011 yılında kolorektal kanser ile AB0 arasındaki ilişkiyi araştırmış ve anlamlı bir fark olmadığını ifade etmişlerdir (28). Yine aynı şekilde Utkan ve ark. AB0 kan grubu ile malign mezotelyoma riski arasında bir ilişki bulamamıştır (10). Benzer şekilde AB0 kan grubu ile prostat kanseri (29), prostat hiperplazisi (30), mesane kanseri ve tükürük bezi kanseri (31) gelişimi arasında ilişki bulunamamıştır. Nowinska ve ark. 2000 yılında AB0 kan grubu ile laringealkarsinom arasında ilişki olmadığını göstermiştir (32). Bu çalışmada da AB0 kan grubu ile malign yumuşak doku sarkomları arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Ürün ve ark. gastrointestinal stromal tümörü olan hastalarda kan grubu ve Rh grubunu normal popülasyonla karşılaştırmış ve gastrointestinal stromal tümör hastaları için anlamlı bir korelasyon olmadığı sonucuna varmışlardır (33). Oğuz ve ark. Rh faktörü ile akciğer kanseri arasında bir ilişki olmadığını belirtmiştir (9). Bizim çalışmamızda da Rh grubu ile malign yumuşak doku sarkomları arasında bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Bu çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Öncelikle hasta sayısı malign yumuşak doku sarkomu alt gruplarında sınırlı sayıdadır. Yine bazı kan grubunu içeren hastaların sayısı azdır ve AB0 ve Rh gruplarının prognoz ile ilişkisine bakılmamıştır. Ancak literatür incelendiğinde malign yumuşak doku sarkomu ile AB0 ve Rh grupları arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

Sonuç olarak bu çalışmada malign yumuşak doku sarkomları ile AB0 ve Rh grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. AB0 kan gruplarının, malign yumuşak doku sarkomlarının ayırıcı tanısında yol gösterici

olup olmadığını anlayabilmek için özellikle tümör alt gruplarındaki hasta sayıları da göz önünde bulundurularak daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yazarlar arasında hiçbir çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

- 1- Simon MA, Finn HA. Diagnostic strategy for bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg* 1993;75-A:622-31
- 2- Togral G, Güngör BS. "Management of suspected cases of soft tissue sarcoma, bone invasion: 16 Case Study. *Acta Oncol Turc*. 2019;52(1):121-126.
- 3- 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>.
- 4- Ozturk R, Atalay IB, Bulut EK, Yapar A, Ulucakoy C, Güngör BS. Surgical Treatment of Extremity Localized Alveolar Soft Part Sarcoma: At Least 5 Years of Follow-up Results. 2019 Bezmialem Science DOI: 10.14235 /bas.galenos. 2019.3396.
- 5- Ulucakoy C, Yapar A, Ozturk R, Togral G, Güngör BS. Is There Any Prognostic Relationship Between Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors And NF Type 1? *Acta Oncol Turc*. 2020;53(1)
- 6- Atalay IB, Togral G. Unusual localization and aggressive progression of large infantile fibrosarcoma. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2019 Nov;53(6):507-511.
- 7- Weiss SQ, GoldlumJR. Enzinger weiss's: Soft tissue tumors. 5th. Ed. Mosby, 2001
- 8- Engin H, Bilir C, Üstün H, Gökmen A. ABO blood group and risk of pancreatic cancer in a Turkish population in Western Blacksea region. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(1):131-3.
- 9- Oguz A, Unal D, Tasdemir A, Karahan S, Aykas F, Mutlu H, Cihan YB, Kanbay M. Lack of any association between blood groups and lung cancer, independent of histology. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(1):453-6.
- 10- Utkan G, Ürün Y, Cangir AK, Kılıç D, Özdemir NY, Oztuna DG, Bulut E, Arslan ÜY, Koçer M, Kavukçu Ş, İçli F. Clinicopathological features of patients with malignant mesothelioma in a multicenter, case-control study: no role for ABO-Rh blood groups. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(1):249-53.
- 11- Yuzhalin AE, Kutikhin AG. ABO and Rh blood groups in relation to ovarian, endometrial and cervical cancer risk among the population of South-East Siberia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(10):5091-6.
- 12- Akca Z, Mutlu H, Erden A, Büyükelci A, Sezer E, Inal A. The Relationship between ABO Blood Group and Glioblastoma Multiforme. *Medicine Science* 2014;3(4):1639-47 doi: 10.5455/medscience.2014.03.8160

- 13- Wang Z, Liu L, Ji J, Zhang J, Yan M, Zhang J, Liu B, Zhu Z, Yu Y. ABO Blood Group System and Gastric Cancer: A Case-Control Study and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10):13308-21.
- 14- Dall'olio F (1996). Protein glycosylation in cancer biology: An overview. *Clin Mol Pathol*, 49, 126-35.
- 15- Le Pendu J, Marionneau S, Cailleau-Thomas A, et al (2001). ABH and Lewis histo-blood group antigens in cancer. *APMI*, 109, 9-31.
- 16- Melzer D, Perry JR, Hernandez D, et al (2008). A genome-wide association study identifies protein quantitative trait loci (pQTLs). *PLoS Genet*, 4, e1000072.
- 17- Xie J, Qureshi AA, Li Y, Han J (2010). ABO blood group and incidence of skin cancer. *PLoS One*, 5, e11972.
- 18- Pandey M, Gautam A, Shukla VK (1995). ABO and Rh blood groups in patients with cholelithiasis and carcinoma of the gall bladder. *BMJ*, 310, 1639.
- 19- Su M, Lu SM, Tian DP, et al (2001). Relationship between ABO blood groups and carcinoma of esophagus and cardia in Chaoshan inhabitants of China. *World J Gastroenterol*, 7, 657-61.
- 20- Konieczna A, Turowski G (1992). ABO blood groups system in laryngeal cancer patients and after survival of 3 and 5 years. *Mater Med Pol*, 24, 266-7.
- 21- Roots I, Drakoulis N, Ploch M, et al (1988). Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors of lung cancer risk. *Klin Wochenschr*, 66, 87-97.
- 22- Wolpin BM, Chan AT, Hartge P, et al., 2009. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101, 424-31.
- 23- Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, et al (2009). Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nat Genet*, 41, 986-90.
- 24- Tryggvadottir L, Tulinius H, Robertson JM (1988). Familial and sporadic breast cancer cases in Iceland: a comparison related to ABO blood groups and risk of bilateral breast cancer. *Int J Cancer*, 42, 499-501.
- 25- Marinaccio M, Traversa A, Cariogga E, et al (1995). Blood groups of the ABO system and survival rate in gynecologic tumors. *Minerva Ginecol*, 47, 69-76.
- 26- Henderson J, Seagroatt V, Goldacre M (1993). Ovarian cancer and ABO blood groups. *J Epidemiol Community Hlth*, 47, 287-9.
- 27- Adamian RT (2005). Blood-type and rhesus distribution in Armenian women with endometrial carcinoma. *Vopr Onkol*, 51, 575-6.
- 28- Khalili H, Wolpin BM, Huang ES, et al (2011). ABO Blood Group and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 20, 1017-20.
- 29- Wajzman Z, Saroff J, Murphy GP (1977). Blood group distribution in prostatic cancer patients. *J Surg Oncol*, 9, 289-91.
- 30- Beasley WH (1964). The ABO blood groups of carcinoma of the esophagus and of benign prostatic hyperplasia. *J Clin Pathol*, 17, 42-4.
- 31- Pinkston JA, Cole P (1996). ABO blood groups and salivary gland tumors (Alabama, United States). *Cancer Causes Control*, 7, 572-4.
- 32- Nowińska E, Namysłowski G, Scierski W, Kocierz S (2000). ABO blood groups in the patients with laryngeal cancer. *Otolaryngol Pol*, 54, 209-11.
- 33- Ürün Y, Utkan G, Yalçın S, et al., 2012. Lack of any relationship between ABO and Rh blood groups and clinicopathological features in patients with gastrointestinal tumoral tumors: Turkish Oncology Group. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13, 4129-31.

Evaluation Of Suicide Cases Applied To Emergency Service

Acil Servise Başvuran İntihar Girişimi Vakalarının Değerlendirilmesi

Ömer Canpolat¹, İbrahim YILDIRIM², huseyin kafadar³, Mustafa Demir⁴

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Acil Servis. Elazığ Türkiye

²Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Nefroloji AD. Ankara Türkiye.

³Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi Adli Tıp AD. Adıyaman Türkiye.

⁴Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nefroloji AD. Elazığ Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi:28.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi:01.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.63308

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu araştırmanın amacı, acil servise intihar ve intihar girişimi nedeniyle başvuran olguları incelemek ve riskleri belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamızda; acil servise Ocak 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında intihar girişimi nedeni ile başvuran olguların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu olguların verileri; medeni durum, eğitim durumu, yaş, cinsiyet, ekonomik nedenler, sosyal özellikler, aile geçimsizliği, psikiyatrik hastalık tanısı varlığı veya yokluğu, tedavi süreçleri açısından incelendi. Ayrıca olgular intihar girişim yöntemleri ve nedenleri açısından araştırıldı.

BULGULAR: Bu çalışmada ki toplam 246 olgunun %69,5' i kadın %30,5' i erkekti. Hastaların %93,9'u ilaç veya toksik madde alarak intihar girişiminde bulunduğu tespit edildi. Olgulardan %19,5'inin daha önce de intihar girişiminde bulunduğu, %80,5'nin önceden intihar girişiminde bulunmadığı belirlendi. İntihar girişiminde bulunana vakaların %93,9'ine psikiyatri konsültasyonu istendiği, %6,1'ine psikiyatri konsültasyonu istenmediği belirlendi. Psikiyatrik tedavi gören ve daha önceden intihar girişiminde bulunan olgular arasında ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.001$). Önceden intihar girişimi olan hastaların %54,2'sinin psikiyatrik tedavi aldığı, %45,8'sinin ise psikiyatrik tedavi almadığı belirlendi. İntihar girişimlerinin aylara göre dağılımı değerlendirildiğinde %11,0 intihar girişimi ile en sık haziran ayında, mevsimsel olarak da %25,6 intihar girişimi ile en sık sonbahar mevsiminde gerçekleşmiştir. İntihar girişimlerinin %45,9'unun gündüz saatlerinde olduğu belirlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: İntihar girişimi yöntemi açısından en sık kullanılan yöntemin ilaç ve toksik madde belirlenmiş olması nedeniyle bu tür maddelerin evlerde daha güvenli ortamlarda saklanması intihar eğilimi olan kişilerin bu maddelere ulaşmasını zorlaştıracaktır. İntihar girişimi kadınlarda erkeklerden, gençlerde yaşlılardan daha fazla görülmesi nedeniyle intihar eğilimi olan kişilere yönelik önlemlerin artırılması intihar girişimini azaltacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İntihar Risk Faktörleri, İntihar Girişimi, İntihar Epidemiyolojisi, İlaç - Toksik Madde.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study was to evaluate cases with suicide attempts in the emergency department and to determine risk factors for suicides in these patients.

METHODS: The study was performed retrospectively with the data of suicide patients who applied to the emergency department between January-December 2018. These cases' data were evaluated in terms of marital status, education, age, gender, economic reasons, social characteristics, family incompatibility, psychiatric diagnosis and treatment processes. Moreover, suicide methods and etiology were recorded.

RESULTS: In our study, of the 246 cases, 69.5% were female and 30.5% were male. 93.9% of patients attempted suicide by taking a drug or toxic substance. In 19.5% of these patients, there was a suicide attempt previously. 93.9% of the suicide cases were consulted by a psychiatrist. There was a significant relationship between psychiatric treatment and suicide attempts ($p<0.001$). 54.2% of the patients with a suicide attempt previously had received psychiatric treatment. According to the frequency distribution of suicide event, June was the most attempted month (11% of patients) and autumn was the most attempted season (%25 of patients). It was observed that 45.9% of the suicide attempts were in the daytime hours.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The most commonly used method in suicide attempts is drug and toxic substances. Storing such substances in a safer environment will make it difficult for people with suicidal tendencies to access these substances. Suicide attempts are seen more in women than in men and in the young than in the elderly. So, we believe that increased measures for these people with suicidal tendencies will reduce suicide events.

Keywords: Suicide Risk Factors, Suicide Attempt, Epidemiology of Suicide, Drug - Toxic Substance

GİRİŞ

İntihar davranışı insanın ölümüne ilişkin niyet ve isteğini içeren, intihara dair davranış ve düşüncelerin tamamını kapsayan genel bir terimdir. İntihar düşüncesi ise kişinin kendisini öldürmek istemesi fakat eylemin eşlik etmediği durum olarak tanımlanabilir (1).

İntihar; kişisel, ekonomik, depresyon, nörobiyolojik, sosyo-kültürel ve çevresel koşullar gibi çeşitli faktörler arasındaki etkileşimlere bağlı olarak ortaya çıkan çok karmaşık bir durumdur (1,2). Ayrıca, olumsuz ekonomik değişikliklerin son dönemlerde artış gösteren intihar düşüncesi ve davranışlarında etkili olduğu bildirilmiştir (2). Dünya genelinde her yıl yaklaşık bir milyon insan intihar nedeni ile ölmektedir. İntiharların büyük çoğunluğu genel olarak stres, psikiyatrik nedenler ve ağır kronik hastalıklar ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (3). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) verilerine göre dünyada 40 saniyede 1 kişi yılda yaklaşık 800000 kişi intihar sonucu ölmektedir. Bu sonuç 15-29 yaş arasında ise 2. sırada ölüm nedeni olarak yer almaktadır (4). Acil servislerde yapılan çalışmalarda üzerinde durulan konu, özellikle intihar düşüncesi olması, daha önceden intihar girişimleri için kritik risk faktörleri olduğunun gözden kaçırılması olduğunu vurgulamaktadır (5).

Ülkemizde de intihar eden erkeklerin sayısı birçok ülkede olduğu gibi tüm yaş gruplarında kadınlardan daha fazladır. İntihar eden kadınların sayısı sadece yirmi yaşın altında erkeklere yaklaşmaktadır (6).

Yapılan çalışmalarda intihar girişimlerinde özellikle rol oynayan faktörler; madde bağımlılığı ve alkol, depresyon, psikolojik rahatsızlıklar, aile içi olan olumsuz etkileşimler, toplumda dayanışma azlığı, kötü ekonomik nedenler, göç ve beraberinde olan sosyoekonomik etmenler yer almaktadır. İntihar girişimini etkileyen diğer faktörler arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, ekonomik ve eğitim düzeyi gibi sosyo-demografik etmenlerin önemli olduğu bilinmektedir. Ailelerinde intihar davranışı ve psikiyatrik hastalık bulunan bireylerin toplum ortalamalarından daha yüksek oranda intihar girişiminde bulunmaları intihara yatkınlık açısından genetik bir ilişkinin olabileceğini akla getirmektedir. (7).

Kişinin iç veya dış duygusal ve sosyal dengesini korumak ya da yeniden kurmak için farklı davranışlara karşı verdiği fiziksel-ruhsal bilişsel tepkiler önemlidir (8). Kişinin yaşadığı çevrede herhangi bir gruba dâhil olamadığı, toplumla bütünleşemediği veya toplumdan kendini soyutladığı durumlarda *egoistik (bencil) intiharlar* gerçekleşebilir (9). Yaşadığı toplumla bütünleşen, içinde bulunduğu politik, sosyal ya da dini grupta lideri ve/veya grubun amaçları için kendisini feda ederek yapılan intiharlar ise *altruistik (elcil) intihar* olarak karşımıza çıkmaktadır (9). Sosyal ilişkilerdeki farklılaşmaların çok ani bir şekilde meydana gelmesi ve kişinin buna uyum sağlayamaması sonucunda *anomik (kuralsızlık) intiharları* meydana gelebilir. Borsada olan ani iniş ve çıkış değişiklikleri veya kişilerin banka kredi kartı borçları nedeni ile olan intiharlar bu gruba dâhil edilebilir (9). Ailede yaşanan stres ve huzursuzluklar gençlerin ruh sağlığında ciddi bir etkiye sahiptir. Gençler dışarıdan görünüşte bağımsız ve genellikle yetişkin gibi hareket etseler de hemen her zaman ailesine ve onların sağlayacağı tüm desteklere, özellikle de güven duygusuna ihtiyaç duyarlar. Aileler bireyin ihtiyacı olan bu işlevleri yerine getirememesi durumunda bireyin ileri yaşamında yaşayacağı intihar girişimleri ile yakından ilişkili olabilir (10).

İntihar için risk faktörleri arasında psikiyatrik hastalıkların da olduğu bildirilmiştir. Depresyon tanısı özellikle sonucu ölüm olan ciddi intihar girişimlerinin %65'inden sorumlu olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Şizofreni hastalarında intihar girişimleri genelde anlamsız ve amaçsız olduğu görülmüştür (11, 12). Bazen kişinin intihar girişimi demonstratif olmasa da potansiyel bir intihar olarak değerlendirilip ciddiye alınmalıdır. Sosyal ve dinamik faktörler araştırılarak bu eylemin bir yardım çağırısı olabileceği akıldan tutulmalıdır (7).

Gençlerde özellikle 20 yaş altında olan suisid girişiminde bulunma ve suisid gerçekleştirme oranı Türkiye'de Avrupa ülkelerine göre daha düşük olup, suisid girişiminde bulunanların çoğunluğunu 20 yaş altı gençler oluşturmaktadır (13,14).

Suisid girişimlerin 15-19 yaş grubunun çevresel ve aile içi stres etkenlerine karşı tepkinin önemli bir boyutta olduğu görülmektedir. Depresif yakınmalar, özellikle

fiziksel hastalıklar, psikosomatik nedenler, duygusal ilişkiler ve aile içi sorunlar özellikle 20-30 yaş grubunda daha sık görülmektedir (15). İntihar girişim hızında azalma özellikle batı toplumlarında sosyal destek programlarının ciddi bir şekilde uygulanıp yaygınlaşmasıyla sağlanabilmektedir (7).

Koruyucu halk sağlığı bakışı açısından değerlendirildiğinde, intihar girişimlerine ilişkin daha düzenli ve sistematik bilgilere ihtiyaç vardır. İntihar görünüşte her ne kadar bireysel bir olay gibi gözükse de; sosyal koşulların önemli oranda etkili olduğu bir durumdur.

Bu çalışmada acil servise intihar girişimi nedeniyle başvuran olgular incelendiğinden risk gruplarındaki bireylere yönelik toplumsal koruyucu programların geliştirilmesi ve uygulanmasına katkıda bulunacağı görüşündeyiz.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi 21/02/2019 tarih toplantı sayısı 4 karar no 12 etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışma Ocak 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında Elazığ Şehir Hastanesi acil servisine intihar girişimi ile başvuran olguların verileri incelenerek yapıldı. Olgular yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, mesleki durumu, intihar yöntemi, başvuru esnasında uygulanan tedavi yaklaşımı, intihar zamanı değişkenleri açısından incelendi.

İstatistiksel yöntem

İki grup arasındaki farklılıklar sürekli değişkenlerde; Mann-Whitney U Testi, kategorik değişkenlerde ise Ki-kare testi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ 'ten küçük değerler anlamlı kabul edildi. Tüm analizler SPSS yazılımı ile yapıldı (Versiyon 20.0).

Araştırmanın sınırlılıkları

Örneklemin tek bir hastaneye başvuran olgulardan oluşması ve aynı yörede benzer bulgulardan oluştuğu düşünülürse topluma genellenebilmesi için farklı illerden fazla sayıda olgu ile çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Acil servise başvuran olguların görevli hemşire ve doktorlar tarafından olgu ile yapılan görüşme formlardan yararlanılarak hazırlandı. Olgu bilgileri alınırken kişilik özellikleri, eğitimleri, kültürel yapıları, yaşam şekilleri göz önünde

bulundurulduğu, uygun bilgiler alınmaya çalışıldığı belirlendi. Ancak acil servis yoğunluğu personel sayısının yetersizliği nedeniyle görüşmenin kısa süre de yapılmak istenmesi, görüşme için özel bir oda olmaması görüşmenin hasta başı yapılması, olguların olayın stres ve korkusu içinde olması verilen cevapları etkilemiş olabileceği kanaatine varıldı. Bu etmenlerin çalışmanın kısıtlılığı olarak kabul edildi.

Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için, Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kuruluna başvurulmuştur. Etik kurul tarafından gerekli izin (Fırat Üniversitesi 21/02/2019 tarih toplantı sayısı 4 karar no 12) alınmış olan çalışma, Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uygun olarak yürütülmüştür.

Bilgilendirilmiş Onam

Katılımcılara araştırma öncesinde açıklayıcı bilgilendirme yapıldıktan sonra onamları alınmıştır.

BULGULAR

Yapılan taramalar sonucunda kriterlere uygun bulunan 246 intihar girişim vakası çalışmaya dâhil edildi. Olguların %30.5'i erkek kadın idi (Tablo 1). Yaş faktörüne bakıldığında, 15-24 yaş arası %44.3, 25-34 yaş arası %32.1, 35-49 yaş arası %17.9, 50-64 yaş arası % 4.5, 65-85 yaş %1.2 olgu saptanmıştır (Tablo 2). Olguların % 50 'si evli, % 43.5'i bekar ve % 4.5' i dul, % 0,8'si boşanmış, %0,4 kişi nişanlı, %0,8 olgunun durumu bilinmiyor olarak saptanmıştır. Olguların %13,5'inin düzenli bir işte çalıştığı belirlendi. Olguların %93,9'unda intihar girişiminin altında ruhsal nedenler olduğu tespit edildi. Sosyal olarak intihar nedenleri incelendiğinde; %19.1'i aile geçimsizliği, %1,6'sı aile içi şiddet, %0,8'i öğrenim başarısızlığı, %1,2'si çalışma hayatında başarısızlık, %5,3'ü duygusal ilişkinin bozulması, %1,6'sı ekonomik sebepler, %70,3'ü diğer nedenlerden dolayı intihar girişiminde bulundu belirlendi. İntihar yöntemi olarak; %93.9'unda ilaç veya toksik madde kullanma yöntemini tercih ettiği belirlendi (Tablo 3). Olguların %19,5'i daha önceden intihar girişiminde bulunduğu ve bu olguların %93.9'una psikiyatri konsültasyonu istendiği tespit edildi (Tablo 4). Tüm olguların %77.6

olguya psikiyatri konsültasyonu ve tedavi yapıldığı, %22.4'üne tedavi yapılmadığı belirlendi. Eğitim durumuna göre olguların %6,5'inin okur yazar olmadığı, %4,5'inin sadece okuryazar, %44.3'ünün ilköğretim, %26,0 kişinin lise, %11.8'inin üniversite mezunu olduğu, %6.9'unun ise öğrenim durumu hakkında bilgiye ulaşamadığı tespit edildi. Meslek durumuna göre ise olguların %11.8'inin serbest meslek sahibi, %2,4'ünün öğretmen, %4,9'unun öğrenci, %13.8'inin ev hanımı olduğu, %67,1'nin ise mesleki durumu kayıtlı olmadığı belirlendi (Tablo 5). Olgulardan %0,8'inin tedaviyi reddettiği belirlendi. Psikiyatrik tedavi gören ve görmeyenler arasında hastaneye geliş süresi bakımından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.152$). Kadın ve erkek cinsiyeti arasında hastaneye geliş süresi bakımından anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.363$). En çok intihar girişimi haziran ayında olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 1. İntihar girişimi vakalarının sosyodemografik özellikleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	171	30,5
	Erkek	75	69,5
Yaş	15-24	109	44,3
	23-34	79	32,1
	35-44	44	17,9
	45-54	11	4,5
	65-85	3	1,2
Öğrenim Durumu	Okur-Yazar değil	16	6,5
	Okur-Yazar	11	4,5
	İlkokul Mezunu	109	44,3
	Lise Mezunu	64	26
	Üniversite Mezunu	29	11,8
	Bilinmiyor	17	6,9
Toplam		246	100

Tablo 2. İntihar girişimlerinin özellikleri

		Sayı	%
İntihar Girişimi Yöntemleri	İlaç ve toksik madde alımı	231	93,6
	Ası	5	2
	Kesici alet	3	1,3
	Yüksekten atlama	5	2
	Suya atlama	1	0,4
	Araç altına atlama	1	0,4
Önceki İntihar Girişimi Olan	Psikiyatrik tedavi alan	26	54,2
	Psikiyatrik tedavi almayan	22	45,8

Önceki İntihar Girişimi Olmayan	Psikiyatrik tedavi alan	29	14,6
	Psikiyatrik tedavi almayan	169	85,4
İntihar Girişiminde Bulunulan Aylar	Ocak	19	7,7
	Şubat	19	7,7
	Mart	18	7,3
	Nisan	20	8,1
	Mayıs	22	8,9
	Haziran	27	11,0
	Temmuz	17	6,9
	Ağustos	17	6,9
	Eylül	24	9,8
	Ekim	18	7,3
	Kasım	21	8,5
	Aralık	24	9,8

TARTIŞMA

Türkiye'de Tatlıcıoğlu ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 15-24 yaş grubunda intihar oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (3). Eskin ve arkadaşları tarafından yapılan, Ankara'daki tüm acil servisleri kapsayan çalışmada 15-24 yaş grubu kadınlarda intihar girişimi oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (10). Türkiye'de intihar girişiminde bulunanların büyük çoğunluğunda 24 yaş ve altı eğitim öğretim gören gençler oluşturmaktadır (13,14). Bilginer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada intihar girişiminde bulunan genç kadınların diğer yaş gruplarına göre yaklaşık yedi kat fazla olduğu gösterilmiştir (16). Deveci ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaş gruplarına göre dağılımda genç kadınların oranının yüksek olduğu bildirilmiştir (17). Sunulan bu çalışmadaki veriler yaş grupları açısından en yüksek oranın genç kadınlarda olduğu ve bu değerlerin ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla benzerlik gösterdiği tespit edildi.

Akar ve arkadaşları (18) ile Mert ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmalarda intihar girişiminde bulunma sıklığının kadınlarda, intihara bağlı ölüm sıklığının ise erkeklerde daha fazla olduğu belirtilmiştir. Erdem ve arkadaşlarının (20) ve yaptığı çalışmada ilaç ve toksik madde ile suisid girişimi 15-25 yaş arası bekâr genç kadınlarda da daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Deveci ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada intihar girişiminde bulunanların aşırı dozda ilaç alarak intihara teşebbüs ettikleri bildirilmiştir.

Çalışmamızdaki 15-24 yaş grubu ve kadınlarda intihar girişiminin yüksek oluşu ve

ilaçla suikid girişim oranının yüksek olması önceki çalışmalarla uygunluk göstermektedir.

Deveci ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmada intihar girişiminde stres ve evlilik sorunları, Tatlıcıoğlu ve arkadaşlarının (3) yaptıkları çalışmada ise aile içi sorunların intihar girişimini en sık tetikleyici etken olduğu belirtilmiştir. (3).

Çalışmamızdaki veriler bu çalışmalarla uyumlu olup, aile içi etkenler intihar girişiminde tetikleyici etkiye sahip olduğu bulunmuştur.

Tekrarlayan intihar girişimleri için genç yaş ve ona eşlik eden depresyonun önemli bir risk faktörü olabileceği Vaiva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri sürülmüştür (21). Bilginer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise intihar girişimi ya da düşüncesi olan gençlerin büyük bir kısmında psikiyatrik bozukluğun da eşlik ettiği tespit edilmiştir (16). Atay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intihar riskini depresyon, diğer ruhsal hastalıklar ve yaşamda kötü olayların arttırabileceği belirtilmiştir (22).

Çalışmamızda psikiyatrik tedavi alanlarda tekrarlayan intihar girişiminde bulunmak arasında güçlü ilişki olduğu tespit edildi. Bu verilerin Bilginer ve arkadaşlarının (16). yaptığı çalışma ile uygunluk gösterdiği belirlendi.

Şevik ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada intihar girişimlerinin temelinde psikolojik yardım gereksinimi ve yardım çağrısı olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda intihar girişimlerinde bulunan bireylerin psikiyatrik destek alıyor olması gerekli psikolojik yardımın eksikliği gösterdiğinden yukarıda belirtilen çalışma ile uyum göstermektedir.

Öncü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada intihar girişimlerinin özellikle gençlerde ve kadınlarda artmakta olduğu ayrıca daha çok ilaç ve toksik madde alımı ile gerçekleştirildiği belirtilmiştir (6). Large ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada depresyon ve alkol bağımlılığı, ruhsal hastalıklar, aile içi sorunlar, ekonomik sorunlar, sosyoekonomik etmenler intihar girişimleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (23).

Sunulan bu çalışmadaki sonuçların yukarıda zikredilen çalışmalarla uygunluk gösterdiği belirlendi.

Mevsimsel değişikliklerin intihar girişiminde etkili olabileceği belirtilmiştir(7,24), Şevik ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmada en sık yaz aylarında intihar girişimlerinin olduğu, Kafadar ve ark.'nın (24) adolesan çağı tamamlanmış intiharları ile ilgili yaptığı çalışmada ise en sık ilkbahar aylarında görüldüğü belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda olguların öğrenim durumu (Tablo 1) intihar girişiminde bulunan aylar incelendiğinde; İntihar girişimlerinin en fazla yaz aylarından haziran olduğu saptanmıştır. Genellikle sonbahar ve yaz ayları kritik dönemleri oluşturmaktadır. Eğitim ve öğretimde tatil dönemleriyle bağlantı kurulabilir. Haziran ayı eğitim ve öğretim dönemine ait sonuçların öğrenildiği bir tarihe denk gelirken, yine eylül ayı da okulların başladığı, tatil sonrası ilişkilerinin yoğun olduğu bir dönemi işaret etmektedir. Böylece iletişim problemlerinin daha çok belirginleşmiş olabileceği akla gelmektedir. İntihar girişiminin daha çok gençlerde ve öğrencilerde oluşması eğitim ve öğretim dönemi stres etmenleri ile ilgili olabileceğini destekleyen başka bir bulgu olduğunu akla getirmektedir. Ülkemizde zorunlu eğitim yaklaşık 24 yaşına kadar devam ettiği düşünülürse, uzun eğitim dönemi ve eğitim sürecinde yaşanan olumsuz stres etmenlerinin araştırılması bu yaş grubundaki olguların azaltılması için faydalı olacağı görülmektedir.

Ailesi ile birlikte hastaneye getirilen olguların fazla olması bireylerin özellikle evde yalnız olmadığı zamanlarda girişimde bulunduğunu desteklemekte bu durum da intiharla birlikte daha çok kişilerin sorunlarını bu şekilde anlatma ve yardım arama düşüncesi içinde olduğunu düşündürmektedir (7).

Çalışmamızda intihar girişimlerinin %45,9'unun gündüz saatlerinde olduğu gözlenmiştir. İntihar girişimlerinin daha çok gündüz ve akşam saatlerinde görülmesi, evde aile içi iletişimin başladığı ve tüm aile bireylerinin okul vs. nedenlerle eve giriş, çıkış zamanları ve evde oldukları saatleri oluşturmaktadır. Aile içinde iletişimin başlama döneminde intihar girişiminin ortaya çıkması, özellikle intihar girişiminin ölüm amacı taşımadığını, çevresine bir yardım çağrısı ve kendisinin içinde bulunduğu çaresizliği belli etme çabası olarak yorumlanmalıdır. Biz de bu kanaatteyiz.

Acil servise intihar ve intihar girişimleri yaklaşık ilk üç saat içinde başvuru yapmaktadır. Bu nedenle, tıbbi ve psikolojik tedavilerini ilk olarak acil servise almaktadırlar. Tedavi başlangıcıyla birlikte sosyal ve psikolojik desteği de bu servislerden beklemektedirler (25). İntihar ve intihar girişimi vakalarının sosyodemografik açıdan incelemelerinde; ilk başvurunun acil servislere yapılması önemlidir.

Sonuç olarak; elde edilen sosyodemografik özelliklere göre koruyucu yaklaşımlar

sağlanmalıdır. İntihar girişiminde bulunan olguların geçmişte intihar girişimi olduğu dikkate alınırsa; acil servislerde görevli personelin intiharın fizyolojik ve psikolojik sonuçlarına karşı çok iyi eğitim alması gerekmektedir. Psikolojik desteğin ilk olarak acil servis çalışanları tarafından verileceğini düşünürsek; bu eğitimin intihar ve intihar girişiminin tekrarının önlenmesi açısından ne kadar önemli olacağını anlayabiliriz. İntihar olaylarında adli prosedürler için adli hemşire, adli tıp uzmanı, sosyal hizmet uzmanı, psikiyatri hemşirelerini bulundurmak beklenen sosyal desteğin verilmesi açısından çok önemlidir. Acil serviste çalışan hekimlerin; madde bağımlılığı, davranış değişiklikleri, stres oluşturan hastalıklar ve intihar amaçlı işlevsel planların geliştirilmesi gibi özellikleri olan acil servis hastalarında elde edilen bilgilere göre intihar etme riskini değerlendirebilmesi için eğitim vermesinin faydalı olacağı görüşündeyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

REFERANSLAR

- 1- Köse S, Erermiş S Depresif Kız Ergenlerde İntihar Davranışı Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi : 2014; 21(1):33
- 2- Andrews B, Wilding JM Öğrencilerde depresyon ve anksiyetenin yaşam stresine ve başarıya ilişkisi. Br J Psiko 2004; 95:509-21.
- 3- Tathcıoğlu K Sosyal Bir Gerçeklik Olarak İntihar Olgusu: Sosyal Psikolojik Bir Değerlendirme AİBÜ Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi, Güz 2012;12(2): 135-157
- 4- World Health Organization 1 Mayıs 2020 tarihinde <https://www.who.int/health-topics/suicide#tab=tab2> adresinden alındı.
- 5- Steeg S, Kapur N, Webb R, Applegate E, Stewart SL, Hawton K ve diğ. Kendine zarar veren tekrarlar ve intihar için nüfus düzeyinde bir klinik tarama aracının geliştirilmesi: ReACT Self-Harm Rule. Psiko Med 2012; 42:2383-94.
- 6- Öncü B İntihar davranışı: epidemiyoloji ve risk etmenleri. Psikiyatride Güncel-Update in Psychiatry. Türkiye Psikiyatri Derneği Sürekli Eğitim / Sürekli Mesleki Gelişim Dergisi 2017;7(1):1-14.
- 7- Şevik A E, Özcan H, Uysal E İntihar Girişimlerinin İncelenmesi: Risk Faktörleri ve Takip Klinik Psikiyatri 2012;15:218-225
- 8- Yapıcı A Ruh Sağlığı ve Din: Psiko-Sosyal Uyum ve Dindarlık, 2. Baskı, Adana: Karahan Kitabevi. 2013;119.
- 9- Durkheim, E. İntihar, Çev. Özer Ozankaya, İstanbul: Cem Yayınevi 2002;186-291
- 10- Eskin M İntihar, Ankara: Çizgi Tıp Yayınevi. 2003;95-6
- 11- Köknel, Ö. Kimliğini Arayan Gençliğimiz, İstanbul: Altın Kitaplar Yayınevi. 2001; 354
- 12- MacLean J, Kinley DJ, Jacobi F, Bolton JM, Sareen J. The relationship between physical conditions and suicidal behavior among those with mood disorders. J Affect Disord, 2011; 130:245-250.
- 13- Güloğlu C, Kara IH. Acute poisoning cases admitted to a university hospital emergency department in Diyarbakir, Turkey. Hum Exp Toxicol. 2005; 24(2):49-54.
- 14- Özgüven D H ve Sayıl I Suicide attempts in Turkey: Results of the WHO / EURO multicentre study of suicidal behavior. Can J Psychiatry. 2003; 48:324-329.
- 15- Özen Ş, Güloğlu C. İlaçla Özkıyım Girişiminde Bulunan Ergen Ve Gençlerde Depresif Belirti Farklılıkları. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2003; 4:159-166.
- 16- Bilginer C, Cop E, Goker Z, Hekim O, Sekmen E, Uneri O. Overview of young people attempting suicide by drug overdose and prevention and protection services. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2017;30:243-250. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2017300308>
- 17- Devci A, Taşkın O E, Erbay-Dündar P, Demet M M, Kaya E, Özman E Dinç G Manisa İli Kent Merkezinde İntihar Düşüncesi ve Girişimi Yaygınlığı. Türk Psikiyatri Dergisi, 2005; 16 (3), 170-178.
- 18- Akar T, Derinöz O, Demirel B. İlaç zehirlenmeleri ve hastane maliyetleri. Türk Pediatri Arşivi 2007; 42:103-106.
- 19- Mert E, Toros F, Bilgin NG, Çamdeviren H. Acil polikliniğine zehirlenme nedeni ile gelen olguların sosyodemografik ve psikososyal açıdan değerlendirilmesi. Anadolu Psikiyatri Dergisi 2007; 8:121-125
- 20- Erdem Ö, Kara İ H, Ayyıldız O Suisid Girişiminde Bulunma ile Serum Lipid Düzeyi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi Düzce Tıp Dergisi 2013; 15(1): 41-45
- 21- Vaiva G, Jardon V, Vaillant A, Ducrocq F. What can we do to prevent the suicide re-attempts? Rev Prat, 2011; 61:202-2033.
- 22- Atay İ M, Gundogar D İntihar Davranışında Risk Faktörleri. Kriz Dergisi, 2004; 12, 39-52.
- 23- Large M, Sharma S, Cannon E, Ryan C, Nielssen O. Risk factors for suicide within a year of discharge from psychiatric hospital: a systematic meta-analysis. Aust N Z J Psychiatry, 2011;45:619-628.
- 24- Kafadar H, Kafadar S, Tokdemir M. Suicides in adolescence: A twelve-year study from Eastern Turkey. Journal of Forensic and Legal Medicine 2014;27:6-8.



- 25- Tel H, Uzun S; İntihar Girişimi İle Acil Servise Başvuran Hastaların Sosyal
- 26- Destek Ve Stresle Baş Etme Durumları, Anadolu Psikiyatri Dergisi 2003; 4:151-158

Assessment of the efficiency of low level laser therapy in women with primary fibromyalgia syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind study.

Primer fibromiyalji sendromlu kadınlarda düşük enerji seviyeli lazer tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi; randomize, placebo kontrollü, çift kör çalışma

Gülbahar Ergün¹, Ebru Atalar², Gülümser Aydın³

¹Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Fatsa Devlet Hastanesi, Ordu

²Romatoloji kliniği, Ankara Şehir Hastanesi, Ankara

³Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:06.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi:14.05.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.65477

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışma, primer fibromiyalji sendromlu (FMS) hastaların klinik semptomlarının tedavisinde ve yaşam kalitesinin düzeltilmesinde düşük yoğunluklu lazer (DYL) tedavisinin etkinliğini araştırmak amacıyla planlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Primer FMS'lu 60 hasta, aktif gallium- arsenide (GaAs) lazer (30 hasta) ve plasebo lazer (30 hasta) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Tüm hastalar, hassas nokta sayısı, ağrı, sabah sertliği, uyku bozukluğu, yorgunluk, kas spazmı, subjektif şişlik hissi ve parestezilerdeki iyileşme oranı açısından değerlendirildi. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ise fibromiyalji etki sorgulamasına (FIQ) göre yapıldı. Aktif lazer grubunda hastalara, her noktaya 2 dakika, 4,4 J/cm² Ga-As lazer tedavisi 10 gün boyunca uygulandı. Plasebo tedavi için ise lazer ışını yayılmadan yine aynı cihaz kullanıldı.

BULGULAR: Tedavi sonrasında tüm parametrelerde her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Elde ettiğimiz sonuçlar, FMS nin tedavisinde DYL uygulanmasının etkili olduğunu ve etyopatogenezinde emosyonel faktörlerin önemli rol oynadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, lazer tedavisi, placebo etkisi, tedavi.

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study investigates the efficiency of low level laser therapy (LLLT) in the treatment of clinical symptoms and improvement of the quality of life in patients diagnosed with primary fibromyalgia syndrome (FMS).

METHODS: Sixty primary FMS patients were randomly divided into two groups: active gallium-arsenide (GaAs) laser (30 patients) and placebo laser (30 patients). All the patients were assessed in terms of recovery rates in tender point quantity, pain, morning stiffness, sleep disorder, fatigue, muscle spasm, subjective swelling and paresthesia. Assessment of the quality of life was performed according to the fibromyalgia impact questionnaire (FIQ). Two minutes of 4,4 J/cm² Ga-As laser therapy to every point was applied to the patients in the active laser group for 10 days. For placebo therapy, the application was applied for the same period of time without radiating any laser beams.

RESULTS: After the treatment, statistically significant recovery was observed in both groups in terms of all parameters.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our results suggest that application of LLLT is effective in the treatment of FMS and emotional factors may play an important role in its etiopathogenesis.

Keywords: Fibromyalgia, laser therapy, placebo effects, treatment

INTRODUCTION

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a non-inflammatory, non-autoimmune, extra articular rheumatic disease characterized by common

pain in the body, fatigue, stiffness, sleep disorders, paresthesia and subjective swellings and tender points in specific areas in the body (1). Muscle strength tends to decrease in FMS. The etiology of FMS is still not exactly known, and there are no specific laboratory and

radiological methods for diagnosing the disorder. Although training, exercises, and cognitive behavioral therapies are helpful for alleviating the symptoms of FMS, it is also important to eliminate pain increasing factors such as anxiety, depression, and poor posture (2).

Medical options for treating FMS that have been highlighted recently include tropisetron, tramadol, gabapentin, pregabalin, duloxetine, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, exogenous melatonin, growth hormone and calcitonin (3). Other treatment methods are exercise, cardiovascular fitness training, biofeedback, hypnotherapy, cognitive behavioral therapy, massage, tender point injection and physical treatment modalities (e.g., transcutaneous electrical stimulation, acupuncture, interference, ultrasound, and laser treatments) (4).

A type of physical treatment modality, low level laser therapy (LLLT) is used in the treatment of various musculoskeletal system diseases due to its analgesic and anti-inflammatory properties. It can be used also in the treatment of FMS and myofascial pain syndrome (MPS) (5). However, the results of placebo-controlled studies regarding the efficacy of laser treatment are controversial for FMS and MPS. Although in a group of study, it is notified that LLLT is more efficient than placebo (6,7) another study group showed that there is no difference between LLLT and placebo treatments (8,9,10). In the present study, we aim to investigate the effectiveness of placebo laser therapy and low-level laser therapy in patients diagnosed with FMS.

METHODS

Sixty female patients with an average age of 40 (30-56) who were diagnosed with primary FMS according to the diagnosis criteria (11) laid out by the American College of Rheumatology (ACR). Physical examinations were conducted to confirm an FMS diagnosis. The research was planned as placebo-controlled. After each patient provided written consent, subjects were randomly divided in two groups before beginning treatment in order to eliminate the presence of another clinical picture. Hemogram, biochemistry, sedimentation, serum reactive protein, rheumatoid factor, Brucella, and anti-

nuclear antibody examinations of all the patients were conducted. All patients were asked about their age, level of education, marital status and duration of disease. When required, imaging methods were used to confirm a diagnosis of pain.

Exclusion criteria for the study's sample included the use of drug therapy or physical therapy for treating FMS in the last six months, chronic inflammatory disease, diabetes mellitus, major depressive disorder, alcohol or drug abuse and pregnancy.

Strength of the complaints of all the patients in both groups such as pain, morning stiffness, sleep disorder, fatigue, muscle spasms, subjective swelling and paresthesia were graded between 0 and 4 in a Likert type Scale with the following indications: 0: none, 1: mild, 2: moderate, 3: severe, and 4: intolerable (6,12,13).

In order to determine the effect of FMS on patients' quality of life, a Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) form was used. The FIQ is a questionnaire form developed for FMS patients, which assesses elements such as physical functions, working, depression, anxiety, sleeping, pain, stiffness, fatigue and feeling good with a minimum value of 0 and a maximum value of 100 (14,15).

For laser therapy, infrared 27 Ga-As laser device with a wavelength of 904 nm was used (Italian made ElettronicaPagani). During usage, the average power output of the device was adjusted as 7.2 mW with a frequency of 3000 Hz and an energy density per point of 4.4 J/cm². For ten continuous sessions, painful fibromyalgia tender points were treated with laser therapy. Each tender point was treated for two minutes via a full contact technique using a 90-degree, vertical angle. In the placebo group, application was performed using the same method with the same period and number of sessions, but the device was inactive. In all treatment sessions, patients' eyes were closed with an eye protecting material. All patients were informed during the study that they were not to take any other treating agents or drugs. Treatment applications and assessment of the treatment results of the patients were performed by two different doctors. The doctor assessing the treatment did not know the either group of patients.

The SPSS 11.5 statistical package program was used for statistical analysis. Demographic data was analyzed using

definitive statistical methods. A chi-square test was used for the difference analyses of categorical variables from demographic data between the groups before treatment. For comparison of the before and after treatment measurements among the groups, either student's t or Mann-Whitney U tests were used according to the distributions. For the comparison of the ratio changes after the treatment between the groups, a student's t test was applied when the distribution was normal and a Mann-Whitney U test was applied when the distribution was not normal. The level of significance for the statistical analysis was set at 5% ($P \leq 0.05$).

RESULTS

Average age of laser and placebo groups was 39.4 ± 7.1 and 40.7 ± 7.3 years, respectively. Duration of disease was 5.7 ± 5.7 in the laser group and 4.5 ± 3.4 years in the placebo group. No statistically significant difference was observed between the treatment groups in terms of age and disease duration. (Table 1)

When Likert scale values of symptoms, total number of tender points and FIQ score values before treatment of both groups were compared, no statistically significant difference was observed in any of the parameters between both groups (Table 2) ($P > 0.05$).

In both groups, when the Likert scale values of symptoms, number of total tender points, and FIQ score values after treatment were compared according to values before treatment, statistically significant recovery was observed (Table 3).

When the percentages of changes in parameters before and after treatment in both groups were compared, no statistical difference was observed between the groups.

Table 1. Age and disease periods of the treatment groups

	Laser Group n=30	Placebo Group n=30	P
Age (years)	39.4 ± 7.1	40.7 ± 7.3	$>0.05^*$
Disease period (years)	5.7 ± 5.7	4.5 ± 3.4	$>0.05^*$

*student's t test, $P < 0.05$ was accepted as significant.

Table 2. Comparison of total Likert scale values, total number of tender points, and total

FIQ score values of both placebo and laser groups before treatment

	Before treatment n=30		P
	Laser G	Placebo G	
No. of tender points	13.4 ± 2.4	13.1 ± 1.9	$>0.05^*$
Pain intensity	2.6 ± 0.8	2.7 ± 0.7	$>0.05^*$
Stiffness	2 ± 1.1	1.9 ± 0.8	$>0.05^*$
Sleep disorder	1.6 ± 1.1	1.3 ± 1.3	$>0.05^*$
Fatigue	2.5 ± 0.8	2.6 ± 1	$>0.05^*$
Muscle spasms	1.9 ± 1	2.3 ± 1.1	$>0.05^*$
Subjective swelling	1.3 ± 0.9	1.3 ± 1.1	$>0.05^*$
Paresthesia	1.7 ± 0.9	1.3 ± 0.9	$>0.05^*$
Total Likert	13.5 ± 3.9	13.3 ± 3.9	$>0.05^{**}$
Total FIQ	54.6 ± 11.7	55.1 ± 12	$>0.05^{**}$

*, Mann Whitney U, **, student t, $P < 0.05$ is accepted as significant

Table 3. Comparison of number of tender points, symptom strength levels and FIQ score values after treatment with the values before treatment in the placebo and laser group

	Laser group n=30		P	Placebo group n=30		P
	Before treatment	After treatment		Before treatment	After treatment	
No. of tender points	13.4 ± 2.4	7.1 ± 4	$<0.001^*$	13.1 ± 1.9	7.6 ± 3.8	<0.001
Pain intensity	2.6 ± 0.8	1.4 ± 0.6	$<0.001^*$	2.7 ± 0.7	1.6 ± 0.7	<0.001
Stiffness	2 ± 1.1	1 ± 1	$<0.001^*$	1.9 ± 0.8	1.1 ± 0.8	<0.001
Sleep disorder	1.6 ± 1.1	0.8 ± 1	$<0.001^*$	1.3 ± 1.3	0.6 ± 0.9	<0.001
Fatigue	2.5 ± 0.8	1.4 ± 0.7	$<0.001^*$	2.6 ± 1	1.3 ± 0.9	<0.001
Muscle spasms	1.9 ± 1	0.9 ± 0.9	$<0.001^*$	2.3 ± 1.1	1.2 ± 1.1	<0.001
Subjective swelling	1.3 ± 0.9	0.6 ± 0.7	$<0.001^*$	1.3 ± 1.1	0.5 ± 0.6	<0.001

Parest hesia	1.7 + 0.9	0.7 + 0.5	<0. 001 *	1.3 + 0.9	0.7 + 0.8	<0. 001
Total Likert	13.5 + 3.9	6.8 + 3.4	<0. 001 **	13.3 + 3.9	6.9 + 4.2	<0. 001
Total FIQ	54.6 + 11.7	2.3 + 12.3	<0. 001 **	55.6 +12. 5	33.9 +14. 8	<0. 001

*, Mann Whitney U, **: student t

DISCUSSION

Although various methods have been used to treat FMS, controlled, randomized, long-term studies regarding effective treatment of FMS are limited. The present study examines the use of laser therapy and utilizes controlled and randomized methods to illuminate knowledge regarding effective treatment of FMS. While medical treatments include side effects and the risk drug interaction (5), LLLT is a physical treatment modality that is non-invasive, easily applicable and has minimal side effects. The efficiency of LLLT in the treatment of various chronic pain conditions such as plantar fasciitis, carpal tunnel syndrome, lateral epicondylitis and osteoarthritis has been reported; however, the results are somewhat controversial. Although some studies claim laser therapy's ineffectiveness in treating medical conditions (16,17), some studies demonstrate how laser therapy's analgesic effect is effective for treating various chronic pain conditions including MPS (7,18,19). Though laser therapy has been shown to be effective in treating MPS, results of studies investigating the efficiency of LLLT in FMS treatment are controversial. For example, in a study made by Gür et al. that investigated the efficiency of LLLT on 40 FMS patients, researchers compared LLLT and low-dose amitriptyline treatment in FMS patients and found that both LLLT and amitriptyline treatment are efficient in reducing the clinical symptoms of FMS. While LLLT was superior to amitriptyline in terms of reducing pain intensity and fatigue, the two treatments were equally effective in all other parameters (12). However, the researchers do specify that significant recoveries were obtained in the laser group compared to the placebo group in terms of pain, muscle spasms, morning stiffness and number of tender points. They also found that laser therapy is more efficient for mitigating sleep disorders and reducing the number of total tender points when compared to placebo laser

therapy. Thus, Gür et al. argue that laser therapy is an efficient and safe treatment option in fibromyalgia patients (6).

In a study conducted by Waylonis et al., researchers found no significant different in pain response and treatment efficiency between FMS patients treated with laser therapy and FMS patients treated with placebo laser therapy (19). Bingöl et al. investigated the efficacy of LLLT in treating FMS. They used an exercise program for the first group and a placebo laser and exercise program to the other group. They noted that laser therapy has no superiority over placebo treatments with regards to pain reduction (20). Moreover, Matsutaniet al. show that additional laser therapy has no benefit for FMS patients who have participated in an exercise program (8). Vayvay et al. divided fibromyalgia patients into three random groups and applied laser therapy to one group, placebo laser therapy to another group and kinesiotaping to the last group. They assessed the responses of the patients to the treatments after three weeks and did not observed any significant differences between treatment groups (21). However, a central problem in comparing results across the literature is the variability of parameters such as wavelength, power output and pulsation frequency and the incorporation of non-standard treatment regimes.

It has been reported that the analgesic and biostimulating effect of LLLT increases both the peak level of pain and the local concentration of serotonin and endorphins (22). In another study, it is specified that laser therapy reduces prostaglandin (PG) synthesis and has an anti-inflammatory and an anti-edematous effect (23).

In some studies related to FMS, efficient results of placebo treatments suggest that there is a significant emotional dimension in the etiopathogenesis of FMS (24,25). Before starting treatment, our patients were informed about their disease and the treatment to be applied. This increased their conformance to the treatment. Continuous treatment and reliance of patients on their doctors also contributed to increased treatment conformance. Patients overcoming their fear of FMS, which can result from having a good relationship with a doctor, could be a reason why the same efficacy was observed in both the active treatment and placebo groups. In our study, recovery in all assessment parameters of laser therapy

compared to values before treatment comply with various studies that defend the efficiency of laser therapy in treating FMS (6,7,12). We suggest that further studies on this topic be conducted using different laser types and dosages in larger patient populations.

In conclusion, LLLT is an efficient method in the treatment of FMS patients that is easily applicable and involves less side effects, similar recovery levels in the placebo group reveals that emotional factors have an important role in the experience and amelioration of the disease. Thus, this dimension should not be ignored in the research and treatment of FMS.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

REFERENCES

- 1- Wilson HD, Robinson JP, Turk DC. Toward the identification of symptom patterns in people with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2009;61:527-34.
- 2- Burckhardt CS. Multidisciplinary approaches for management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12:59-66.
- 3- Calandre EP, Rica-Villademoros F, Slim M. An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1347-68.
- 4- Cassisi G, Ceccherelli F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia: a practical clinical debate of agreements and contrasts. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:134-52.
- 5- Gur A. Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006; 12:29-35.
- 6- Gür A, Karakoç M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoğlu S. Efficacy of low power laser therapy in fibromyalgia: a single blind placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2002;17: 57-61.
- 7- Ruaro JA, FrezAr, Ruaro MB, Nicolau RA. Low-level laser therapy to treat fibromyalgia. *Lasers Med Sci.* 2014; 29:1815-9.
- 8- Matsutani LA, Marques AP, Ferreira EA, Assumpção A, Lage LV, Casarotto RA, et al. Effectiveness of muscle stretching exercises with and without laser therapy at tender points for patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25:410-5.
- 9- Manca A, Limonta E, Pilurzi G, Ginatempo F, De Natale ER, Mercante B, et al. Ultrasound and laser as stand-alone therapies for myofascial trigger points: a random, double, placebo-controlled study. *Physiother Res Int.* 2014;19:166-75.
- 10- Amanat D, Ebrahimi H, Lavaee F, Alipour A. The adjunct therapeutic effect of lasers with medication in the management of orofacial pain: double blind randomized controlled trial. *Photomed Laser Surg.* 2013;31:474-9.
- 11- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
- 12- Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoğlu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single blind placebo-controlled trial. *Rheumatol Int.* 2002;22: 188-93.
- 13- Bellamy, N. and Buchanan, W. T. Clinical evaluation in the rheumatic diseases. In William J. Koopman and Larry W. Moreland (Ed.), *Arthritis and Allied Conditions* 15th ed. Philadelphia, U.S.A.: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 51-80.
- 14- Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20:9-12.
- 15- Burckhardt CS, Clark SR, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18:728-33.
- 16- Ay S, Doğan SK, Evcik D. Is low-level laser therapy effective in acute or chronic low back pain? *Clin Rheumatol.* 2010;29:905-10.
- 17- Emanet SK, Altan LJ, Yurtkuran M. Investigation of the effect of GaAs laser therapy on lateral epicondylitis. *Photomed Laser Surg.* 2010;28:397-403.
- 18- Hakgüder A, Birtane M, Gürcan S, Kokino S, Turan FM. Efficacy of low level laser therapy in myofascial pain syndrome: an algometric and thermographic evaluation. *Lasers Surg Med.* 2003;33:339-43.
- 19- Waylonis GW, Wilke S, O'toole D, Waylonis DA, Waylonis DB. Chronic myofascial pain: management by low-output helium laser therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69:1017-20.
- 20- Bingöl U, Altan L, Yurtkuran M. Low-power laser therapy for shoulder pain. *Photomed Laser Surg.* 2005;23:459-64.
- 21- Vayvav ES, Tok D, Turgut E, Tunay VB. The effect of Laser and taping on pain, functional status and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A placebo-randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29:77-83.
- 22- Tam G. Low power laser therapy and analgesic action. *J Clin Laser Med Surg.* 1999;17:29-33.
- 23- Barberis G, Gamron S, Acevedo G, Cadile I, Juri H, Campana V, et al. In vitro synthesis of prostoglandin E2 by synovial tissue after helium-neon laser radiation in rheumatoid arthritis. *J Clin Laser Med Surg.* 1996;14:175-7.
- 24- Salgueiro M, Aira Z, Buesa I, Bilbao J, Azkue JJ. Is psychological distress intrinsic to



- fibromyalgia syndrome? Cross-sectional analysis in two clinical presentations. *Rheumatol Int.* 2012;32:3463-9.
- 25- Alok R, Das SK, Agarwal GG, Salwahan L, Srivastava R. Relationship of severity of depression, anxiety and stress with severity of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:70-2.



Evaluation of General Clinicopathological Features in Patients with Esophageal Cancer and Determination of Factors Affecting Prognosis

Özefagus Kanserli Hastalarda Genel Klinikopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi ve Prognoza Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi

Fatma Buğdaycı Başal¹, Ferit Aslan², Erkan Erdur³, İrem Bilgetekin¹, Berna Öksüzoglu¹, Umut Demirci⁴

¹SBÜ, Dr. A.Y. Ankara Onkoloji E.A.H., Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara

²Yüksek İhtisas Üniversitesi, Ankara-Batıkent Medical Park Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara

³SBÜ, Gazi Yaşargil E.A.H., Medikal Onkoloji Kliniği, Diyarbakır

⁴Üsküdar Üniversitesi, Ankara Memorial Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:30.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi:13.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.68335

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada dahil edilme kriterlerine uygun 182 özefageal kanserli hastanın tek merkez gözlemsel verisinin değerlendirilmesi, klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve multimodal tedavi dahil diğer prognostik faktörlerin analizi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Araştırma kapsamında, Ocak 2010-Aralık 2019 tarihleri arasında özefagus kanseri tanısı alan 182 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik, klinik, patolojik özellikleri ile tedavi ve yan etki bilgilerine dosya kayıtlarından ulaşılmıştır. Sağkalım analizleri Kaplan- Meier testi ile, tek değişkenli analizler Log-Rank testi ile ve çok değişkenli analizler Cox-Regresyon testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hastaların en sık görülen histopatolojik tipi skuamoz hücreli kanser (n: 153, % 84.1) ve en sık tümör lokalizasyonu alt uçta bulunmaktadır. Uygulanan sistemik tedaviler adjuvan kemo(radyoterapi) %6, neoadjuvan kemoterapi %2.7, neoadjuvan kemoradyoterapi % 30.8 ve definitif kemoradyoterapi %37.9 olarak saptanmıştır. Uzak metastatik hastalar da çalışma grubuna dahil edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde diferansiyasyon derecesi, multimodal tedavi varlığı, rezeksiyon tipi, neoadjuvan tedavi yanıtı, tanıda metastaz varlığı açılarından genel sağkalım (GS) ve progresyonsuz sağkalım (PS) farkı saptanmıştır (p<0.05). Çok değişkenli analizlerde cerrahi sınır negatifliğinin progresyon riskini 3.4 kat azalttığı (p<0.001), lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığının da progresyon riskini 1.9 kat artırdığı (p=0.004) gözlenmiştir. Genel sağkalım açısından ise tek prognostik faktörün cerrahi sınır negatifliği olduğu gözlenmiş ve ölüm riskini 2.4 kat azalttığı (p<0.001) saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak tek merkeze ait gözlemsel veriler sunulmuş ve oluşturulan alt gruplarda tedavi yanıtı, rezeksiyon tipi, histolojik alt tip ve tümör lokalizasyonu ile ilgili literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. Prognostik faktörler açısından LVİ ve cerrahi sınır negatifliğinin kuvvetli prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: özefagus kanseri, gözlemsel çalışma, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, it was aimed to evaluate the single-center observational data of 182 patients with esophageal cancers, to examine their clinical and demographic features and to analyze other prognostic factors including multimodal treatment

METHODS: Within the scope of the study, medical records of 182 patients diagnosed with esophageal cancer between January 2010 and December 2019 were included. The demographic, clinical, pathological features, treatment and side effects of the patients were obtained from the file records. Survival analyzes were evaluated by the Kaplan-Meier test, univariate analyzes by the Log-Rank test, and multivariate analyzes by the Cox-Regression test

RESULTS: The most common histopathological type is squamous cell cancer (n: 153, 84.1%) and the most common tumor localization in the patients is located at the lower part. Systemic treatments applied were adjuvant chemo (radiotherapy) 6%, neoadjuvant chemotherapy 2.7%, neoadjuvant chemoradiotherapy 30.8% and definitive chemoradiotherapy 37.9%. Distant metastatic patients were also included in the study group. In univariate analysis, the difference in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was determined in terms of differentiation, presence of multimodal therapy, resection type, neoadjuvant treatment response, and presence of metastases (p <0.05). In multivariate analysis, it was observed that surgical margin negativity decreased the progression risk by 3.4 times (p <0.001), and the presence of lymphovascular invasion (LVI)



increased the risk of progression by 1.9 times ($p = 0.004$). In terms of overall survival, it was observed that the only prognostic factor was surgical margin negativity and decreased the risk of death by 2.4 times ($p < 0.001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: As a result, observational data belonging to a single center were presented and findings compatible with the literature regarding the treatment response, resection type, histological subtype and tumor localization were obtained. In terms of prognostic factors, LVI and surgical margin negativity have been shown to be strong prognostic factors.

Keywords: esophageal cancer, observational study, prognosis

GİRİŞ

Özefagus kanseri dünyada 8. sıklıkta görülen kanser olup; kansere bağlı ölümler arasında 6. sıradadır (1). İleri evrede tanı konması nedeniyle yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir (1, 2). Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen 5 yıllık sağkalım %15-20 arasındadır (3). Etnik köken, genetik faktörler ve yaşam tarzı özefagus kanseri gelişiminde rol oynar (4). İki histolojik alt tipi adenokarsinoma ve skuamoz hücreli karsinomdur ve bu iki histolojik tip özefagus kanserlerinin %95'ini oluşturur (5). Son yıllarda adenokarsinomanın insidansı artış gösterse de halen en sık görülen tip skuamoz hücrelidir (2). Adenokarsinom ve skuamoz hücreli kanser tümör lokalizasyonu ve etyoloji açısından farklıdır. Alkol ve sigara skuamoz hücreli için risk faktörü iken reflü, Barret özefagusu, obezite ve sigara adenokarsinom için risk faktörleridir (6). Skuamoz hücreli epitelden kolonmar epitele metaplastik transformasyonun gözlemlendiği Barret özefagusu adenokanser riskini 30 ila 40 kat artırır (7). Skuamoz hücreli kanser 60-70 yaşları arasında ve siyahi ırkta daha sık görülürken adenokanser 50-60 yaşları arasında ve beyaz ırkta daha çok görülür (2).

Özefagus kanseri erken evrelerde sıklıkla asemptomatik iken ileri evrelerde kilo kaybı, progresif yutma güçlüğü, odinofaji, göğüs ağrısı ve medikal tedaviye cevap vermeyen özefageal yanma ile kliniğe prezente olabilir (2, 8). Adenokarsinomlar alt uç özefagusta artış gösterirken torasik özefagusta hem skuamoz hücreli hem adenokanser birlikte artmaktadır (9). Skuamoz hücreli kanser ile prezente servikal özefagusta kanser görülme riski %5-6 oranında artış göstermiştir (8).

Klinik evreleme için konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET), endoultrasonografi (EUS) kullanılır. Lokorejyonel lezyonları değerlendirmek için konvansiyonel BT, uzak metastazları saptamak için PET BT daha duyarlıdır ve birlikte kullanıldığında duyarlılık ve özgüllük artar

(10). Uzak metastazı olmayan hastalarda EUS, tümör invazyonu ve lenf nodu tutulumu açısından yararlıdır (2, 11).

Potansiyel olarak rezeke edilebilen lokalize tümörlerde primer tedavi cerrahidir. Lokal ileri tümörlerde ise perioperatif kemoterapi ya da kemoradyoterapinin tek başına cerrahiye göre sağkalım avantajı mevcuttur (2, 12). Preoperatif kemoradyoterapi tümör derecesini küçülterek (özellikle patolojik tam yanıt) ve cerrahi sınır negatifliği oranını artırarak sağkalım avantajları sağlamaktadır (13-20). Rezeksiyon tipi en önemli pognostik faktörlerden biridir ve cerrahi sınır negatifliği sağlanamayan operasyon küratif değildir (21). Pivotal bir çalışma olan CROSS çalışmasında preoperatif kemoradyoterapi ile yalnızca operasyona göre 2 kat sağkalım (49.4 vs 24 ay) elde edildiğini göstermiştir (13). Neoadjuvan radyoterapinin neoadjuvan kemoradyoterapi kadar etkili olmadığı bilinmektedir (21). Özefageal skuamoz hücreli kanserde neoadjuvan kemoradyoterapi neoadjuvan kemoterapiye göre etkili cerrahi sınır yanında sağkalım avantajı sağlamaktadır. Özefageal adenokarsinomda ise hem neoadjuvan kemoterapi hem de neoadjuvan kemoradyoterapi anlamlı olarak sağkalımı arttırmaktadır (13, 21). Skuamoz hücreli kanserde neoadjuvan kemoradyoterapiye cerrahi eklemenin definitif kemoradyoterapiye göre lokal kontrolü arttırsa da sağkalımı etkilemediği gösterilmiştir (22). Operasyon sonrası performansı kötüleşen hastanın adjuvan kemoradyoterapi tedavisini tamamlayabilmesi zor olmaktadır fakat son yıllarda cerrahi ve radyoterapideki gelişmeler ile uygulanması daha kolay hale gelmiştir (12). Yapılan çalışmalarda tek başına cerrahi tedaviye göre adjuvan kemoradyoterapinin anlamlı uzun sağkalımlar elde ettiği gösterilmiştir (23, 24). Preoperatif kemoradyoterapi sonrası opere olan hastalarda adjuvan tedavi tartışmalı olsa da yüksek hasta sayılı (>10.000) iki retrospektif çalışmada rezidü nodal hastalık varlığında sağkalım avantajı gösterilmiştir (25, 26).



Yalnızca cerrahiye içermeyen, perioperatif kemoterapi ve/veya radyoterapinin de yer aldığı multimodal tedavilerle özefagus kanser tedavisinin klinik yararlanımı arttırılmıştır (19).

Hastaların % 75'i ileri evrede karşımıza çıkar ve küratif tedavi alamaz. Uzak metastazlı hastaların 5 yıllık sağkalımı % 5'tir. Kemoterapi, özefageal stent, brakiterapi, jejunostomi, gastrostomi tüpü gibi yaklaşımlar palyasyon amaçlı uygulanabilir (2).

Çalışmamızda merkezimize başvuran ve sistemik tedavisine devam eden dahil edilme kriterlerine uygun 182 özefageal kanserli hastanın tek merkez gözlemsel verisinin değerlendirilmesi, klinik ve demografik özelliklerinin incelenmesi ve multimodal tedavi dahil diğer prognostik faktörlerin analizi amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Araştırmamız Ocak 2010- Mayıs 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi medikal onkoloji kliniğinde gerçekleştirilen retrospektif tipte bir araştırmadır. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için etik kurul onayı ve gerekli izinler alınmıştır (07.04.20 tarihli, 91 numaralı).

Araştırma kapsamında, Ocak 2010- Aralık 2019 tarihleri arasında özefagus kanseri tanısı alan 360 hastanın tıbbi kayıtları incelendi ve 182 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya özefagus alt uçta adenokanser histolojisinde ve HER2 pozitif hastalar dahil edilmedi. Ayrıca takip ve tedavisine kliniğimizde devam etmemiş olan, gerekli tıbbi bilgilerine ulaşılamayan, en iyi destek tedavi dışında tedavi almamış olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Gastroözefagial bileşke düzeyinde adenokanser histolojisine sahip hastaların endoskopi raporları gözönüne alınarak "özefagus alt uç adenokanseri" şeklinde raporlanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalarla ilgili temel değerlendirmeler için yaş, cinsiyet, aile öyküsü, kronik alkol ve sigara kullanımı, komorbidite varlığı, performans skoru, tümör lokalizasyonu, klinik ve patolojik evre, histopatolojik tip, derece (grad), cerrahi tedavi

varlığı, rezeksiyon tipi (R0; cerrahi sınır negatif, R1; mikroskobik cerrahi sınır pozitif), metastatik lenf nodu sayısı, kemoterapi ve radyoterapi bilgileri, kombinasyon tedavi bilgileri, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) durumu, perinöral invazyon (PNİ) ve lenfovasküler invazyon (LVİ) varlığı, metastaz varlığı, tedavi öncesi ve sonrası PET (Pozitron Emisyon Tomografi) ve endoultrasonografi (EUS) çekim varlığı, kemoterapi yan etkileri, progresyon ve sağkalımla ilgili bilgiler tıbbi dosya kayıtlarından incelendi.

Hastaların performans durumu dosya kayıtlarında ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru olarak mevcuttu. Hastaların klinik ve patolojik evrelemeleri geriye yönelik olarak AJCC 8'e (American Joint Committee on Cancer) göre yapıldı. Hastaların aldıkları tedaviler incelendiğinde neoadjuvan tedavi almadan sadece opere edilen hastalar, neoadjuvan kemo(radyoterapi) alan hastalar, definitif kemoradyoterapi uygulanan ve metastatik hastalar mevcuttu. Bu grupların gözlemsel verilerinin değerlendirilmesi yanı sıra hastalar içinde multimodal tedavi alanlar ve almayanlar şeklinde 2 alt grup oluşturuldu. Neoadjuvan ve/veya adjuvan kemo(radyoterapi) alan ve opere edilen hastalar multimodal grupta sınıflandırılırken perioperatif sistemik tedavi almayan ve metastatik hastalar bu sınıflamadan ayrı tutuldu. Definitif kemoradyoterapi verilen tüm hastalara en az 50 Gy radyoterapi verilmiştir. Tedavi yan etkileri dosya ve sistem kayıtlarına göre elde edildi. Dosya kayıtlarında yazılmayan yan etkiler "yok" olarak verilere eklendi.

Hastaların sağkalım verileri için progresyon, ölüm ve son kontrol tarihleri dosya ve sistem kayıtlarından elde edildi. Progresyonsuz sağkalım; tanı tarihi ile ilk progresyon görülen tarih ya da ölüm tarihi arasındaki süre olarak kabul edildi. Progrese olmayan hastaların son kontrol tarihleri yazıldı. Genel sağkalım; tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak tanımlandı. Takip süresi; tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre olarak hesaplandı.

Tüm analizler SPSS v18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programında yapıldı. Analizlerde yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, lokalizasyon, diferansiasyon, tedaviye yanıt, rezeksiyon tipi, PNİ ve LVİ



varlığı, tedavi yöntemi, tanıda metastatik hastalık varlığı prognostik faktör olarak incelendi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile gerçekleştirildi. Sağkalım sürelerinin gruplar arası karşılaştırmaları Log-Rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, tek değişkenli analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağkalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında ve anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamızda ortalama yaş 56.5 (aralık 17-86) olup çoğunluğu erkek olan (n:110, 60.4%) hastaların % 57.6'sında sigara, % 7.7'sinde kronik alkol kullanım hikayesi mevcuttu. Ailesinde malignite öyküsü olan hasta sayısı 50 (% 27.5), komorbid hastalığı olan vaka sayısı 49 (% 26.9; en sık hipertansiyon % 48.9) olarak saptandı. En sık görülen histopatolojik tip skuamöz hücreli kanser (n:153, % 84.1) ve en sık tümör lokalizasyonu alt uçta (n:113, 62.1%) görüldü. Tümör lokalizasyonuna göre histolojik özelliklere bakıldığında; üst özefagusta 1 (%3.7) hasta adenoskuamöz, 26 (%96.3) hasta skuamöz hücreli histolojiye sahipti. Orta özefagusta 1 (%2.3) hasta adenoskuamöz, 2 (%4.7) hasta adenokarsinom ve 39 (%93) hasta skuamöz hücreli kanser histolojisinde idi. Alt uç tümörlerinde ise 2 (%1.7) hasta adenoskuamöz, 23 (%20.3) hasta adenokarsinom ve 88 (%78) hasta skuamöz hücreli idi. Tüm seviyelerde baskın histolojik alt tip skuamöz hücreli kanser olarak saptandı. Adenokarsinomlar en sık alt uçta (%92) gözlemlendi.

Tümör derecelendirmesinde en fazla oranda orta derece diferansiye (n:95, % 52.2) tümör mevcuttu. HER2 pozitifliği histolojik tipten bağımsız sadece 31 (% 17) hastada biliniyordu. Tüm alt uç tümörlerinde HER2 değerlendirmesi yapılmamıştı. Tümör evrelemesi için kullanılan görüntüleme yöntemlerine bakıldığında tedavi öncesi PET BT çekim oranı % 89.6 iken EUS çekim oranı % 7.1 olarak saptandı. Bilgisayarlı tomografi tüm hastalara uygulanmıştı.

Mevcut görüntülemeler ışığında hastaların tedavi öncesi klinik evrelemesine bakıldığında evre 2 (% 6.6), evre

3 (% 75.8), evre 4 (% 17.5) hastalar mevcuttu. Hastaların 21'i (% 11.5) herhangi neoadjuvan tedavi almadan opere edilmişti. Adjuvan kemo(radyoterapi) 11 (% 6), neoadjuvan kemoterapi 5 (% 2.7), neoadjuvan kemoradyoterapi 56 (% 30.8), definitif kemoradyoterapi 69 (%37.9) ve sadece radyoterapi verilen 5 (% 2.7) hasta ve tanıda metastatik olan 29 (% 15.9) hasta mevcuttu. Neoadjuvan kemoterapi alan 3 hasta takibinde neoadjuvan kemoradyoterapi de almıştı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastalar multimodal tedavi varlığına göre alt gruba ayrıldığında neoadjuvan ya da adjuvan kemo(radyoterapi) alan ve opere olan yani multimodal tedavi uygulanan hasta sayısı 63 iken (% 34.6) multimodal tedavi uygulanmayan 86 (% 47.3) hasta mevcuttu. Multimodal tedavi almayan grupta definitif kemoradyoterapi alan ya da sadece cerrahi uygulanan hastalar mevcuttu. Sadece radyoterapi verilen ve tanıda metastatik hastalar (n:33, %18.1) bu alt sınıflamaya alınmadı. Neoadjuvan kemoradyoterapi için tercih edilen kemoterapi kombinasyonu öncelikle karboplatin/paklitaksel (n:45, % 80.3) iken definitif tedavide tercih edilen kemoterapi kombinasyonu öncelikle sisplatin/5 FU (n:46, % 66.6) idi. Her iki tedavide bu iki kemoterapi kombinasyonu uygulanmıştı. Yan etkiler açısından bulantı-kusma, nötropeni, trombositopeni, diare, nefrotoksisite, hepatotoksisite, mukozit-stomatit ve oral alım bozukluğu değerlendirildi (Tablo 2).

Neoadjuvan tedaviye yanıtla bakıldığında tam yanıt (% 44.8) ve kısmi yanıt (% 43.1) yanında minimal ya da yanıt alınamayan (% 12.1) hastalar da mevcuttu. Yeni patolojik evrelemesi elde edilen 58 hastanın 34'ünde (% 58.5) (yp)evre 1, 7'sinde (% 12) (yp)evre 2, 17'sinde (% 29.5) (yp)evre 3 idi. Yeni patolojik evresi 3 olan hastalar tedaviye yanıtızsız değildi. Opere edilen tüm hastaların prognoz açısından önemli patolojik özelliklerine bakıldığında % 16.5 (n:13) LVİ, % 11.4 (n:9) PNİ, % 8.9 (n:7) mikroskobik cerrahi sınır pozitifliği (Tip 1 rezeksiyon- R1) saptandı.

Multimodal tedavi varlığına göre oluşturulan iki alt grupta; cinsiyet, sigara ve kronik alkol kullanımı, komorbidite ve ailede malignite varlığı, preklinal evre ve histolojik tip açısından fark saptanmadı.



Orijinal Makale

Tümör lokalizasyonu multimodal tedavi alanlarda anlamlı şekilde daha çok alt uçta iken ($p<0.001$), tümör derecesi anlamlı olarak multimodal tedavi almayanlarda daha yüksekti ($p=0.014$, Tablo 3).

Median 12.7 aylık (IQR: 4.26-38) takipte tüm grubun genel PS süresi 16.5 ay (aralık 12.1-21) ve toplam GS süresi 28.8 ay (aralık 23-34.6) olarak bulundu. Tek değişkenli analizlerde diferansiyasyon derecesi, multimodal tedavi varlığı, rezeksiyon tipi, neoadjuvan tedavi yanıtı, tanıda metastaz varlığı açısından GS ve PS farkı saptandı ($p<0.05$, Figür 1 ve 2). Tablo 4 ve 5'te gösterildiği gibi kötü diferansiyasyon, mikroskopik cerrahi sınır varlığı, tanıda metastatik hastalık PS ve GS'ı azaltırken, neoadjuvan tedaviye yanıtın olması,

multimodal tedavi varlığı sağkalımları uzatmakta idi. Kadın cinsiyet GS'ı arttıran, LVİ varlığı da PS'ı azaltan faktörler arasında bulundu (Figür 3). Tek değişkenli analizlere göre belirlenen faktörler çok değişkenli analizlerde incelendiğinde; cerrahi sınır negatifliğinin sağlanmasının progresyon riskini 3.4 kat azalttığı ($p<0.001$), LVİ varlığının da progresyon riskini 1.9 kat arttırdığı ($p=0.004$) gözlemlendi (Tablo 6). Genel sağkalım açısından ise tek prognostik faktörün cerrahi sınır negatifliği olduğu gözlemlendi. Cerrahi sınır negatifliği ölüm riskini 2.4 kat azaltmaktaydı ($p<0.001$, Tablo 6). Lenfovasküler invazyon sadece PS için, cerrahi sınır negatifliği ise hem PS hem GS için prognostik faktör olarak belirlendi.

Tablo 1: Hastaların genel demografik ve klinik özellikleri

Hasta		Yüzde (%)
sayısı (N)		
Cinsiyet		
Erkek	110	% 60.4
Kadın	72	% 39.6
Sigara hikayesi		
İçen	105	% 57.7
İçmeyen	77	% 42.3
Kronik alkol alımı		
Alan	14	% 7.7
Almayan	168	% 92.3
Komorbidite		
Var	49	% 26.9
Yok	133	% 73.1
Ailede malignite		
Var	50	% 27.5
Yok	132	% 72.5
Histolojik tip		


AOT

 ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA

Orijinal Makale

	Adenokarsinom	25*	% 13.7
	Skuamoz hücreli	153	% 84.1
	Adenoskuamoz	4	% 2.2
Lokalizasyon			
	Üst	27	% 14.8
	Orta	42	% 23.1
	Alt uç	113	% 62.1
Diferansiasyon			
	İyi	21	% 11.5
	Orta	95	% 52.2
	Az	56	% 30.8
Klinik evreleme (Görüntüleme ile)			
	Evre 2	12	% 6.6
	Evre 3	138	% 75.8
	Evre 4	32	% 17.5
Direk operasyon sonrası evreleme			
	Evre 2	9	% 4.9
	Evre 3	12	% 6.6
Adjuvan kemo(radyoterapi)			
	Var	11	% 6.1
	Yok	171	%93.9
Neoadjuvan kemoterapi			
	Var	5	% 2.7
	Yok	177	% 97.3
Neoadjuvan kemoradyoterapi			
	Var	56	% 30.8


AOT

 ACTA
ONCOLOGICA
TURCICA

Orijinal Makale

	Yok	126	% 69.2
Definitif kemoradyoterapi			
	Var	69	% 37.9
	Yok	113	% 62.1
Multimodal tedavi			
	Var	63	% 34.6
	Yok	86	% 47.3
	Sınıflanmama	33	% 18.1
Neoadjuvan tedavi yanıtı			
	Tam	26	% 44.8
	Kısmi	25	% 43.1
	Minimal ya da yok	7	% 12.1
Yeni patolojik evre			
	Evre 1	34	% 58.5
	Evre 2	7	% 12
	Evre 3	17	% 29.5
Sadece radyoterapi			
	Evet	5	% 2.7
	Hayır	177	% 97.3
Tanı anında metastaz			
	Var	29	% 15.9
	Yok	153	% 84.1
Lenfovasküler invazyon			
	Var	13	% 16.5
	Yok	66	% 83.5
Perinöral invazyon			



	Var	9	% 11.4
	Yok	70	% 88.6
Rezeksiyon tipi			
	R0	72	% 91.1
	R1	7	% 8.9
*Adenokarsinomların %92'si (n:23) özefagus alt uçta gözlenmiştir. R0: Cerrahi sınır negatif R1: Mikroskopik cerrahi sınır pozitif			

Tablo 2: Sistemik tedavi ve radyoterapi yan etkileri

	Yok	Derece 1	Derece 2	Derece 3 ve üzeri
Bulantı-kusma	74 (% 40.7)	87 (% 47.8)	19 (% 10.4)	2 (% 1.1)
Nötropeni	121 (% 66.5)	43 (% 23.6)	10 (% 5.5)	8 (% 4.4)
Trombositopeni	155 (% 85.2)	15 (% 18.2)	9 (% 4.9)	3 (% 1.6)
Diare	162 (% 89)	19 (% 10.4)	1 (% 0.5)	-
Mukozit-Stomatit	74 (% 40.7)	85 (% 46.7)	23 (% 12.6)	-
Oral alım bozukluğu	74 (% 40.7)	108 (% 59.3)*		
Nefrotoksisite	177 (% 97.3)	5 (% 2.7)*		
Hepatotoksisite	171 (% 93.9)	11 (% 6.1)*		
*Derecelendirme yok, var olduğunu gösterir.				

Tablo 3. Multimodal tedavi açısından hasta gruplarının karşılaştırılması

		Multimodal tedavi alan grup n=63	Multimodal tedavi almayan grup n=86	P değeri
Yaş	Median			



Cinsiyet	Kadın	23 (% 36.5)	40 (% 46.5)	0.146
	Erkek	40 (% 63.5)	46 (% 53.5)	
Sigara	İçen	39 (% 61.9)	46 (% 53.4)	0.255
	İçmeyen	24 (% 38.1)	40 (% 46.6)	
Kronik Alkol	Alan	5 (% 7.9)	4 (% 4.6)	0.342
	Almayan	58 (% 92.1)	82 (% 95.4)	
Kororbidite	Var	18 (% 28.5)	24 (% 27.9)	0.536
	Yok	45 (% 71.5)	62 (% 72.1)	
Ailede malignite	Var	19 (% 30.1)	18 (% 20.9)	0.137
	Yok	44 (% 69.9)	68 (% 79.1)	
Tümör grad	İyi diferansiye	13 (% 20.6)	6 (% 6.9)	0.014
	Orta diferansiye	38 (% 60.0)	51 (% 59.3)	
	Az diferansiye	12 (% 19.4)	29 (% 33.8)	
Lokalizasyon	Üst	1 (% 1.7)	25 (% 29.0)	<0.001
	Orta	11 (% 17.4)	26 (% 30.2)	
	Alt	51 (% 80.9)	35 (% 40.8)	
Preklinik evre	Evre 2	6 (% 9.5)	6 (% 6.9)	0.489
	Evre 3	57 (% 90.5)	80 (% 93.1)	
Histolojik Tip	Adenokarsinom	9 (% 14.2)	8 (% 9.3)	0.597
	Skvamoz hücreli	52 (% 82.5)	76 (% 88.3)	



	Adenoskuamoz	2 (% 3.3)	2 (% 2.4)	

Tablo 4: Tek değişkenli analizlerde progresyonsuz sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

		Ortanca (ay)	GA % 95	P değeri
Cinsiyet	Erkek	16.2	12.2- 20.3	0.171
	Kadın	20.4	8.7- 31.3	
Histolojik tip	Adenokarsinom	20.6	6.8- 34.5	0.965
	Skuamozhücreli	37.3	11.1- 20.7	
	Adenoskuamoz	21.4	5.4- 26.6	
Tümör lokalizasyonu	Üst	16.2	4.9- 27.6	0.960
	Orta	14.8	8.4- 21.2	
	Alt uç	18.9	13.1- 24.7	
Diferansiasyon derecesi	İyi	34.3	22.2- 46.4	0.005
	Orta	18.3	11.8- 24.8	
	Az	9.5	6.7- 12.2	
Multimodal tedavi varlığı	Var	28.9	24.4- 33.4	<0.001
	Yok	14.8	8.3- 21.4	
Lenfovasküler invazyon	Yok	30.7	19.2- 42.1	<0.001
	Var	16.5	11- 22	
Perinöral invazyon	Yok	27.6	20.8- 34.4	0.075
	Var	19.8	12.2- 27.4	
Rezeksiyon tipi	R0	29.4	24.6- 34.2	<0.001
	R1	9.9	4.8- 14.9	



Neoadjuvan tedavi yanıtı	Var	30.1	22.9- 38.5	0.042
	Yok	12.9	12.7- 13.1	
Tanıda metastaz varlığı	Yok	20.6	13.9- 27.4	<0.001
	Var	7.6	6.1- 9.1	
R0;cerrahi sınır negatif , R1;mikroskopik olarak cerrahi sınır pozitif GA; Güven aralığı				

Tablo 5: Tek değişkenli analizlerde genel sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

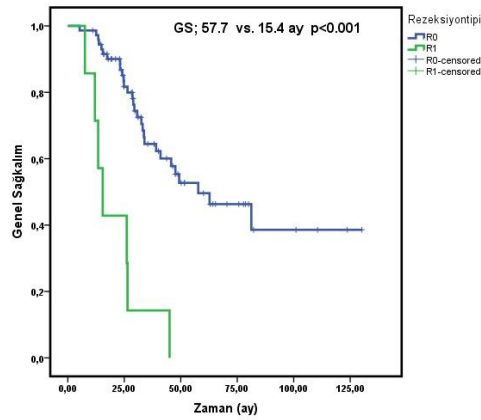
		Ortanca (ay)	GA % 95	P değeri
Cinsiyet	Erkek	26.4	21- 31.7	0.027
	Kadın	45	20.4- 69.6	
Histolojik tip	Adenokarsinom	28.8	21.2- 36.4	0.330
	Skvamozhücreli	28.6	21.7- 35.5	
	Adenoskuamoz	17.4	-	
Tümör lokalizasyonu	Üst	31.4	16.5- 46.2	0.834
	Orta	24.8	16.3- 33.3	
	Alt uç	28.9	19.4- 38.4	
Diferansiasyon derecesi	İyi	41	22.1- 59.9	<0.001
	Orta	35.2	16.2- 54.2	
	Az	14.8	9.7- 20	
Multimodal tedavi varlığı	Var	47.6	29.3- 65.8	<0.001
	Yok	28.1	20.1- 36.1	
Lenfovasküler invazyon	Yok	57.7	33.8- 81.6	0.138
	Var	33.1	21.5- 44.6	



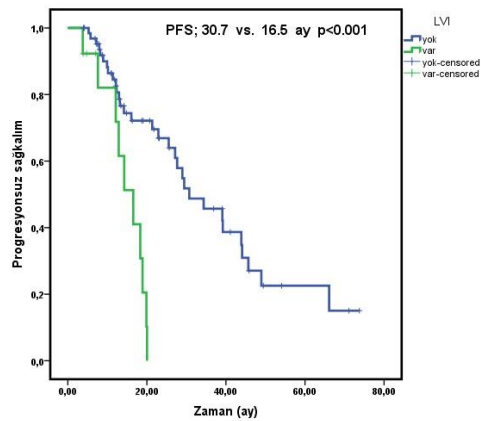
Perinöral invazyon	Yok	49.2	33.1- 65.3	0.624
	Var	33.1	21.2- 44.9	
Rezeksiyon tipi	R0	57.7	28.9- 86.4	<0.001
	R1	15.4	10.2- 20.5	
Neoadjuvan tedavi yanıtı	Var	62.7	59.5- 92.8	0.005
	Yok	26.4	16.6- 42.7	
Tanıda metastaz varlığı	Yok	33.9	26- 41.8	<0.001
	Var	11.6	8- 15.2	
R0;cerrahi sınır negatif, R1;mikroskopik olarak cerrahi sınır pozitif; GA; Güven aralığı				

Tablo 6: Progresyonsuz sağkalım ve Genel sağkalım için çok değişkenli cox regresyon analizi

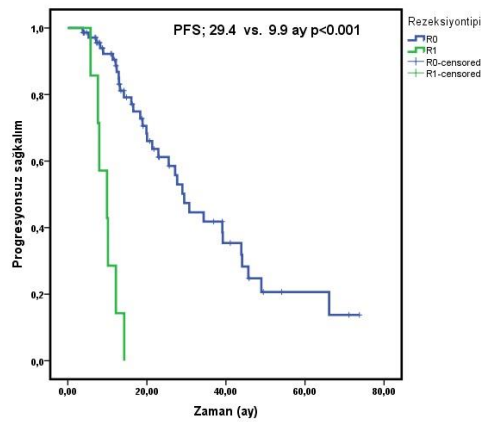
		Progresyonsuz sağkalım		Genel sağkalım	
		HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	P
Rezeksiyon tipi					
	R1	1.00	<0.001	1.00	<0.001
	R0	0.031 (0.004-0.209)		0.083 (0.022- 0.319)	
Lenfovasküler invazyon varlığı					
	Yok	1.00	0.004	-	-
	Var	6.721 (2.318-11.289)		-	
GA; Güven aralığı					



Figür 1. Rezeksiyon tipine göre GS eğrileri



Figür 2. Rezeksiyon tipine göre PS eğrileri



Figür 3. Lenfovasküler invazyon varlığına göre PS eğrileri

TARTIŞMA

Çalışmamızda tek merkez verisi olarak özefagus kanseri tanısı ile takipli hastaların genel demografik, klinik, prognostik ve sağkalım verilerini inceledik. Bölümümüzde takipli, tüm özefageal seviyelerde ve tüm evrelerde sistemik tedavi alan heterojen bir grup hastayı gözlemsel olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında literatür ile uyumlu olarak çoğunluğun 50-60 yaş arasında olduğu ve etiyolojik faktörler açısından sigara içme oranını yüksek olduğu saptanmıştır (2, 6). Retrospektif çalışma olması itibarıyla obezite, diet alışkanlığı, reflü bulguları gibi risk faktörleri değerlendirilememiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, malnütrisyon gibi komorbid hastalıklar daha sık skuamöz hücreli kansere eşlik ederken diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı adenokanserlerle birlikte daha sık görülür (27). Bizim hasta grubumuzun yaklaşık dörtte birinde (%26.9) komorbidite gözlenmiş ve en sık hipertansiyona (%48.9) rastlanmıştır. Tedavi başlangıcında nütrisyonel ölçüm yapılmadığı için malnütrisyon durumları bilinmemektedir.

Özefagus kanseri histolojik iki alt tipten oluşur. Son yıllarda adenokanser sıklığı artış gösterse de skuamöz hücreli kanser en sık görülen histolojik tiptir. Adenokanser daha çok alt uçta görülürken skuamöz hücreli tip her üç bölgede de bulunur (27). Bizim hasta grubumuzda da skuamöz hücreli tip en sık görülen alt tip olarak her üç bölgede de gözlenmiş ve adenokanserlerin %92'si alt uçta saptanmıştır.

Tedavi öncesi evreleme için konvansiyonel tomografilerin PET BT ile desteklenmesi hem uzak metastaz hem de nodal tutulum olan bölgelerin saptanması açısından önemlidir. Özellikle tomografilerinde uzak metastazı olmayan hastalar için doğru evrelemeyi sağlar (10). Hastalarımızda tedavi öncesi PET BT çekim oranı %89.6 olup PET BT çekilmeyen hastalar tanıda metastatiktir. Uzak metastaz bölgesi olmayan hastalarda tedavi seçimini etkileyecek olan tümör derinliği ve lokorejyonel nod tutulumu gibi prognostik faktörlerin



Orijinal Makale

değerlendirilmesi için EUS planlamalıdır (2, 11). Bölgemizde EUS yapan merkezlerin azlığı nedeniyle tedavi öncesi EUS çekim oranımız düşüktür (%7.1).

Anatomik bölge açısından üst özefagus tümörleri için cerrahi tedavinin mortalitesi ve morbiditesi göz önüne alındığında definitif kemoradyoterapi ile tedavisi ön plandadır. Platin bazlı kemoterapi ile küratif doz radyoterapi (50-70 Gy) birlikte uygulanır (8). Çalışmamıza dahil edilen üst özefageal kanserli hastaların % 89'una (n: 24) definitif kemoradyoterapi uygulanmıştır. İki hasta (%7.4) opere edilmiştir ve 1 (3.6) hasta metastatik hastalığa sahiptir. Definitif kemoradyoterapi uygulanan hastalara en az 50 Gy radyoterapi verilmiştir.

Erken evre olmayan lokal ileri rezeke edilebilen özefagus kanserlerinin tedavisine neoadjuvan kemoradyoterapi eklenmesi ile dramatik sağkalım farkı CROSS çalışması ile elde edilmiştir (13). Özefagusun çoğunluğu alt uçtan olmak üzere her seviyesinden ve yine çoğunluğu adenokarsinom olmak üzere tüm histolojik alt gruplardan hastanın alındığı randomize prospektif Faz III bu çalışmada radyoterapi eş zamanlı karboplatin (2 AUC) ve paklitaksel (50mg/m²/hafta) verilmiştir. Toler edilebilir düşük dereceli yan etkilerin yanında neoadjuvan kemoradyoterapi kolunda %92 cerrahi sınır negatifliği (R0) ve % 29'unda patolojik tam yanıt elde edilmiştir. Patolojik tam yanıt skuamoz hücreli grupta daha fazladır (%49 vs %23, p=0.008). Yalnızca cerrahi uygulanan kolda %69 cerrahi sınır negatifliği (p<0.001) sağlanmıştır. İki grup arasındaki sağkalım farkı iki katından fazladır (49.4 vs 24.0) (13). Çalışma grubumuza bakıldığında neoadjuvan kemoradyoterapi verilen hastaların %82.3'üne karboplatin paklitaksel tedavisi verilmiştir. Patolojik tam yanıt oranı %44.8 ve bu hastaların %84.6'sı (n:22) skuamoz hücreli karsinom tipindedir. Tam ve kısmi yanıt alınan tüm hastalara bakıldığında tümör lokalizasyonu %80.4 alt uçtadır. Neoadjuvan kemoradyoterapi yanıtı (kısmi ve tam) alınan tüm hastalarda cerrahi sınır negatifliği (R0) oranı %98.1'dir. Sadece cerrahi yapılan 21 hastamızın R0 oranı %81'dir. Direk cerrahi yapılan grup ile neoadjuvan kemoradyoterapi verilen grup arasındaki sayısal dengesizlik nedeniyle istenen karşılaştırmalar yapılamamıştır. Neoadjuvan kemoradyoterapi grubunda CROSS çalışması ile uyumlu olarak

yüksek patolojik tam yanıt ve R0 oranları elde edilmiştir. Ayrıca tek değişkenli analizlerde neoadjuvan tedavi yanıtı ve multimodal tedavi varlığı ile hem GS hem de PS avantajı sağlanmıştır.

Preoperatif neoadjuvantedavi sonrası rezidü nodal hastalık varlığında postoperatif adjuvan kemoterapinin sağkalım avantajı gösterilmiştir (25, 26, 28). Fakat çalışmamızda neoadjuvan tedavi sonrası adjuvan tedavi verilen hasta sayısının çok küçük olması nedeniyle istatistik yapılamamıştır. Bu hastalar multimodal grupta incelenmiştir.

Özefagus kanserinde sağkalımı etkileyen prognostik faktörler şimdiye kadar yapılan araştırmalarda yaş, performans skoru, evre, tümör derecesi, neoadjuvan tedavi, tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu, LVİ ve cerrahi sınır negatifliği olarak bulunmuştur (29-31). Neoadjuvan kemoterapi alan 400 hastalık bir çalışmada LVİ ve cerrahi sınır negatifliği kuvvetli prognostik faktör olarak bulunmuştur (31). Bizim çalışmamızda da cerrahi sınır negatifliği hem GS'ı hem de PS'ı, LVİ ise PS'ı etkileyen anlamlı prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın retrospektif ve heterojen bir grup hastadan oluşması en önemli kısıtlılığdır. Uygulanan tedavilerin farklılığı nedeniyle tam olarak homojen bir grup oluşturulamamıştır. Retrospektif olması nedeniyle risk faktörleri ile ilgili geniş bilgi sahibi olunamamıştır. Bazı küçük grupların varlığı nedeniyle literatürle uyum araştırılamamıştır. Bu nedenle 182 hastanın gözlemsel verisi paylaşılmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak tek merkeze ait veriler sunulmuş ve oluşturulan alt gruplarda tedavi yanıtı, rezeksiyon tipi, histolojik alt tip ve tümör lokalizasyonu ile ilgili literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiştir. Tek değişkenli analizlerde tümör diferansiyasyon derecesi, multimodal tedavi varlığı, rezeksiyon tipi, neoadjuvan tedavi yanıtı ve tanıda metastaz varlığının sağkalımları etkilediği çok değişkenli analizlerde ise LVİ ve cerrahi sınır negatifliğinin kuvvetli prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir. Daha fazla hasta sayısına, homojen gruplar sağlanarak prognoza etki eden faktörlerin daha ayrıntılı



incelenebilmesi için ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarların hiçbir çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

- Domper Arnal MJ, Ferrandez Arenas A, Lanas Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21:7933-43.
- Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician.* 2017;95:22-28.
- Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet.* 2013;381:400-12.
- Huang FL, Yu SJ. Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. *Asian J Surg.* 2018;41:210-15.
- Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2241-52.
- Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1404-13.
- Sharma P, McQuaid K, Dent J, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop. *Gastroenterology.* 2004;127:310-30.
- Zhang P, Xi M, Zhao L, et al. Clinical efficacy and failure pattern in patients with cervical esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015;116:257-61.
- Cavallin F, Scarpa M, Cagol M, et al. Esophageal Cancer Clinical Presentation: Trends in the Last 3 Decades in a Large Italian Series. *Ann Surg.* 2018;267:99-104.
- Meltzer CC, Luketich JD, Friedman D, et al. Whole-body FDG positron emission tomographic imaging for staging esophageal cancer comparison with computed tomography. *Clin Nucl Med.* 2000;25:882-7.
- Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg.* 2002;236:376-84; discussion 84-5.
- Eren T, İmamoğlu Gİ, Yildiz F, et al. Local treatment options for management of loco-regional esophageal squamous cell carcinoma. *RJMM.* 2019;122:36.
- van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-84.
- Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:305-13.
- Burmeister BH, Smithers BM, Gebiski V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:659-68.
- Lee JL, Park SI, Kim SB, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2004;15:947-54.
- Mariette C, Dahan L, Mornex F, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol.* 2014;32:2416-22.
- Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1997;337:161-7.
- Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008;26:1086-92.
- Tulay E, Karacin C, Gokhan U, et al. Efficacy of the Combination of Modified Docetaxel, Cisplatin and Fluorouracil in Locally Advanced Gastric Cancer: Evaluation of Real-Life Outcomes. *UHOD.* 29:001-09.
- Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12:681-92.
- Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005;23:2310-7.
- Rice TW, Adelstein DJ, Chidel MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1590-6.
- Bedard EL, Inculet RI, Malthaner RA, Brecevic E, Vincent M, Dar R. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2423-30.
- Burt BM, Groth SS, Sada YH, et al. Utility of Adjuvant Chemotherapy After Neoadjuvant Chemoradiation and Esophagectomy for Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2017;266:297-304.
- Mokdad AA, Yopp AC, Polanco PM, et al. Adjuvant Chemotherapy vs Postoperative Observation Following Preoperative Chemoradiotherapy and Resection in Gastroesophageal Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:31-38.
- Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut.* 2011;60:1449-72.
- Glatz T, Bronsert P, Schafer M, et al. Perioperative platin-based chemotherapy for locally advanced esophagogastric adenocarcinoma: Postoperative chemotherapy has a substantial impact on outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:1300-7.
- Wu H, Liu C, Xu M, Guo M, Xu S, Xie M. Prognostic value of the number of negative lymph nodes in esophageal carcinoma without lymphatic metastasis. *Thorac Cancer.* 2018;9:1129-35.
- Tonoiso C, Ikushima H, Kubo A, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of definitive radiotherapy for esophageal cancer. *J Med Invest.* 2019;66:99-105.
- Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 2014;32:2983-90.

Mide Kanserli Hastalarda Radyoterapi Hacimlerine Göre Lokal Bölgesel Yineleme Alanlarının Tanımlanması

Failure Sites with respect to Radiotherapy Volumes in Gastric Cancer Patients

Suheyly Aytac Arslan¹, Gulhan Guler Avci²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Ankara, Turkey

²Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology, Tokat, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.01.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 05.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.71601

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ:Bu çalışmanın primer amacı, küratif cerrahi ve adjuvan kemoradyoterapi (KRT) uygulanan mide adenokarsinomlu hastaların lokal yineleme bölgelerini radyoterapi planları ile birleştirilerek tanımlamaktır. İkincil amaç ise sağkalım sonuçlarını sunmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER:İki merkezde küratif rezeksiyon yapılan ve adjuvan KRT alan 62 erişkin mide adenokarsinomlu hasta retrospektif olarak incelendi. Radyoterapi 25-28 fraksiyonlarda 4500-5040 cGy olarak uygulandı. Takipte, nüksün tariflendiği bilgisayarlı tomografi görüntüleri RT planlama sistemine aktarıldı ve RT izodoz eğrilerine göre nüks bölgesi tanımlandı.

BULGULAR:Ortanca takip süresi 18 aydı, 22 hastanın (%35) hastalığı tekrarladı. Beş hastada izole lokal-bölgesel başarısızlık (3 nodal, 2 lokal nüks) görüldü. Bu nükslerin üçü RT alanında, biri marjinal nüks, kalan biri de RT alanı dışında idi. İki nodal nüks, %95 ve %100 izodoz eğrisi içinde kalırken, diğer nodal nüks ise reçete edilen dozun %20'sini oluşturduğu izodoz hattında idi. Bir lokal nüks, %90 izodoz eğrisi içinde, anastomoz bölgesinde, diğeri ise %50 izodoz eğrisi içinde, peritoneal yüzeydeydi. Üç ve beş yıllık genel sağkalım (GS) sırasıyla %71 ve %55 olarak bulundu. D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda genel sağ kalım daha yüksek olup farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ:Lokal nüks bölgesinin tanımlanması RT hedef hacmin belirlenmesinde yol gösterici olabilir. Bunun için daha fazla hasta ile yapılan kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: lokal-bölgesel nüks, gastrik karsinom, kemoradyoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION:The primary aim of this study is to evaluate and define locoregional recurrence regions individually matching with radiotherapy (RT) plans in gastric adenocarcinoma patients treated with curative surgery and adjuvant chemoradiotherapy (CRT). The secondary aim is to present the survival results.

METHODS:62 adult gastric adenocarcinoma patients who underwent curative resection and received adjuvant CRT at two radiation oncology centers were analyzed. The 4500-5040 cGy was delivered in 25-28 fractions. At follow-up, computed tomography, which described recurrence, was transferred to the RT planning system and defined the site of relapse according to RT isodose curves.

RESULTS:The median follow up time was 18 months, 22 patients (35%) have been relapsed. Five patients had isolated loco-regional failure. Three of these relapses were in the RT field, one was marginal recurrence and the remaining one was outside the RT field. Two nodal recurrence regions were covered by 95% and 100% isodose lines and the other nodal recurrence region was covered by 20% isodose line with respect to their initial radiotherapy volumes. One local recurrence was in the anastomosis site covered by 90% isodose line and the other was on the peritoneal surface covered by 50% isodose line. The 3 and 5-year overall survival (OS) were 71% and 55% respectively, and were better with D2 lymph node dissection without statistical significance.

DISCUSSION AND CONCLUSION:Identification of the local recurrence site may be helpful in determining the RT target volume. For this, controlled studies with more patients are needed.

Keywords: loco-regional recurrence, gastric carcinoma, chemoradiotherapy

INTRODUCTION

Gastric Cancer is the 3rd leading cause of death worldwide accounting for over 782000 deaths in 2018 (1). The mainstay of curative treatment is complete resection with adequate margins and nodal dissection. High incidence of recurrence rate even after optimal surgery has led to the use of adjuvant therapies in an attempt to decrease locoregional and distant relapse. Survival benefit with chemotherapy is well-defined with a meta-analyse (2) mainly confined to or driven by Asian trials (2-5).

Surgical series document that locoregional recurrence occurs in 40-60% of patients, especially in tumor bed, anastomosis site, and regional nodes in stage 2-3 disease. Within this context, radiotherapy (RT) is a good method to increase locoregional control, thus improve outcome (6-8). Another way to overcome the nodal component of locoregional failure is to extend the dissection. Although meta-analyses demonstrated that D2 node dissection can improve survival in patients with resectable gastric carcinoma, the increased incidence of postoperative mortality reduces its benefit (9).

Beginning from the Intergroup 0116 (INT 0116) trial published first in 2001, combination therapies with chemotherapy and radiation (CRT) demonstrated local control and survival advantage in different series both in D1 and D2 dissected subgroups and has become standard adjuvant treatment for gastric adenocarcinomas (10-12).

However, toxicity is a concern in patients treated with CRT (10,13). In the INT 0116 trial, where 4500 cGy of radiation was delivered in 25 fractions to the tumor bed and regional nodes with generous margins in two-dimensional (2D) manner, especially hematologic and gastrointestinal acute side effects were the reason for cessation of treatment in 17% of patients.

Three-Dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) techniques allow further tailoring of the irradiated volume to avoid excessive acute and late toxicity without compromising local control (14). It is highly important to determine characteristics of local failures with respect to RT volumes even in D2 dissected gastric cancer patients to guide for further treatment alternatives. It can give us an idea about the delineation of target volume with modern RT techniques and the need for dose escalation. It is not known that how many local recurrences are within the RT area and whether relapses can be prevented if the RT field can be expanded. In this respect, current study was aimed to analyze recurrence patterns of gastric adenocarcinoma patients and survival rates treated with curative surgery and adjuvant CRT in two different radiation oncology centers in Turkey.

MATERIAL METHOD

We conducted a retrospective review of 62 adult gastric adenocarcinoma patients who underwent curative resection and received adjuvant CRT at our institutions, between July 2010 and July 2015. Data were assembled using hospital medical records. Following preoperative assessment, a total or subtotal gastrectomy and lymph node dissection was done. Splenectomy was not routinely carried out. Patients were staged using the TNM 7th edition. Adjuvant CRT was offered to all patients irrespective of their age if they had good performance (ECOG 2) with stages 1b through 3. Chemoradiotherapy was initiated 4-6 weeks postoperatively. Chemotherapy agent were either intravenous 5-Fluorouracil and Folinic Acid or oral Capecitabine. The 4500-5040 cGy was delivered in 25-28 fractions to the tumor bed, anastomosis site, duodenal stump, remaining stomach if surgical margins around the primary tumor is less than 5 cm and regional lymph nodes (LNs) according to tumor

localization with 1 to 1.5 cm additional margin either 3D-CRT or IMRT.

Patients were checked weekly by their treating radiation oncologist and medical oncologist for acute toxicity during RT course and then followed up every 3 months for 2 years unless otherwise specified. Follow up consisted of physical examination, complete blood count, liver and kidney function tests, abdominal ultrasonography or computed tomography (CT) scans and upper gastrointestinal endoscopy as clinically indicated. Patients who are lost to follow up and could not manage to finish the planned treatment were excluded from the study. Recurrences were classified as local, regional and distant. Local recurrence was defined as recurrence at tumor bed, anastomosis site, duodenal stump and remaining stomach. Regional recurrence was defined as recurrence at the regional lymph nodes within the radiation portal. Common hepatic, celiac, splenic, hepatoduodenal LNs (except splenic hilar LNs) involved in the irradiated volume were categorized as group 2 LNs, whereas LNs at the posterior plane of the pancreatic head, superior mesenteric vein, or para-aortic LNs between the upper border of the onset of the celiac artery and the lower border of the left renal artery contained in the irradiated volume were categorized as group 3 LNs. Metastasis in liver, lung and other organs accepted as distant relapse. Since conformal RT fields do not encompass whole peritoneal cavity, peritoneal carcinomatosis, independent from the location of this deposits, was scored as distant relapse also. First radiological recurrence and histological (whenever possible) confirmation date and time of death were recorded. Follow up data were analyzed and the site of first recurrence was detected and contoured on diagnostic CT images with consultation of another radiologist for final decision. Thus, isolated local recurrences identified. Then, CT images of locally recurred patients were transferred to radiation planning system and fused with RT planning CT. The landmarks for

fusion were vessels primarily and bones. Recurrent lesion contours were transferred to the planning CT with the help of consultant radiologist. The plan of RT copied to CT where recurrence was detected and the isodose lines encompassing recurrent lesions were obtained. Recurrences encompassing by the 90% isodose line (dose curve in 90% of RT dose) were considered to be in field, 50-90% isodose lines were marginal. If it was not covered by 50%, it was considered out of field.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS version 22. Kaplan-Meier survival analysis was used to estimate overall survival (OS). The log rank test was used for comparison of survival curves. We defined OS as the time from surgery to death from any cause. Cox regression was used to identify factors affecting survival. All statistical tests were conducted two-sided and a p-value 0.05 was regarded statistically significant.

RESULTS

From July 2010 to July 2015, 62 curatively resected gastric adenocarcinoma patients who received CRT were identified. Patient and disease characteristics are shown in Table 1. Tumor was placed generally to antrum while pain and weight loss were the most presenting symptoms. R0 resection (97%) and D2 dissection (55%) was obtained predominantly. Apart from two patients with surgical margin positivity, all patients received 4500 cGy RT concomitant with mainly FUFA chemotherapy.

After a median follow up of 18 months (range 5-67 months), 22 patients (35%) had experienced relapse. The 3 and 5-year OS were 71% and 55% respectively. Overall survival rates were found better with D2 dissection without statistical significance (Figures 1). Other prognostic factors affecting survival were

analyzed using Cox regression model. No Table

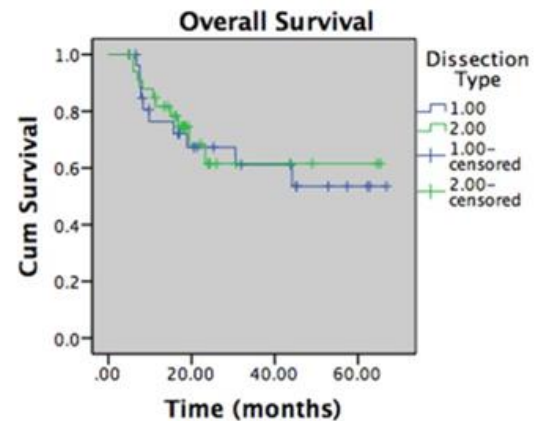
1. Characteristics of Patients

Gender	Female	19 (31%)
	Male	43 (69%)
Age	Mean	60(SD:10.2)
	Median	61(34-80)
Tumour Dimension	Mean	3.9cm (SD:2.7)
	Median	3 cm(range:1-13)
Dissected Nodes	Mean	27(SD:14.6)
	Median	25(range:1-75)
Involved Nodes	Mean	5(SD:5.8)
	Median	3(range:0-24)
Dissection Type	D1	28 (45%)
	D2	34 (55%)
T Stage	T1	2 (4%)
	T2	6 (11%)
	T3	22 (34%)
	T4	32 (51%)
N Stage	N0	16(26%)
	N1	13(21%)
	N2	10(16%)
	N3	23(37%)
Stage	Stage1	4(6%)
	Stage2	18(29%)
	Stage3	40(65%)
Margins	Positive	2(3%)
	Negative	60(97%)
Total RT doses	45Gy	60(97%)
	50.4Gy	2(3%)
Chemotherapy	FUFA	52(83%)
	Capesitabine	10(17%)

SD:Standart Deviation,FUFA: 5 Fluorouracil-Folic Acid

significant correlations were found between dissection type, number of lymph nodes removed or involved and survival.

Figure 1. Log rank analyze for dissection type.



Among the 22 patients that have observed relapse during the follow up period, 5 (8%) patients of them were locoregionally recurred as the first site of relapse. Recurrent lesions were embedded to RT plans and new plan was generated as detailed in methodology section (Figure 2). In this context, we identified 3 nodal and 2 local recurrences with one pathologic confirmation, rest evaluated by the radiologist without biopsies. All of the locoregionally recurred patients were underwent D2 node dissection. Two nodal recurrences were determined in group 2 (covered by 95% and 100% isodose) and one in group 3 (covered by 20% isodose) LN groups. Local recurrences were found in anastomosis site (biopsy confirmed and covered by 90% isodose) and peritoneal surface (covered by 50% isodose) (Table 2).

DISCUSSION

In current study, 62 curatively resected gastric carcinoma patients were examined in terms of

recurrence pattern and survival. The 3 and 5-year OS were 71% and 55% respectively, and better with D2 dissection without statistical significance. During the 18 months follow up, 5 (8%) patients had locoregional failure as the first site of relapse. All of them had R0 and D2 resection. Nodal recurrences were in group 2 in 2 patients (covered by 95% and 100% isodose) and group 3 in one patient (covered by 20% isodose). One of the local recurrences was detected in anastomosis site (biopsy confirmed and covered by 90% isodose) and the other one was found on peritoneal surface (covered by 50% isodose) when compared to their initial RT volumes.

Survival rates after surgery alone for gastric carcinoma are 34% to 70% for patients in stages 1 and 2 and 7% to 20% for stages 3 and 4 (15, 16). Take into consideration the recent merits in survival that have been accomplished with postoperative CRT and perioperative chemotherapy, adjuvant treatment is the standard of care for patients with resectable gastric cancer more advanced than stage T2N0 (10, 11, 17). The Intergroup 0116 randomized study of 556 patients with resectable gastric adenocarcinoma illustrated that postoperative CRT with FUFA improved 5-year overall survival (40% vs 22%) and locoregional recurrence rate (LRR) (19% vs 29%) compared with surgery only. Despite the use of CRT, LRR was found 19% for five years (10, 11). We have found a 5-year OS of 55% in our relatively small number of curatively resected gastric carcinoma patients.

Survival benefit with extended dissection is a subject of debate between western and eastern World. There is quite evidence demonstrating survival benefit with D2 dissection in eastern world (18). Dutch trial was reported in 2010 and may change the Western opinion regarding the question of long survival benefit of D2 versus D1 lymphadenectomy (19). Inspection of the 15-year survival curve discloses an initial dip in the D2 arm mirroring the higher perioperative mortality, but between years 4 and 5 the

survival curves cross and continue to separate with 8% higher survival in the D2 arm at 15 years (29 vs. 21%; $P = 0.34$). This result is not statistically significant, but the crossing of the survival curves recommend that there may be a long-term survival profit to D2 lymphadenectomy that was able to equate for the initial higher perioperative mortality in this group. Patients undergoing D2 lymphadenectomy had a significantly lower ratio of disease-specific death (37 vs. 48%; $P = 0.01$) than those dissected D1 lymphadenectomy. More patients in the D1 arm had local recurrence at the time of death (41 vs. 30%, $P < 0.05$) (18).

Since INT 0116 was mainly criticized for its majority of D1 dissected patients, the role of RT in D1 versus D2 dissected group was questioned. Dikkers et al. (20) compared the outcome of the patients who received CRT with the historical surgery only group randomly assigned to either D1 or D2 dissection. They found out local recurrence rate after 2 years was significantly higher in surgery solely group (17% vs 5%; $p = .0015$). But this did not turn into a significant survival difference, 71% vs 67% at 2-years. Subgroup analysis of the study revealed that local recurrence rate was significantly lower in D1 dissected CRT group compared with D1 resection alone group (2% vs 8% $p = .001$) but benefit was not translated to survival. There were no differences between D2 dissected CRT group compared to D2 dissection alone in respect of local recurrence rate (12% vs 13%) (20).

RT profit in D2 dissected group was the unique property of the Artist trial (21) which randomly allotted pathologically staged IB to IV (M0) gastric cancer patients to adjuvant chemotherapy encompassing six cycles of capecitabine and cisplatin (XP) or 2 cycles of XP before and after concurrent capecitabine and RT (XPRT). After a median follow-up of 7 years, updated analysis demonstrated that there was still not a significant difference in DFS for the whole study population nevertheless, the node-positive patients treated on the XPRT arm

Table 2. Characteristics of Recurrent Patients

Patient	Gastrectomy	Dissection	Margin status	Stage	Recurrence Site	Coverage
1	Total	D2	NM	3B(T3 N3a)	NS, Group 2	%100
2	Subtotal	D2	NM	3B(T4a N2)	NS, Group2	%95
3	Total	D2	NM	3C(T4a N3a)	Surgical bed	%50
4	Total	D2	NM	3A(T4a N1)	NS, Group3	%20
5	Total	D2	CM	3A(T4a N1)	Anastomosis Site	%90

NM: Negative Margin, CM: Close Margin, NS: Nodal Site

preserved a DFS merit (XP arm, 72% vs XPRT arm, 76%; $p=.04$). This study showed that even in D2 dissection RT can provide some benefit over chemotherapy in certain subgroups (21, 22). In our trial, 34 patients (%54.8) have undergone D2 LN dissection. We also compared the survival rates between dissection groups, and found better outcome with D2 dissection without statistical significance. This may be because of relatively small number of patients and we analyzed.

Based on these results, investigators of Artist trial designed another study (23) to establish optimal adjuvant RT indications and target volumes after D2 gastrectomy by employing the data of this trial. They assessed the effect of adjuvant RT on recurrence at each locoregional subsite and examined which subgroups received the most benefit via comparing failure patterns. Forty four (9.6%; 29 in XP, 15 in XPRT; $P = 0.03$) patients evolved local and/or regional recurrence in their series

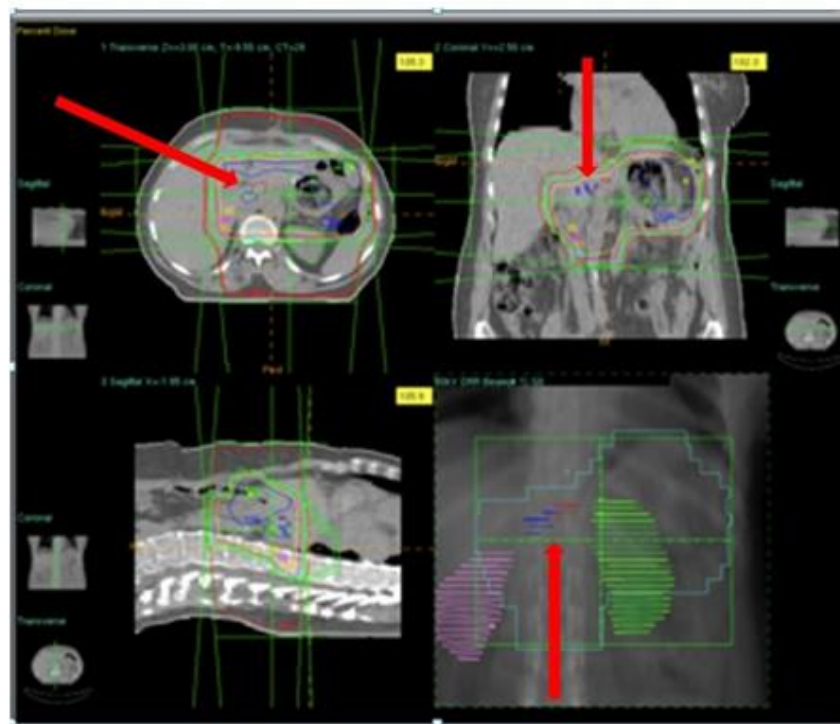


Figure 2. Nodal recurrence of a patient in group 2 lymph nodes (95% isodose). Red arrows indicate the nodal recurrences.

of 458 patients. Among all patients, local recurrence developed in 22 patients (4.8%, 11 in the XP arm; 11 in the XPRT arm). The local recurrence rate (4.8%) did not differ between arms. Within 28 patients with regional recurrence, 23 were in the XP arm and 5 were in the XPRT arm, a difference that was significant ($P < 0.001$). Most regional recurrences (25 of 28, 89.3%) evolved in group 3 LNs despite D2 lymphadenectomy. Only four (0.9%) recurrences took place in group 2 LNs which illustrates us that adjuvant RT primarily affects regional recurrence, mostly in group 3 LNs; Contrary, local failure was not significantly affected by RT (23). In the present study, only one of the 5 locoregional recurrence (20%) was found in group 3 LN region. This can be explained with small sample size and small amount of events of our trial.

Lim et al. (24) examined the recurrence pattern of D2 dissected R0 patients who received CRT according to INT 0116. The 5-year OS and DFS rates were 62% and 58%. During the follow-up period, 13/114 (5%) isolated loco regional recurrence occurred with traditional parallel opposed field technique which is less than our series (24). Fewer patient numbers and or RT technique may also be the reason for this difference.

Conrad et al. (25) examined the recurrence pattern of 197 patients, 7% of all ($n=14$) had isolated locoregional recurrence but only 9 of them could be reviewed with respect to RT volumes. Recurrences encompassing by the 90% isodose line were considered to be in field, 50-90% isodose line were marginal. If it was not covered by 50%, it is considered out of field. In this context; 5 were in field, 2 were marginal and 2 were out of field (25). The current study is the first study analyzing the detailed localization of recurrences individually with reviewing the coverage of the isodoses matching with the RT planning CT in 3D. We had a total of 5 locoregional recurrences, 3 were in field, one was marginal and 1 was out of field. Out of field relapse was in group 3 nodal station which is not routinely included to PTV. This

brings the idea of including this region to target volume but total number of patients analyzed is very low to draw such firm conclusions. Furthermore, this study demonstrated that marginal relapse could have been remained in RT field in traditional parallel opposed RT plans.

In this study, we aimed to explore locoregional regions individually to understand the patterns of failure in gastric cancer patients treated with adjuvant CRT. One marginal and one out of field recurrence shows that arrangement of treatment portal fields and delineating the target volumes needs careful attention to avoid locoregional recurrences especially while using IMRT technique. Escalating the doses in some locoregional regions up to the pathological and radiological findings may decrease infield recurrences respect to the critical organs. But we need further studies to increase the doses in some regions routinely.

Reviewed hospitals in this study are low income centers by less than 50 gastrectomies per year. This may also have caused selection bias in some extent.

Conclusion

Delineation of RT target volume is highly essential when using conformal techniques in postoperative setting. Identification of the local recurrence site may be helpful in determining the RT target volume for minimizing locoregional recurrences.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018, 1-31.
2. Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomised trials. Annals of Oncology 2000; 11:837-843.
3. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and updated meta-analysis. Eur J Surg 2002;168:597-608.

4. Panzini I, Gianni L, Fattori P P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. *Tumori* 2002; 88(1):21-27.
5. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010; 303(17):1729-1737.
6. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC) report on 370 patients. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1998;42(5): 929-934.
7. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, Holbrook MA, Schutt AJ, Reitemeier RJ. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 1984; 2:1249-1254.
8. Takahashi M, Abe M. Intra-operative radiotherapy for carcinoma of the stomach. *European journal of surgical oncology* 1986; 12:247-250.
9. Mocellin S, McCulloch P, Kazi H, Gama-rodrigues JJ, Yuan Y, Nitti D. Extent of lymph node dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 12;(8): CD001964
10. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated Analysis of SWOG-Directed Intergroup Study 0116: A Phase III Trial of Adjuvant Radiochemotherapy Versus Observation After Curative Gastric Cancer Resection. *J ClinOncol.* 2012; 30(19): 2327-2333.
11. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Scott A. Chemoradiotherapy after Surgery Compared with Surgery Alone for Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.
12. Norero E, Bustos M, Herrera ME, et al. Postoperative adjuvant treatment for gastric cancer improves long-term survival after curative resection and D2 lymphadenectomy. Results from a Latin American Center. *European Journal of Surgical Oncology* 2016;42(1):94-102.
13. Öztürk R, Aydın M, Ankan M, Toğral G, Aydın G, Güngör BŞ. The report of tumor resection prosthesis infection due to *Sphingomonas paucimobilis*. *Acta Oncol Tur* 2016;49(1):57-60.
14. Liu GF, Bair RJ, Bair E, Liauw SL, Koshy M. Clinical outcomes for gastric cancer following adjuvant chemoradiation utilizing intensity modulated versus three-dimensional conformal radiotherapy. *PLoS One* 2014 ;9(1):82642.
15. Gunderson A, Leonard L. Gastric cancer patterns of relapse after surgical resection. *Seminars in radiation oncology* 2002; 12(2):150-161.
16. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer* 2000;88:921-932.
17. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
18. Huang YY, Yang Q, Zhou SW, et al. Postoperative Chemoradiotherapy versus Postoperative Chemotherapy for Completely Resected Gastric Cancer with D2 Lymphadenectomy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013; 8(7): 68939.
19. Songun I, Putter H, Kranenbarg E, Sasako M, van de Velde C. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *The Lancet Oncology* 2010;11(5): 439-49.
20. Dikken JL, Jansen EP, Cats A, et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(14):2430-2436.
21. Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(3):268-273.
22. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer : Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol.* 2015 ;33(28):3130-6.
23. Yu JI, Lim do H, Ahn YC, et al. Effects of adjuvant radiotherapy on completely resected gastric cancer : A radiation oncologist's view of the ARTIST randomized phase III trial. *Radiotherapy and Oncology* 2015;117(1):171-7.
24. Lim DH, Kim DY, Kang MK, et al. Patterns of failure in gastric carcinoma after D2 gastrectomy and chemoradiotherapy: a radiation oncologist's view. *British journal of cancer* 2004; 91(1):11-17.
25. Conrad T, MacLellan S, Kassam Z, et al. Retrospective assessment of patterns of recurrence relative to radiotherapy volumes for adjuvant conformal chemoradiotherapy in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2015; 19(3):887-93.

Can Basal Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predict the Clinical Outcome of Malign Melanoma Patients?

Bazal Nötrofil Lenfosit Oranı Malign Melanom Hastalarında Sağkalımı Öngörebilir mi?

Umur Varol¹, Gozde Kurttel², İbrahim Vedat Bayoglu³, Ahmet Alacacioglu⁴, Ceyhan Varım³, Utku Oflazoglu⁴, Tarik Salman⁴, Yasar Yildiz⁴, Yuksel Kucukzeybek⁴, Mustafa Oktay Tarhan⁵

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İzmir

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

³Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir

⁵İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İzmir

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.09.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 06.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.72325

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bağışıklık sistemi melanom hastalarının sağkalımında etkin bir rol oynamaktadır. Nötrofil lenfosit oranı (NLR) tümöre karşı etkin bağışıklık sisteminin indirek bir göstergesidir. Biz de çalışmamızda malign melanom hastalarında bazal NLR'nin prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Sekiz yıllık dönemde tanı konmuş olan 134 malign melanom hastası retrospektif olarak değerlendirilmiş ve 94 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tanı anındaki NLR değerleri incelenmiştir. ROC analizine göre eşik değer 2,1 olarak saptanmıştır ve bu değere göre hastalar yüksek veya düşük olarak sınıflandırılmıştır. NLR'nin prognostik açıdan hasta ve tümör karakteristikleri ile ilişkisi de araştırılmıştır.

BULGULAR: 94 hastanın 37'si metastatiktir ve 57 hasta adjuvan tedavi almıştır. Hastalardan NLR'si düşük olanların medyan sağkalımı 83,8 ay iken NLR'si yüksek olanların 23,8 aydır. ($p<0,001$). Metastatik olmayan hastalardan NLR düşük grupta medyan sağkalımına ulaşamazken NLR yüksek grupta medyan sağkalım 40,2 aydır ($p=0,031$), medyan hastalıksız sağkalım ise NLR düşük ve yüksek grupta sırasıyla 60,8 ay ve 14,4 aydır ($p=0,038$). Hasta yaşı > 60 olanlarda NLR yüksekliği ile ilişki dışında ($p=0,027$) NLR ile hasta ve tümör karakteristikleri arasında ilişki bulunamamıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Melanom hastalarında NLR yüksekliği kötü prognozla belirgin olarak ilişkili bulunmuştur ve prognoz için bir belirteç olarak kullanılabileceği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Melanom, nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı, prognoz

ABSTRACT

INTRODUCTION: Immune system could play an effective role on clinical outcome of the melanoma patients. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an indirect indicator for the immune response against to the tumor. So, we aimed to evaluate the prognostic importance of basal NLR in patients with malignant melanoma.

METHODS: We retrospectively reviewed 134 patients with malignant melanoma diagnosed in about an eight year period and 94 patients were included in the study. The values of NLR were assessed at the time of diagnosis. NLR cut-off value was determined as 2.1 by ROC curve. All patients were classified as high and low according to this cut-off value. The prognostic significance of NLR on clinical outcome of the patients was evaluated according to tumor or patient characteristics.

RESULTS: Among 94 patients, 37 were metastatic and 57 had received adjuvant therapy. For all cases, median overall survival (OS) was 83.8 months in NLR low group and 23.8 months in NLR high group ($p<0.001$). For non-metastatic subgroup, median OS could not be reached in low NLR group and 40.2 months in high NLR group ($p=0.031$), median disease free survival were 60.8 months and 14.4 months ($p=0.038$) in NLR low and high group, respectively. There were no correlation between NLR and tumor or patient characteristics except of a higher NLR ratio was found in patients age > 60 ($p=0.027$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: High NLR value showed a strong association with poor prognosis in melanoma patients and it can be used as a marker for prognosis.

Keywords: Melanoma, neutrophil, lymphocyte, neutrophil to lymphocyte ratio, prognosis

Introduction

Melanoma is the most fatal type of skin cancer with aggressive clinical behavior and high propensity for lethal metastasis. Incidence and mortality rates of melanoma have been increasing in recent years (1). Early diagnosis is the most critical step in melanoma treatment. The prognosis and success of the treatment in advanced stage melanoma remains limited, despite the advances in immunotherapy and chemotherapy. Several prognostic factors, such as presence of ulceration, lymph node metastases, Clark level, and Breslow thickness have been identified in melanoma (2,3).

Cancer-related inflammation is considered to be important in cancer prognosis and the mechanisms of inflammation that promote tumor progression and immune response suppression remain largely unknown (4-6). In recent years, many studies have been conducted to examine the relationships among biomarkers reflecting inflammation and inflammatory process in cancer. During inflammatory response, there are alterations in the ratio of circulating leukocytes. Physiological responses to inflammation by leukocytes lead to an increase in the number of neutrophils, concomitantly leading to a decrease in the number of lymphocytes, respectively. Studies have demonstrated that increase in neutrophil count and decrease in lymphocyte number is an independent prognostic factor for overall and progression-free survival in many cancers (7,8). Therefore, it is suggested that the ratio of these two subsets (neutrophil/lymphocyte: NLR) may be used as a simple marker of systemic inflammation and immune response (9,10).

Immune system and its response to cancer effects prognosis of several malignant diseases especially the immunogenic ones. Renal cell carcinoma (RCC) and malignant melanoma are the first of these immunogenic cancers. The systemic inflammation-based basal NLR values which is a reflection of immune system were reported to be significance on prognosis of metastatic and non-metastatic RCC (11-13). Several studies have also shown the relationship between NLR and prognosis of many cancers, such as breast, colorectal, ovarian, bladder, gastric and pancreatic cancer (14-19).

NLR is a non-invasive marker which can be measured easily from the peripheral blood

and there are limited data in the literature demonstrating the prognostic significance of NLR in malignant melanoma. In this study, we aimed to investigate the relationship between the basal NLR levels and progress of disease, and the prognostic value of the basal NLR in malignant melanoma patients.

Materials and Methods

Study design

Patients with malignant melanoma diagnosed in about an eight year period were retrospectively evaluated. Neutrophils and lymphocytes values of all patients were recorded at the time of diagnosis before any treatment. Age, gender, TNM staging, Clark level, ulceration and metastasis status of patients were recorded. Patients with chronic diseases such as diabetes mellitus, hypertension, ischemic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, renal and hepatic failure, history of a previous cerebrovascular event, infection, hematologic diseases, rheumatic diseases, or use of a drug which may cause increased in serum leukocyte and neutrophil values, were excluded from the study. Ninety-four patients meeting the appropriate criteria were included in the study.

Treatment details and follow-up

All patients were evaluated in a multidisciplinary way. Non-metastatic high-risk patients (according to node involvement, Breslow thickness, and ulceration) received interferon-based therapy as an adjuvant treatment after surgery. Temozolomide or dacarbazine based treatments were administered as a first-line treatment for patients with metastatic melanoma. As immunotherapy or BRAF inhibitors were not allowed to use in the first line treatment of metastatic patients, they were used in the second or third line. Patients receiving adjuvant therapy were examined every 12 weeks for probable metastases risk, while patients with metastases were examined for a response after the third or fourth course of chemotherapy treatment. Interferon treatment as an adjuvant therapy was completed after one year in the patients without metastases and was then followed up.

Response evaluation

Response evaluation were assessed both during and after treatment using laboratory tests, including tests for hematological and biochemical parameters, as well as computed tomography (CT) or magnetic resonance

imaging of the abdomen and pelvis and/or positron emission tomography CT. For the metastatic group, progression free survival (PFS) was defined as the time from the first day of treatment to the first day of documented progression or death. For patients who died without a known disease progression, we censored the PFS data at the time of their last follow-up. Overall survival (OS) has been calculated as the time from the diagnosis to patient death in both groups. Disease free survival (DFS) was calculated as time from the operation date to the time first local and/or distant recurrences were detected; or as the time last seen date in the patients without follow up.

Statistics

Neutrophil to lymphocyte ratio was calculated retrospectively based on the hemograms at the time of diagnosis. The cut-off value of the calculated ratio was determined according to the ROC curve. Patients were divided into two groups (high and low) according to the cutoff value. Patients were classified based on tumor (T) size (T1-2 and T3-4) and lymph node (LN) involvement (LN negative and LN positive). The relationship between NLR and other prognostic factors, such as ulceration, tumor size, and tumor lymph node involvement, were examined separately in all patients. Quantitative data have been presented as means, medians, and ranges, while qualitative data are presented as frequencies and percentages. A chi-square test or Fisher's exact test was used to compare differences between the low NLR and high NLR groups. Kaplan-Meier method was used for survival analysis, and survival rates of groups were compared using the log-rank. The Cox proportional hazards regression model was used for comparison of NLR and tumor and patient characteristics. All statistical tests were two-sided, and the level of statistical significance was set at 5%. SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used for all statistical analyses.

Results

Of the 134 melanoma patients screened for this study, 94 met the inclusion criteria and were evaluated. Thirty-seven patients had metastases at the time of diagnosis and 57 patients had received adjuvant treatment after surgery. Majority of the patients (54%) were female. The median patient age was 60 years,

ranging from 18 to 94. Nearly all patients had an ECOG PS of 0 or 1. General clinicopathologic characteristics of the patients have been listed in *Table 1*.

Table 1. Patients' characteristics

Characteristics	Number (n)	%
Gender		
Female	51	54
Male	43	46
Age		
<60 years	45	48
>60 years	49	52
Disease status		
Metastatic group	37	61
Non-metastatic group	57	39
Primary tumor (T)		
T1	7	7
T2	8	9
T3	18	19
T4	47	50
Unknown	14	15
Pathology (N)		
N0	37	39
N1	4	4
N2	6	7
N3	29	31
Unknown	18	19
Ulceration		
Yes	40	43
No	17	18
Unknown	37	39
Clark level		
1	1	1
2	2	2
3	12	13
4	30	32
5	14	15
Unknown	35	37
Exitus		
Yes	41	44
No	53	56
NLR		
Low	43	46
High	51	54

The NLR cut-off value was determined as 2.1 by ROC curve. All patients were classified as high and low using a NLR cut-off value of 2.1. The relationship between NLR and gender, tumor stage, lymph node involvement, and state

of ulceration was examined with univariate analysis in all patients. NLR levels were found to be higher, approaching but not reaching the statistical significance limit in patients with T3-4 tumors and in lymph node positive patients at the time of diagnosis. In patients who underwent adjuvant treatment univariate analysis were performed to examine the relationship between NLR and gender, age (<60 and >60), tumor stage, lymph node involvement, metastasis/recurrence development, the status of ulceration, and mortality in follow-up. Higher NLR levels were found statistically higher in patients older than 60 years. Also, NLR levels were found to be higher, approaching but not reaching the statistical significance limit, in patients with T3-4 tumors in adjuvant treatment group (Table 2).

Table 2. Relationship between NLR and patient/tumor characteristics in non-metastatic melanoma patients

Characteristics	NLR			p
	Low (n)	High (n)	All (n)	
Gender				
Female	21	18	39	0.520
Male	9	11	20	
Age				
< 60 years	19	10	29	0.027
> 60 years	11	19	30	
Primary tumor (T)				
T1/T2	10	4	15	0.078
T3/T4	20	25	65	
Pathology (N)				
N (-)	21	16	37	0.239
N (+)	9	13	39	
Ulceration				
Yes	16	17	33	0.918
No	8	7	15	
Metastasis in follow-up				
Metastasis (-)	17	11	28	0.150
Metastasis (+)	13	18	31	

For all patients median OS were 35.5 months (%95 CI 26.2 - 44.7). The effect of NLR on OS was investigated in all patients. OS was found to be 83.8 months (%95 CI NA) in low NLR group and 23.8 months (%95 CI 6.1 - 41.4) in high NLR group (p<0.001) (Table 3; Figure 1).

Table 3. Overall survival, disease-free survival and progression free survival of patients according to NLR

	All patients	NLR high	NLR low	p
Median OS (months)	35.5	23.8	83.8	<0.001
Adjuvant group	82.8	40.2	NA	0.031
Metastatic group	11.9	7.5	13.8	0.033
Median DFS (months)				
Adjuvant group	34.6	14.4	60.8	0.038
Median PFS (months)				
Metastatic group	5.3	4.1	7.6	0.132

OS: overall survival; DFS: disease free survival; PFS: progression free survival

Median OS and DFS were 82.8 months (%95 CI NA) and 34.6 months (95 CI 27.2 - 41.9) in the patients receiving adjuvant treatment, respectively. The effect of NLR on OS and DFS were investigated and median OS could not be reached in low NLR group and median OS was found 40.2 months (%95 CI 28.6 - 51.9) in high NLR group (p=0.031) (Table 3; Figure 2). Median DFS were 60.8 months (%95 CI 0.9 - 120.8) and 14.4 months (%95 CI 0.0 - 30.2) (p=0.038) in low NLR and high NLR group, respectively.

Median OS and PFS of patients who have metastasis at the time of diagnosis were 11.9 months (%95 CI 9.1 - 14.7) and 5.3 months (%95 CI 3.4 - 7.2), respectively. The relationship between NLR and median OS / PFS was examined in metastatic patients. Median OS were 13.8 months (%95 CI 7.4 - 20.2) and 7.5 months (%95CI 3.5 - 11.5) (p=0.033) (Table 3; Figure 3) and median PFS were 7.6 months (%95CI 3.5 - 11.5) and 4.1 months (%95CI 3.5 - 11.5) in NLR low and high group, respectively. Although, median PFS was found to be longer in the patients with low NLR, this

difference was not statistically significant ($p=0.132$).

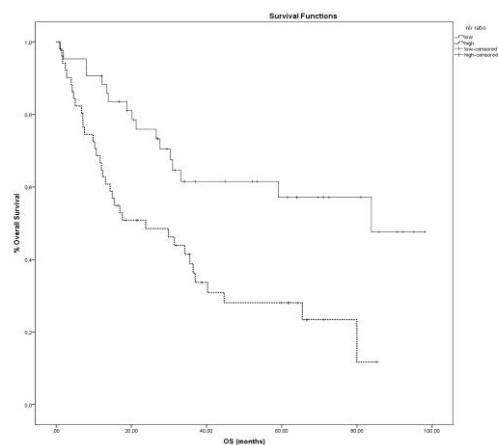


Figure 1. Overall survival curves of all patients stratified by NLR

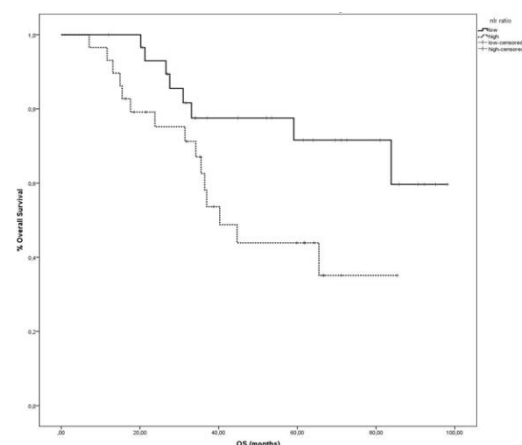


Figure 2. Overall survival curves of non-metastatic patients stratified by NLR

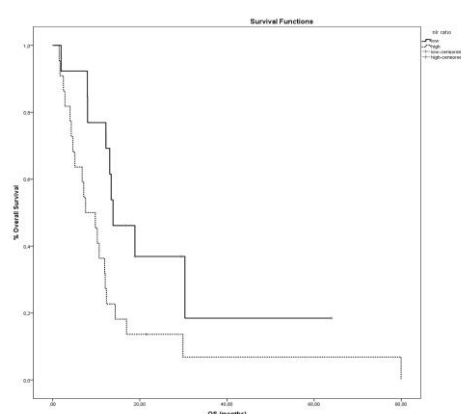


Figure 3. Overall survival curves of metastatic patients stratified by NLR

Discussion

In this study, we found that pretreatment high NLR was an effective worse prognostic factor both for OS and DFS in patients who received adjuvant therapy and for OS in metastatic patients with melanoma. Like Breslow thickness, nodal involvement and ulceration which have a major role on melanoma prognosis, our data have showed that NLR was an independent, statistically significant, prognostic factor for melanoma patients.

A recent study conducted by Fang et al. has shown C - reactive protein, which is a marker for inflammation, may be used as an indicator for melanoma progression (20). Similarly, high level of NLR has been demonstrated as a marker for inflammation. The main factors in the increase of NLR during inflammation are an increase in the neutrophil count and a relative decrease in lymphocyte count under inflammatory conditions.¹⁰ Neutrophils are main sources of growth factors, chemokines and proteases that stimulate angiogenesis, and these inflammatory cytokines may establish a tumor microenvironment and promote tumor development and progression (21,22). Furthermore, an elevated neutrophil count may lead to inhibition of natural killer cells and activated T cells so it may lead to immunosuppression (22-24).

Cancer development and progression is associated with dysregulation of molecular pathways in tumor cells, but it may also be affected by cross-talk with the immune response. Lymphocytes are the main cellular components of adaptive immune response against the tumor. The presence of T lymphocytes in a tumor is an indication of an immune response to the tumor (25). Donizy et al. has shown that patients with melanoma infiltrated by high lymphocytes have a better prognosis (26). An increase in lymphocytes in peripheral blood which take part in immune response naturally causes a decrease in NLR. From this point of view, low NLR levels may be considered an indirect indicator of the activation of the immune system.

Recently, one of the most important issues of oncologic researches has been the immune system and its relationship with cancer cells. Melanoma was one of the most important immune related malignancies, as spontaneous

regressions have been noted to occur occasionally due to infiltration of the tumor by lymphocytes, so it has become a target for immunotherapy (27). Until recently, treatments such as adoptive transfer of activated effector cells, non-specific immune modulatory agents such as interleukin 2, and immunization of patients through the use of vaccines have been applied in melanoma treatment. New molecules that target the immune system have been defined and put into use. Anti cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 and monoclonal antibodies against programmed death 1 and its ligand, which block the immune checkpoint, has changed the treatment of melanoma (28).

Higher NLR baseline values have been found to be associated with shorter survival in patients with gastric, breast, renal cell, and non-small cell lung cancer.¹¹⁻¹⁹ Additionally, in the literature there are several studies that evaluated the prognostic role of NLR in melanoma patients (29-36). In a meta-analysis conducted by Ding et al. including a total of 12 studies showed that a high NLR was predictive of poor OS and PFS in patients with melanoma (35). Cananzi FC et al. has demonstrated that high NLR was associated with worse prognosis in operated melanoma patients in which NLR cut of value was 5 (29). In our study, the cut-off value was at 2.1 estimated by Roc curve. Previous studies were used a range of 2 - 5 in various cancers types for NLR values. Despite the different cut off values, similarly, baseline higher NLR values were found to be associated with shorter survival both in our study and also in other studies (29-36).

In presented study, higher NLR baseline values were found to be associated with poor clinical outcome in patients receiving adjuvant therapy and those with metastatic disease. In conclusion, despite being a retrospective analysis and its limited number of sample size our study clearly suggested that that baseline NLR values has a significant prognostic role, both for non-metastatic and metastatic melanoma patients. Further randomized trials with larger patient groups are essential to evaluate the prognostic role of NLR in every stage of patients with malignant melanoma.

References:

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64:9-29.

2. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma: results of a meta-analysis. *Melanoma Res*. 2000;10:81-92.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009;27:6199-206.
4. Ownby HE, Roi LD, Isenberg RR, Brennan MJ. Peripheral lymphocyte and eosinophil counts as indicators of prognosis in primary breast cancer. *Cancer*. 1983;52:126-30.
5. Strieter RM, Burdick MD, Mestas J, et al. Cancer CXC chemokine networks and tumour angiogenesis. *Eur J Cancer*. 2006;42:768-78.
6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860-67.
7. Marchioni M, Cindolo L, Autorino R, et al. High Neutrophil-to-lymphocyte Ratio as Prognostic Factor in Patients Affected by Upper Tract Urothelial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15:343-49.
8. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009;69:5383-91.
9. Mei Z, Shi L, Wang B, et al. Prognostic role of pretreatment blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced cancersurvivors: A systematic review and meta-analysis of 66 cohort studies. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:1-13.
10. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:218-30.
11. Dirican A, Kucukzeybek Y, Erten C, et al. Prognostic and predictive value of hematologic parameters in patients with metastatic renal cell carcinoma: second line sunitinib treatment following IFN-alpha. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:2101-05.
12. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108: 901-7.
13. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012;48:202-8.
14. Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:217-24.
15. Mano R, Baniel J, Shoshany O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts progression and recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol*. 2015;33:67.e1-7.
16. Lee DY, Hong SW, Chang YG, Lee WY, Lee B. Clinical significance of preoperative inflammatory parameters in gastric cancer patients. *J Gastric Cancer*. 2013;13:111-6.
17. Stotz M, Gerger A, Eisner F, et al. Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a poor prognostic factor in patients with primary operable and inoperable pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 2013;109:416-21.

18. Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;134:2403-13.
19. Kim HS, Choi HY, Lee M, et al. Systemic Inflammatory Response Markers and CA-125 Levels in Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Two Center Cohort Study. *Cancer Res Treat*. 2016;48:250-8.
20. Fang S, Wang Y, Sui D, et al. C-reactive protein as a marker of melanoma progression. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 1389-96.
21. Shamamian P, Schwartz JD, Pocock BJ, et al. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis. *J Cell Physiol*. 2001;189:197-206.
22. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*. 2003;6:283-7.
23. Shau HY, Golub SH. Inhibition of lymphokine-activated killer- and natural killer-mediated cytotoxicities by neutrophils. *J Immunol*. 1989;143:1066-72.
24. Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. *Chem Immunol Allergy*. 2003;83:182-203.
25. Ohtani H. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human colorectal cancer. *Cancer Immun*. 2007;7:4.
26. Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, et al. Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. *Anticancer Res*. 2015;35:351-8.
27. Minowa T, Kato J, Hida T, et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio in advanced melanoma treated with anti-programmed death-1 therapy. *J Dermatol* 2018;45:e250-e251.
28. Fujisawa Y, Yoshino K, Otsuka A, et al. Baseline neutrophil to lymphocyte ratio combined with serum lactate dehydrogenase level associated with outcome of nivolumab immunotherapy in a Japanese advanced melanoma population. *Br J Dermatol*. 2018;179:213-5.
29. Cananzi FC, Dalglish A, Mudan S. Surgical management of intraabdominal metastases from melanoma: role of the neutrophil to lymphocyte ratio as a potential prognostic factor. *World J Surg*. 2014;38:1542-50.
30. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, García-Pérez L, Meneses-García A, Zepeda-Najar C. Basal neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with overall survival in melanoma. *Melanoma Res*. 2017;27:140-4.
31. Davis JL, Langan RC, Panageas KS, et al. Elevated Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Readily Available Biomarker Associated with Death due to Disease in High Risk Nonmetastatic Melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:1989-96.
32. Finon A, Zaragoza J, Maillard H, et al. A high neutrophil to lymphocyte ratio prior to BRAF inhibitor treatment is a predictor of poor progression-free survival in patients with metastatic melanoma. *Eur J Dermatol*. 2018;28:38-43.
33. Ma J, Kuzman J, Ray A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio (NLR) as a predictor for recurrence in patients with stage III melanoma. *Sci Rep*. 2018;8:4044.
34. Zhan H, Ma JY, Jian QC. Prognostic significance of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma patients: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;484:136-40.
35. Ding Y, Zhang S, Qiao J. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in melanoma: Evidence from a PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11446.
36. Kanatsios S, Melanoma Project M, Li Wai Suen CSN, Cebon JS, Gyorki DE. Neutrophil to lymphocyte ratio is an independent predictor of outcome for patients undergoing definitive resection for stage IV melanoma. *J Surg Oncol*. 2018;118:915-921.

Acute Kidney Injury Frequency in Novel Coronavirus Pandemic and Infection Frequency in Maintenance Hemodialysis Patients

Yeni Koronavirüs Pandemisinde Akut Böbrek Hasarı Sıklığı ve Hemodiyaliz Hastalarında Enfeksiyon Sıklığı

Kadir Gökhan Atılğan¹, Ebru Gök Oguz¹, Fevzi Coşkun Sökmen², Fatma Ayerden Ebinç¹, Gülay Ulusal Okyay¹, Mehmet Deniz Aylı¹, İrfan Sencan³

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

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği Ankara/Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği Ankara/Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2020.80947

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Türkiye, COVID-19'dan en fazla etkilenen iki kıta olan Avrupa ve Asya arasındaki köprüdür. Bu çalışma nefroloji bölümüne danışılan COVID-19 hastalarının prognozunu ve sonuçlarını paylaşmaktadır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 11 Mart 2020 ve 22 Nisan 2020 tarihleri arasında COVID-19 tanısı ile yatırılan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi ve bunlardan hemodiyaliz (HD) alan ve akut böbrek hasarı (ABH) tanısı alan hastalar bu çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: COVID-19 ile tedavi edilen 352 hasta çalışmaya dahil edildi. Bunlardan nefroloji bölümüne başvuran 16 hastanın 8'ine daha önce HD tedavisi uygulanırken COVID-19 teşhisi konuldu. Diğer 8 hasta COVID-19 ile takip edilirken ABH tanısı aldı. Bunlardan 5 ABH hastası yoğun bakım ünitesine alındı ve hepsi takip döneminde entübe edildi. Ancak ABH tanısı alan beş hasta öldü. Yoğun bakıma ihtiyaç duymayan üç ABH tanılı hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu çalışma, ABH gelişen hastalarda COVID-19'un daha önce HD alan hastalara göre daha ölümlü olduğunu göstermektedir. Bunun COVID-19 ile ilişkili akut böbrek tutulumuna bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, COVID-19, hemodiyaliz, yeni koronavirüs

ABSTRACT

INTRODUCTION: Turkey is the bridge between Europe and Asia, which are the two continents that are affected by COVID-19 the most. This study shares the prognosis and results of COVID-19 patients, who have been consulted to the department of nephrology.

METHODS: The records of patients who were hospitalized with the diagnosis of COVID-19 between 11 March 2020 and 22 April 2020 were evaluated retrospectively and of these, the patients with receiving hemodialysis (HD) and diagnosed with acute kidney injury (AKI) were involved in this study.

RESULTS: 352 patients who were treated with COVID-19 were included in this study. Of these, 8 of the 16 patients consulted to the nephrology department were diagnosed with COVID-19 while receiving HD treatment previously. The remaining 8 patients who were diagnosed with AKI while being followed-up for COVID-19. Of these, 5 patients with AKI were taken to intensive care unit and all of them were intubated in the follow-up period. But five patients diagnosed with AKI were died. Three patients with AKI who did not need intensive care were discharged.

DISCUSSION AND CONCLUSION: This study shows that COVID-19 was more mortal in patients who developed AKI compared to patients who previously received HD. We think that this may be due to acute renal involvement related to COVID-19.

Keywords: Acute kidney injury, COVID-19, hemodialysis, novel coronavirus

INTRODUCTION

World Health Organization (WHO) announced the novel coronavirus infection disease (COVID-19) pandemic in March 2020. Although SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-Coronavirus-2), the official name of the novel coronavirus defined by the WHO, is a part of the SARS-CoV and MERS-CoV (Middle east respiratory syndrome-Coronavirus) families that we are familiar with, the novel coronavirus displays unique clinical results, thanks to the mutations. The coronavirus displays itself with respiratory system infections and may lead to multi-organ involvement and death[1]. Concerns about the COVID-19 increase due to the absence of any known treatment or vaccine. Besides, comorbid diseases in patients with COVID-19 increase health problems.

Novel coronavirus infection requires a special treatment and action plan for nephrology patients, including dialysis, renal transplant, and chronic kidney disease (CKD) patients[2]. However, there is only a limited number of clinical studies on the frequency and the clinical course of COVID-19, its relation with acute kidney injury (AKI) and COVID-19 frequency in maintenance hemodialysis (HD) patients, who constitute an important share of nephrology patients[3-5]. Turkey is among the high-risk countries since the country lies between Europe and Asia, which are the two continents that are affected by COVID-19 the most. This study analyzes the frequency and results of kidney involvement for patients that applied to our hospital in Ankara, which is considered as pandemic hospital, with COVID-19. The study aims to identify the relationship between COVID-19 and AKI and the frequency and the course of COVID-19 in HD patients.

MATERIAL METHOD

The study was carried out between 11 March 2020 and 22 April 2020. During the period, 849 patients were examined for COVID-19. 352 patients, who were diagnosed with COVID-19 and hospitalized, were included to our study. 2019-nCoV Real Time PCR method was used for identification of SARS-CoV-2 in nasopharyngeal swabs. Chest X-ray and thoracic computed tomography were used for evaluation of lower respiratory tract. Patients with positive clinical findings and PCR tests were considered as COVID-19 and received medical treatment in line with the COVID-19 Guide, which was prepared by the Turkish Ministry of Health.

The study started by identifying the patients' intensive care need, prognosis and survive. We used the monitoring records of the patients that were diagnosed with COVID-19 to find out SARS-CoV-2 positivity via PCR method, intensive care need and the number of patients intubated and died. We recorded the baseline symptoms and findings, medical history and treatment, number of HD received, baseline therapy protocols, prognosis, routine serum biochemistry, hemogram, venous blood gas, NT-proBNP (Brain natriuretic peptide), creatine kinase, D-dimer, troponin-I (cTnI), procalcitonin, C reactive protein (CRP), ferritin and scanning test results for the patients, who were diagnosed either with COVID-19 during the period they received HD therapy due to end-stage renal disease (ESRD) or with AKI while receiving COVID-19 therapy. AKI was diagnosed using KDIGO-2012 guidelines[6]. The study was performed in accordance with Declaration of Helsinki. The study design was approved by local ethical committee (Approved date: 08.May.2020 and number: 87/04).

RESULTS

From the day that pandemic started until now, 849 patients were examined in our hospital for COVID-19. 352 patients that were hospitalized with COVID-19 diagnosis were recorded to the study. 2019-nCoV Real Time PCR Kit identified SARS-CoV-2 positivity in these 352 patients. 41 patients, who received COVID-19 therapy, were followed in intensive care unit (ICU), whereas 25 (7.1%) were intubated. 27 patients (7.67%) died during the process. 16 patients were diagnosed with either COVID-19 during the period they received HD therapy due to ESRD and or with AKI while receiving COVID-19 therapy. Median age of these 16 patients, who were referred to department of nephrology, was 61.5(35-81) years and 8 of them (50%) were male. Mean hospitalization period was 7.63 ± 3.70 days. The most common baseline symptoms were cough, dyspnea and fever, respectively (Table 1).

Table 1: General features of patients referred to nephrology

Number of patients (n)	16
Number of patients receiving maintenance HD (n)	8
Number of patients with AKI (n)	8
Age (years)	64.5(35-81)*
Men (n)	8
Number of patients who smoke	6
Recent travel or sick contact (n)	1
SYMPTOMS	
Cough (n)	11
Fever (n)	7
Dyspnea (n)	11
Nausea and vomiting (n)	2
Diarrhea (n)	1
Hypotension (n)	3

* Median (interquartile range)

HD: hemodialysis, AKI: Acute kidney injury

Eight patients (2.27%) were diagnosed with ESRD and received HD therapy. Median age of these patients was 58.5 (35-71) years, two (25%) were male and two patients had smoking history. Table 2 shows the characteristics of these patients. The analysis of comorbid diseases shows that eight (100%) had

hypertension (HT) and three (37.5%) had diabetes mellitus (DM). Patient #1 was an Iranian citizen, who had contact with a relative that recently came from Iran. Other patients did not have recent travel or sick contact. Patient #3 was a scheduled HD patient with renal transplant history, who was receiving lower dose immunosuppressive therapy after chronic allograft rejection. These patients, who received HD and did not have intensive care need, were monitored in COVID-19 isolation clinic. Mean hospitalization period was 8.50 ± 3.67 days. All HD patients that were diagnosed with COVID-19 were discharged after anti-viral therapy.

Table 2 :Demographics and baseline laboratory data of hemodialysis patients with COVID-19

Case/Age Sex	Comorbidity	Symptom/ findings	RAS/ OAD	Thoracic CT	WBC/Neu/ Lym/ NLR	CK/ LDH/ Ferr/ CRP	DD/ PRC/ cTnl/ BNP/ Fjen.	Treatment/ hospitalization period	Outcome
Patient #1 55 yo/F	HT, CVO, ESRD	Cough, fever, dyspnea	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	8.63/ 6.46/ 1.09/ 5.93	79/ 167/ 267.6/ 7.15		HCO-Oseltamivir- Meropenem- linezolid / 14days	Discharged
Patient #2 57 yo/F	HT, DM, FMF, ESRD	Cough	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	4.09/ 3.36/ 0.46/ 7.30	57/ 321/ 2001/ 22.09	-79.44/ -/-	HCO-Oseltamivir- Azithromycin / 7 days	Discharged
Patient #3 63 yo/F	HT, RTx, ESRD	Cough, fever, dyspnea, neutropenia	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	0.35/ 0.21/ 0.13/ 1.62	29/ 456/ 1310/ 137.6	1.06/ 0.09/ 0.09/ 549.3/ 436	HCO-Oseltamivir- Meropenem- linezolid / 14days	Discharged
Patient #4 60 yo/F	HT, DM, ESRD	Cough, fever, dyspnea	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	8.58/ 6.07/ 1.1/ 5.5	219/ 208/ 156/ 285	-/- 0.25/ 21316/-	HCO-Oseltamivir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7days	Discharged
Patient #5 51 yo/F	HT, ESRD	Cough, fever, nausea, vomiting	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	9.63/ 8.25/ 0.7/ 11.79	40/ 239/ 751/ 51	0.61/ 0.65/ 0.1/ 35000/ 544	HCO-Oseltamivir- Levofloxacin/ 7days	Discharged
Patient #6 71 yo/M	HT, CAD, COPD, ESRD	Fever, hypotension	-/-	Ground glass opacity Pneumonia	15.3/ 12/ 1.78/ 6.76	86/ 188/ 1100/ 167	0.59/ 3.76/ 1.51/ 29066/ 686	HCO-Oseltamivir 3days, Meropenem- linezolid / 14days	Discharged
Patient #7 33 yo/M	HT, ESRD	Cough, dyspnea	+/-	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	9.63/ 7.66/ 1.12/ 6.84	249/ 317/ 357/ 205	0.74/ 1.32/ 0.1/ 35000/ 565	HCO-Favipiravir- Azithromycin- Meropenem- linezolid / 14days	Discharged
Patient #8 69 yo/F	HT, DM, CAD, CHF	Cough	+/+	Ground glass opacity, Pneumonia Pleural effusion	17.5/ 15.2/ 1.00/ 15.2	32/ 166/ 1563/ 344	1.06/ 4.81/ 1.43/ 32404/ 713	HCO-Oseltamivir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7days	Discharged

HT: Hypertension, CVO: Cerebrovascular disease, DM: Diabetes mellitus, FMF: Familial mediterranean fever, RTx: Renal transplantation, CAD: Coronary artery disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CHF: Congestive heart failure, ESRD: End stage renal disease, RAS: Renin-angiotensin system blockers, OAD: Oral anti-diabetic drugs, Cr: creatinine, Na: Sodium, K: Potassium, WBC: White blood cell, Neu: neutrophile, Lym: Lymphocyte, NLR: Neutrophile to lymphocyte ratio, CK: Creatin kinase, LDH: Lactate dehydrogenase, Ferr: Ferritin, CRP: C reactive protein, DD: DDimer, PRC: procalcitonin, cTnl: Troponin-I, NTproBNP: NT pro-brain natriuretic peptide, Fjen: Fibrinogen, CT: Computed tomography, HCO: Hydroxychloroquine

The remaining 8 patients (2.27%) were diagnosed with AKI during the period they received COVID-19 therapy and were referred to the department of nephrology. Median age of these patients was 66 (37-81) years and 6 (75%) were male. Four of the six male patients had smoking history. Mean hospitalization period was 6.57 ± 4.04 days. Table 3 shows the number of HD session and the results of baseline kidney function test. Level of proteinuria was +1 for four patients and +3 for one patient, who had HT, DM and CKD comorbidity. Hematuria was evident in three patients and was at the levels of +3 and +4. The number of patients diagnosed with AKI at the ICU was five (12.2%) and the number of intubated patients diagnosed with AKI was five (20%). The number of patients diagnosed with AKI among the dead patients was five (18.5%). Table 3 also shows information on the patients' prognosis and survive. The analysis of the comorbid diseases shows that 6 patients (75%) had HT, 6 (75%) had DM, 4 (50%) had coronary artery disease, 3 (37.5%) had congestive heart failure, 3 (37.5%) had CKD, 1 (12.5%) had cerebrovascular accident, and 1 (12.5%) had liver cirrhosis. Five of the intubated patients with AKI died during their follow at the ICU. Median age of these patients was 64 (37-81) and mean

hospitalization period was 6.40 ± 4.93 days. Three patients were discharged. Hypertension, DM and CKD were the comorbid diseases of the discharged patients. Prisoner/patient (Patient #12) was discharged with the decision to receive three HD sessions per week. Temporary HD catheters of the two other patients were removed and they were discharged to be followed up at the outpatient clinic with their basal creatinine levels after 14 days of isolation. Cytokine levels dramatically increased for only the patient #16, who had no comorbid disease. Continuous renal replacement therapy (CRRT) was given to the patient, who received Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. Interleukin-6 inhibitor (Tocilizumab) was added to therapy. The patient died on the second hospitalization day (Table 3).

DISCUSSION

Hemodialysis patients are under high risk in terms of COVID-19 and its complications. These patients are inclined to infection due to the consequences of ESRD, including neutrophil, monocyte dysfunction, and deterioration in T-cell activations and humoral response [7]. They are mostly older and have two or more comorbid diseases. Repeating

Table 3 :Demographics and baseline laboratory data of COVID-19 patients referred to acute kidney injury

Case Age Sex	Comorbidity	Symptom findings	RAS OAD	Number of HD session	Urea/ Cr Na/ K	Thoracic CT	WBC/Neu/ Lym/ NLR	CK/ LDH/ Ferr/ CRP	DD/ PRC/ cTnI/ BNP/ Ejen.	Treatment/ hospitalization period	Outcome
Patient #9 66 yo/M	HT, DM, CAD, CHF, CKD	Cough, dyspnea	-/-	3	121.6/ 3.52/ 133/ 5.12	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	5.85/ 4.69/ 0.83/ 5.65	109/ 316/ 498/ 196	2.18/ 0.56/ 0.17/ 35000/-	HCO- Oseltamivir- Levofloxacin / 7 days	Discharged
Patient #10 66 yo/M	HT, DM, CKD	Cough, fever, dyspnea	-/-	6	163.8/ 4.45/ 138/ 6.05	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	18.6/ 16.6/ 0.76/ 21.87	99/ 381/ 1067/ 446.7	-/-/ 2.37/ 35000/-	HCO- Oseltamivir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7 days	Discharged
Patient #11 81 yo/F	HT, DM, CAD Alzheimer Disease	Dyspnea, hypotension	-/-	1	262/ 4.97/ 152/ 5.33	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	0.35/ 0.21/ 0.13/ 1.62	2272/ 456/ 1310/ 137.6	2.22/ 4.89/ 1.25/ 35000/ 713	Favipiravir- Meropenem- lmezolid / 2 days	Died Intubated
Patient #12 51 yo/M	HT, DM, CKD	Dyspnea	-/-	4	176/ 5.08/ 133/ 5.81	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	7.12/ 5.5/ 0.52/ 10.58	119/ 154/ 69.6/ 9.15	6.88/ 0.28/ 0.1/ 15545/ 362	HCO- Oseltamivir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7 days	Discharged HD 3/7
Patient #13 60 yo/M	HT, DM, CAD, CHF,	Cough, dyspnea	+/-	1	26/ 0.90/ 138/ 5.74	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	18.0/ 8.8/ 6.97/ 1.26	101/ 242/ 123/ 3.64	2.08/ 0.08/ 4.95/ 662/ 542	HCO- Favipiravir- Levofloxacin - Meropenem- lmezolid / 14 days	Died Intubated
Patient #14 75 yo/F	HT, CVO, CAD, CHF	Dyspnea, hypotension, diarrhea	-/-	2	56/ 0.8/ 131/ 5.75	Ground glass opacity Pneumonia Pleural effusion	7.4/ 6.59/ 0.33/ 19.97	83/ 566/ 395/ 15.71	1.16/ 0.09/ 0.1/ 5049.6/ 533	Favipiravir- Levofloxacin - Meropenem- lmezolid / 7 days	Died Intubated
Patient #15 64 yo/M	DM, Liver cirrhosis	Dyspnea	-/+	4	188/ 2.37/ 126/ 3.03	Ground glass opacity Pneumonia	7.45/ 5.54/ 0.98/ 5.65	219/ 558/ 217/ 126.43	7.99/ 0.15/ 0.1/ 224.5/ 397	HCO- Favipiravir- Cephalosporin- Clarithromycin/ 7 days	Died Intubated
Patient #16 37 yo/M	-	Cough, fever, dyspnea	-/-	1	43/ 1.1/ 139/ 4.32	Ground glass opacity Pneumonia	29.1/ 25.0/ 1.47/ 16.99	710/ 465/ 362/ 397.5	1.61/ 4.26/ 0.44/ 7718/ 737	HCO- Favipiravir- Meropenem- lmezolid - Tosiduzumab/ 2 days	Died Intubated

F: Female, M: Male, HT: Hypertension, CVO: Cerebrovascular disease, DM: Diabetes mellitus, CAD: Coronary artery disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CHF: Congestive heart failure, CKD: Chronic kidney disease, RAS: Renin-angiotensin system blockers, OAD: Oral anti-diabetic drugs, Cr: creatinine, Na: Sodium, K: Potassium, WBC: White blood cell, Neu: neutrophile, Lym: Lymphocyte, NLR: Neutrophile to lymphocyte ratio, CK: Creatin kinase, LDH: Lactate dehydrogenase, Ferr: Ferritin, CRP: C reactive protein, DD: D-Dimer, PRC: procalcitonin, cTnI: Troponin-I, NTproBNP: NT pro-brain natriuretic peptide, Ejen: Fibrinogen, CT: Computed tomography, HCO: Hydroxychloroquine

visits of HD patients to the HD center and close distance between the patients during the session are the other factors that increase the risk for COVID-19.

The percentage of HD patients among the patients that received COVID-19 therapy in our hospital was 2.27%. No study that has a large population of dialysis patients with COVID-19 has been published yet. Wang et al. presented their experiences with five HD patients, who developed COVID-19 pneumonia at a university hospital that had 201 HD patients [8]. Following the first COVID-19 incidence, the researchers used PCR for diagnosis of all patients and found that the prevalence of COVID-19 in the dialysis center was 2.5%. Fu et al. used Oseltamivir and Umifenovir for successful treatment of a 75-years old end stage kidney disease patient infected with novel coronavirus [9]. In our study, all HD patients with COVID-19 diagnosis were discharged after anti-viral therapy without ICU need.

Some of the studies note diarrhea as an atypical clinical sign in COVID-19 [8,10]. Most common symptoms in our study were cough,

dyspnea and fever, respectively (Table 1). Only one patient was hospitalized with the symptom of diarrhea. Hypotension, which was evident in four patients in our study, was another atypical symptom of COVID-19. First case, Patient #6 applied to our emergency service, stating that adequate ultrafiltration could not be performed at the dialysis center in the last week due to fever and hypotension. Blood pressure was normotensive in emergency room. X-ray taken at the emergency care unit showed no pleural or pericardial effusion. Ultrafiltration was not carried out during HD. We started inotropic infusion with the second HD session due to hypotension and sinus tachycardia. Acute coronary syndrome was eliminated due to EKG and clinical findings. There was no finding other than left ventricular hypertrophy in echocardiography and cardiac valve structure was normal. Inotropic infusion need decreased starting with the 10th day of therapy. Inotropic infusion was stopped on the 12th day of therapy and the patient was discharged after a two-day follow-up (Table 2). Since the patient responded to inotropic infusion, we did not plan further therapy (intraaortic balloon pump, intravenous immunoglobulin, prednisolone,

ECMO). Given the possibility of infection, we did not carry out angiography and endomyocardial biopsy intervention since they were not necessary. Myocarditis definition of the biopsy was undetermined. Second case, Patient #14 had clinical deterioration, decrease in oxygen saturation and hypotension on the fourth hospitalization date. creatine kinase, creatine kinase -mb, cTnI and NT-proBNP levels elevated to 2410 U/L, 215 U/L, 1.85 ng/ml, and 15000 ng/L, respectively. There was no symptoms of acute coronary syndrome other than the existing atrial fibrillation in EKG. The patient died on the third day of the start of inotrope infusion. Advanced intervention could not be made him due to the existing clinical deterioration and comorbidities. Third and fourth cases, Patient #11 and #16, who admitted to our hospital with hypotension, died on the second hospitalization day. Table 3 shows the results of both all three patients.

The clinical presentation of patients with acute myocarditis varies, ranging from a subclinical disease to a fulminant heart failure and cardiogenic shock. A post-mortem analysis on 20 patients with SARS found viral RNA of SARS-CoV in the heart tissue of seven (35%) patients[11]. SARS-CoV may result with myocardial inflammation and damage by leading to a decrease in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) expression. Besides, Alhogbani defined acute myocarditis related with MERS-CoV[12]. Case presentations on cardiac involvement in COVID-19 was published[13]. In addition to cardiac involvement direct from ACE2, cytokine release syndrome or myocardial cell apoptosis caused by hypoxia-induced excessive intracellular calcium may be the underlying mechanisms[14]. We believe that unexplained hypotension in HD patients during pandemic may also be considered as COVID-19-associated cardiac involvement (acute viral myocarditis or myocardial inflammation).

There are different results on the frequency of AKI in COVID-19 patients. There is a meaningful difference between the patients at the ICU with and without severe pulmonary involvement in terms of the frequency of AKI. The frequency of AKI for patients without serious diseases ranges between 0.5% and 15% whereas the range for the patients that had serious diseases is between 18% and 37.5%[15]. Among the patients that received COVID-19 therapy in our study, the frequency of AKI was 2.27% (8 patients), the number of patients with AKI that were followed-up at the ICU was 5/41 (12.2%), the number of intubated patients with AKI was 5/25 (20%) and the number of patients with AKI among the patients that died was 5/27 (18.5%).

We tried to find out whether the kidneys of patients with COVID-19 are primarily affected by the disease or by multiple organ dysfunction. Novel coronavirus binding to human ACE2 as a cell surface receptor. Although the disease primarily affects lower respiratory tract, it may be attached to other organs. High ACE2 expression was identified in type II alveolar cells, myocardial cells, kidney proximal tubule cells, ileum and esophagus epithelial cells and bladder urothelial cells. Due to this reason, these organs and tissues are the targets for SARS-CoV-2. In the kidneys, ACE2 is expressed in the apical brush borders of proximal tubules and the podocytes in less density. SARS-CoV-2 RNA was found in the urine of the patients with COVID-19[16]. Since we did not have the kit, we did not analyze SARS-CoV-2 in urine sedimentary. Postmortem analysis of Su et al. on 26 patients with COVID-19 in China found severe acute tubular injury, endothelial injury, occlusion of microvascular lumens, direct renal parenchymal infection, glomerular and vascular findings related with DM and HT. Electron microscopy observations identified novel coronavirus particles in the tubular epithelium and the podocytes[17]. The findings of these studies may lead us to suggest that COVID-19 may

cause AKI by direct renal damage. Prospective study of Cheng et al. on 701 COVID-19 patients found elevated serum creatinine, proteinuria and hematuria in 14.4%, 43.9% and 26.7% of the patients. Age, elevated baseline serum creatinine and blood urea, proteinuria, hematuria and AKI were independent risk factors for in-hospital death[15]. In our study, there was proteinuria in five patients and hematuria in three patients. 5 (20%) of the 25 patients that were followed-up at the ICU had received HD therapy due to AKI. 5 (18.5%) of the 27 (7.67%) patients that died had AKI.

The same study[15] found elevated leukocyte count, decreased lymphocyte and platelet count, severe coagulation disorders, and elevated D-dimer level in patients with elevated creatinine levels. Besides, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase and procalcitonin levels were higher for these patients. Analysis of the laboratory characteristics of the patients that need HD therapy due to AKI shows a striking increase in CRP (Patients #9,10,11,15 and 16) and ferritin (Patients #9, 10 and 11) levels compared to the acute phase reactants (Table 3). Significant leukocytosis was evident in patients #10, 13 and 16 and lymphopenia was rare in these patients. With the exception of two patients, baseline neutrophil and lymphocyte was high. Baseline cTnI (Patients #10, 11, 13 and 16), D-dimer (Patients #9, 11, 12,13 and 15), lactate dehydrogenase (Patients #9,10,11,14,15 and 16), procalcitonin (Patient #11, 16) and NT-proBNP (Patients #9,10,11, 12,14 and 16) was high. Table 3 shows the values.

We had one patient (Patient #16) that received CRRT. CRRT may be a better option for the treatment of COVID-19 infected AKI patients, who have poor hemodynamic status during dialysis or receive inotropic agent and mechanical ventilator support. Burgner et al. stated that CRRT in a patient on ECMO can be done by adding an in-line hemofilter into the ECMO circuit[18]. CRRT can be used for sepsis

treatment due to decreasing inflammatory response by using various filters. Although these membranes may be helpful in case of cytokine release syndrome that may occur during the course of the disease, the positive effects of these costly membranes for the COVID-19 patients has not been proven yet.

CONCLUSION

Given that all scheduled HD patients in our study were discharged without ICU need, we may suggest that they had a milder COVID-19 despite the fact that they are considered immunosuppressive. According to the results of our hospital, treatments can be provided in scheduled HD patients without complication in COVID-19. Hemodialysis patients with COVID-19 may have atypical symptoms other than diarrhea, such as hypotension. During the pandemic, we should also consider the possibility of myocardial inflammation related with COVID-19 in HD patients who develop hypotension. As a result, there is a relationship between AKI and morbidity and mortality in ICU patients diagnosed with COVID-19.

Çıkar Çatışması: Yok

References

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int*. 2020;97(5):824-828.
3. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(5):737-741.
4. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005;67(2):698-705.
5. Li J, Xu G. Lessons from the Experience in Wuhan to Reduce Risk of COVID-19 Infection in Patients

- Undergoing Long-Term Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):717-719
6. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
 7. Ikizler TA. COVID-19 and Dialysis Units: What Do We Know Now and What Should We Do? *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):1-3.
 8. Wang R, Liao C, He H, et al. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):141-143.
 9. Fu D, Yang B, Xu J, Mao Z, Zhou C, Xue C. COVID-19 Infection in a Patient with End-Stage Kidney Disease. *Nephron.* 2020;144(5):245-247.
 10. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, et al. A Case of Novel Coronavirus Disease 19 in a Chronic Hemodialysis Patient Presenting with Gastroenteritis and Developing Severe Pulmonary Disease. *Am J Nephrol.* 2020;51(5):337-342.
 11. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618-25.
 12. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78-80.
 13. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-1936.
 14. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-260.
 15. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838.
 16. Sun J, Zhu A, Li H, et al. Isolation of Infectious SARS-CoV-2 from Urine of a COVID-19 Patient. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):991-993.
 17. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219-227.
 18. Burgner A, Ikizler TA, Dwyer JP. COVID-19 and the Inpatient Dialysis Unit: Managing Resources During Contingency Planning Pre-Crisis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(5):720-722.

Comparison of the Results of Glassbone and Tricalcium Phosphate Graft Used in Bone Tumors

Kemik Tümörlerinde Kullanılan Cam Greft ve Trikalsiyum Fosfat Greft Sonuçlarının Karşılaştırması

Mahmut Nedim Aytekin¹, Fahri Emre², Recep Öztürk³

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji, Ankara

²Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji, Ankara

³Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:22.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi:05.04.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.83723

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Tümörlerin neden olduğu kemik defektleri bazen kemiğin kendi dokusu ile iyileşmeyebilir. Bu gibi durumlarda, iyileşmeyi kolaylaştırmak veya başlatmak için kemik defektlerinin kemik grefti materyalleriyle doldurulması gerekebilir. Bu çalışmadaki amacımız iyi huylu kemik kistlerinde kullanan cam greft (CG)(GlassBone NORAKER) ve trikalsiyum fosfat greft (TKF) sonuçlarını klinik ve radyolojik olarak karşılaştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2013 -2015 yılları arasında iyi huylu kemik tümörleri (çoğu basit kemik kisti (BKK) ve anevrizmal kemik kisti (AKK)) nedeniyle küretaj, koterizasyon ve grefonaj yapılan 41 hastaya greft olarak CG ve TKF greft kullanıldı. Hastalar CG ve TKF greft ile tedavi edilenler olarak 2 gruba ayrıldı. Greft konsolidasyonu aylık çekilen röntgenlerle radyolojik olarak değerlendirildi. Hastaların klinik sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Ortalama yaş 22,0 (14-32 yaş arası) olan 20 erkek ve 21 kadın (%51,2) mevcuttu. CG kullanılan hastalarda TKF kullanılan hastalara göre, 14.-16. Aylar arasında radyolojik olarak konsolidasyonun daha hızlı olduğunu gözlemlendi(p= 0.0001). **TARTIŞMA ve SONUÇ:** İyi huylu kemik tümörlerinin tedavisinde, cam greftlerin trikalsiyum fosfat greftlerine alternatif olarak kullanılabileceği sonucuna vardık. Ayrıca cam greftlerle tedavi edilen hastaların radyolojik olarak daha hızlı füzyon gösterdiğini fark ettik.

Anahtar Kelimeler: Cam Greft, trikalsiyum fosfat, kemik tümörü,

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bone defects caused tumors sometimes may not heal with bone tissue. In such cases, bone defects may need to be filled with bone graft materials to facilitate or start healing. The purpose of our study is to compare results of glass graft(GG) (GlassBone NORAKER) and tricalcium phosphate (TCP) grafts that we use in benign bone cysts clinically and radiologically.

METHODS: 41 patients with benign bone tumors (mostly simple bone cysts (SBC) and aneurysmal bone cysts (ABC)) had been treated between either glass graft or tricalcium phosphate graft between 2013-2015. Patients were divided into two groups as those treated with GG and TCP grafts. Graft consolidation evaluated radiologically with x-rays monthly.

RESULTS: There were 20 men and 21 women (51.2%) with a mean age of 22.0 years (range 14-32 years). In patients using GG, compared to patients using TCP, radiological consolidation was observed faster between 14.-16. months (p = 0.0001).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We conclude that in the treatment of benign bone tumors glassbone can be used as an alternative to tricalcium phosphate grafts. We also noticed that patients treated with glassbone showed a faster rate of fusion radiologically.

Keywords: bioactive glass, tricalcium phosphate, bone tumor

GİRİŞ

Travma veya patolojik olayların neden olduğu kemik defektleri majör klinik ve sosyoekonomik problemlerdir.[1] Kemik greftleri ortopedik cerrahide kemik rejenerasyonunda kullanılan cerrahi prosedürlerdendir.[2] Dünyada her yıl 2 milyondan fazla kemik greftleme işlemi gerçekleştirilmektedir; ki bu kan transfüzyonundan sonra en sık doku transplantasyon işlemidir.[3]

Son 40 yıl boyunca rejeneratif tıp araştırmacıları kemik özelliklerine benzeyen ve rezorbe olmayan malzeme üretmeye odaklanmıştır.[4]

Otolog kemik greftleri kemik defektleri için altın standart olarak kullanılmaktadır. Yüksek osteojenik kapasitede olması,immünolojik reaksiyonlara neden olmaması, HIV ve HBV gibi virüs enfeksiyon taşımaya neden olmamasından dolayı tercih nedenidir. Ancak otogreftleringreft yetersizliği ve morbidite (kronik ağrı,yara yeri problemleri, kan kaybı, vb.) gibi komplikasyonları

mevcuttur . Allogreftlerde de bulaşıcı hastalıklar ve immünolojik red gibi komplikasyonlar mevcuttur.[5-7] Allogreft ve otoplastteki bu komplikasyonlar greft olarak biyomateryalleri ön plana çıkarmaktadır.

Piyasada pek çok farklı kemik grefti mevcuttur ve ortopedistler, seramikler, biyoaktif camlar, demineralize kemik matriksi,allogreft ve kemik morfogenetik proteinleri de dahil olmak üzere çeşitli greftler arasından seçim yapabilir.

Biyoseramikler son 40 yıldır klasik kemik grefti olarak kullanılmaktadır.[8] CG (Cam Greft) 'ler ve TKF (Trikalsiyum Fosfat) greftleri biyomühendislikte yaygın olarak kullanılan seramik bazlı greftlerdir. Ayrıca CG'ler osteokondüktif ve antibakterial özelliğe sahip greftlerdir.[9,10]

Biz bu çalışmada sık görülen benignkemik tümörü tedavisinde kullanılan CG ve TKF greftlerin klinik ve radyolojik sonuçlarını retrospektif analiz etmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Ocak 2013 ve Aralık 2015 yılları arasında CG veya TKF greftile tedavi edilen ve histopatolojik incelemede BKK, AKK ya da diğer iyi huylu kemik tümörü tanısı konulan hastalar retrospektif olarak analiz edildi.Çalışmada Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'neriayet edildi .Toplam bulunan 47 hastanın 41'i çalışmaya dahil edildi, 6 hastabir yıldan az takip süresi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların öyküsü, klinik muayene bulguları ve direk grafi ve MRI gibi radyolojik tetkikleri incelendi. Hastaların 21'i kadın 20'si erkekti. Hastalar küretaj ve koterizasyon sonrası CG veya TKF greft ile greftlenen hastalar olarak 2 gruba ayrıldı. Toplam 22 hastada (%53,6) CG, 19 hastada TKF kullanıldı (tablo 1). Tümörün boyutu X ray veya MRI ile ölçüldü. Hastalar Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ameliyat edildi. Ameliyat öncesi klinik ve radyolojik olarak iyi huylu olduğuna emin olunan bu hastalarda tanıyı doğrulamak için ameliyatta alınan küretaj materyalleri histopatolojik incelemeye gönderildi. Histopatolojik olarak anevrizmalkemil kisti (AKK) (12 hasta) ,basit kemik kisti(BKK) (10 hasta) ve diğer iyi huylu kemik tümörü (19 hasta) olarak sınıflandırıldı. Ameliyatta korteksten dril ve osteotom yardımı

ile oval bir kapak kaldırıldı. Tümör küret yardımı ile dikkatlice çıkarıldıktan sonra kavite duvarınaküretaj, burr ve koter uygulandı.KaviteCG yada TKF greft ile dolduruldu. Doldurulan kavite tümöre ulaşmak için açılan korteks parçası ile kapatıldı. Hastanede kalma süresi ortalama 1.5 gündü (1 gün- 3 gün arası). Histopatolojik inceleme ve lokasyonla sınıflandırılan tümör tipleri tablo 1 de gösterilmiştir. Hastalar taburculuk sonrası 15. günde dikişlerini aldirmek için ve sonrasında aylık kontroller için polikliniğe çağrılıp klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerin gösterimi için ortanca (çeyreklikler arası genişlik), ortalama±standart sapma ve minimum; maksimum tanımlayıcı istatistikleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gösteriminde sayı (n) ve yüzde (%) verildi.

Çalışma gruplarında kategorik değişkenlerin farklılığının incelenmesinde Fisherexact test, Yates ki kare testlerinden, sayısal değişken değerlerinin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testinden yararlanıldı.

Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearmanrhokorelasyon katsayısı ile incelendi. Anlamlı ilişki belirlenmesi durumunda, korelasyon katsayısı 0.00 – 0.19 aralığında ise “ilişki yok ya da önemsenmeyecek düzeyde düşük ilişki”, 0.20 – 0.39 aralığında ise “zayıf (düşük) ilişki”, 0.40 – 0.69 aralığında ise “orta düzeyde ilişki”, 0.70 – 0.89 aralığında ise “kuvvetli (yüksek) ilişki” ve 0.90 – 1.0 aralığında ise “çok kuvvetli ilişki” şeklinde yorumlandı.

İstatistiksel analizler ve grafikler için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada ortalama yaşı 22,0 (14-32 yaş arası) olan, 20 erkek ve 21 kadın (%51,2)

toplam 41 hasta mevcuttu. Hastaların ortalama takip süresi 44 ay (12- 86 ay arası) idi.

X ray ve MRI ile ölçülen tümör hacmi CG kullanılanlarda ortalama 20.7 cm³ (SD 17.7),TKF greft kullanılanlarda ortalama 19.5 cm³ (SD 20.2) idi.

3 hasta büyüyen rezidüel kistler 1 hasta da enfeksiyon nedeni ile 2.kez ameliyat edildi. Bu hastaların 2 si CG, 2 si TKF greft ile tedavi edilmişti. Enfekte olan hastada TKF greft kullanılmıştı. İkinci ameliyatlarında da yine aynı greftler kullanıldı.

Kaynama klinik olarak ağrının geçmesi ve radyolojik olarak X Ray ile değerlendirildi. 3. ayda yeniden ameliyat edilen hastalar dahil bütün hastalarda radyolojik kaynama görüldü. CG kullanılan hastalarda TKF kullanılan hastalara göre, 14.-16. Aylar arasında radyolojik olarak konsolidasyonun daha hızlı olduğunu gözlemlendi(p= 0.0001).

16. Ay sonunda CG kullanılan hastaların X Ray'ında ameliyat öncesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kavite görülmedi.(p:0.0003) TKF greft kullanılan hastalarda ise ameliyat öncesi görüntülerle karşılaştırıldığında 14. Ayda kavite hacmi azalmaya başladı ve 20. Ayda anlamlı bir farklılık gösterildi.(p:0.01) buraya kadar CG ve TKF greft kullanılan hastalar arasında anlamlı bir farklılık vardı.(p:0.01) Ancak 36. Ay dan sonra bu iki grup arasında bir farklılık görülmedi.(p:0.78)

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri

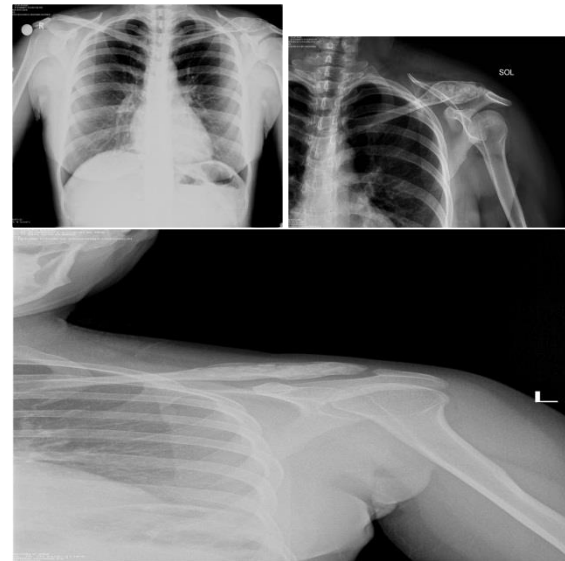
Veriler	Toplam N=41
Cinsiyet, n(%)	
Erkek	20 (48,8)
Kadın	21 (51,2)
Yaş, yıl	
Ortalama	22,0
Ortanca (min-maks)	24 (14,0-32,0)
Yön , n(%)	
Sol	22 ((53,6))
Sağ	19 (46,4)
Kullanılan greft n(%)	
Cam Graft, BKK	6 (14,6)
TKF Graft, BKK	4 (9,7)
Cam Graft, AKK	6 (14,6)
TKF Graft, AKK	6 (14,6)
TKF İyi Huylu Kemik Tümörü	9 (21,9)
Cam Graft İyi Huylu Kemik Tümörü	10 (24,3)
Takip Süresi, aylar	

Ortalama	54,0
Ortanca (min-maks)	57 (12,0-126,0)

BKK:Basit kemik kisti, AKK:Anevrizmal kemik kisti
TKF:Trikalsiyon fosfat



Resim 1: 14 yaşında erkek hastada sağ humerus proksimal yerleşimli AKK a) humerus proksimalinden diafize uzanan lobüle kontürlü septalı kistik lezyon direk grafisi b) küretaj + allogreftleme (cam greft) sonrası post-operatif direk grafisi c) post-operatif 10. ay grafisi; greft füzyonu görülmekte



Resim 2: 40 yaşında kadın hastada sol klavikula yerleşimli AKK. A) direk grafide distal

klavikulada diafize uzanan septalı kistik lezyon direk grafisi b) küretaj + allogreftleme (trikalsiyum fosfat) sonrası post-operatif direk grafisi c) post-operatif 4. ay grafisi

TARTIŞMA

Ülkemiz verileri incelendiğinde basit kemik kisti osteokondrom ve enkondromdan sonra en sık görülen 3. benign kemik tümörüdür(%14) ve anevrizmal kemik kisti (%9) sık görülen benign kemik tümörlerinden biridir(11).

İyi huylu kemik tümörleri genellikle defektin kürete edilmesi ve oluşan defektin doldurulması ile tedavi edilir. Defektler için günümüzde kemik çimentosu, sentetik kemik grefti, allogreft kemik ve otogreft kemik kullanılmaktadır. Kemik çimentosu, kemik stoğunu korumamaktadır. Ayrıca sertleşmiş çimento, kemikle aynı biyomekanik özelliklere sahip değildir (12). Allogreftlerin bulaşıcı hastalık, derin enfeksiyon venonunion riskleri mevcuttur.[13] Otolog kemik greftleri kemik defektleri için altın standart olarak kullanılmaktadır. Yüksek osteojenik kapasitede olması, immünolojik reaksiyonlara neden olmaması, HIV ve HBV gibi virüs enfeksiyon taşımaya neden olmamasından dolayı tercih nedenidir. Ancak otogreftleringreft yetersizliği ve morbidite (kronik ağrı,yara yeri problemleri, kan kaybı gibi) gibi komplikasyonları mevcuttur. Bu komplikasyonlardan dolayı sentetik greftlere yönelinmiştir.

Sentetik greftlerin kullanımı ile bulaşıcı hastalık riski ortadan kalkar, ayrıca sentetik greftlerin kullanımı, donör saha morbiditesine neden olmamaktadır. Diğer avantajları ise sınırsız miktarda elde edilebilmeleri ve erken fonksiyonel rehabilitasyona izin verebilecek yeterli mekanik destek sağlayabilmeleridir. Sentetik greftlerin biyouyumlu olduğu ve büyük boyuttaki kemik defektlerinin rekonsriksiyonu amaçlı kullanıldığı da bilinmektedir.[14] İdeal kemik greftinden, otolog kemik greftinde olduğu gibi osteokondüktif ve osteoindüktif özellik göstermesi beklenilir. Aynı zamanda sentetik greftler, viral veya bakteriyel kontaminasyon riski olmadan kolayca temin edilebilirler. Bu greftler uygulaması kolay, uygun maliyetli olmalıdırlar ve immünojenik olmamalıdırlar.[15] CG ler osteokondüktif özelliklerinin yanında TKF greftten daha fazla

osteostimülatif özelliğe sahiptirler.[16] CG ler ayrıca anjiogenezi aktive eden ve antibakterial özelliğe sahiptirler.[17]

Bu çalışmadaki amacımız iyi huylu kemik tümörleri defektinde TKFgreft ve CG kullandığımız hastaların greftin kemiğe konsolidasyon süresini radyolojik olarak karşılaştırmaktır.

Ewaniev ve arkadaşları 2007-2012 yılları arasında opere ettikleri 24 benign kemik tümörü olan hastayı retrospektif olarak incelediler. İntralezyonel küretaj sonrası oluşan kemik defektleri, “Pro-Dense (Calcium Sulfate–Calcium Phosphate Synthetic Bone Graft Composite)” ile rekonstrakte ettiler. Prodense ile tam radyolojik rezorbsiyonun ve yeni kemik oluşumunun tipik olarak ameliyat sonrası 5. ayda görüldüğünü saptadılar(18).

Saikia ve ark. TKF greftveya HA (hidroksiapatit) ile rekonstrakte edilen 24 hastayı incelemişler. 24 hastanın 20’sinde HA, 4’ünde beta TCP kullanılmış, kaynama süresi ortalama 9 ay (6- 18 ay) olarak saptamışlar (19).

Linfors ve ark. İyi huylu kemik tümörlerinde CG ve otogreft kullandıkları 25 hastanın sonuçlarını karşılaştırmışlar. CG kullandıkları hastalarda kaynama 12 ay da başladığını ve 24 ayda preoperatif duruma göre anlamlı farklılık olduğunu görmüşler. Otogreft kullanılan hastalarda ise 12 ayda konsolidasyonun olduğunu ve kemikboşluğun olmadığı görülmüş.[20]

Ülkemiz çalışmaları incelendiğinde, Çelebi ve ark. Kansellöz greft ve sentetik grefti karşılaştırdıkları çalışmalarında, sentetik greftte ortalama 149 gün, kansellözgreftte 103 gün kaynama süresi elde ettiler. Ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı[7]. Ülkemizde birçok çalışmada greft kullanımı sonuçları bildirilmektedir [21].

Bizim yaptığımız çalışmada greftin konsolidasyon süresi 36. Aya kadar CG kullanılan hastalarda istatistiksel olarak daha hızlıydı. Ancak 36. Aydan sonra klinik ve radyolojik bir fark olmadığını gördük. CG in anjiogenezi aktive ettiğinden dolayı greft konsolidasyonunun daha erken olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışma retrospektif analizdi ve hasta sayısı nispeten azdı. Bununla beraber, bu greftlerin daha iyi anlaşılması için uzun süreli takiplerle ileriye dönük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak iyi huylu kemik tümörü tedavisinde, cam greftlerin trikalsiyum fosfat greftlerine alternatif olarak kullanılabilir. Ayrıca cam greftlerle tedavi edilen hastalarda radyolojik olarak daha hızlı füzyon görülür.

Yazarlar arasında hiçbir çıkar çatışması yoktur.

REFERANSLAR

- 1-Bottagisio M, Lovati AB, Lopa S, Moretti M. Osteogenic Differentiation of Human and Ovine Bone Marrow Stromal Cells in response to β -Glycerophosphate and Monosodium Phosphate. *Cell Reprogram*. 2015;17(4):235-42. doi: 10.1089/cell.2014.0105.
- 2-Dimitriou R, Jones E, Mc Gonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med*. 2011;31;9:66. doi: 10.1186/1741-7015-9-66.
- 3-Campana V, Milano G, Pagano E, Barba M, Cicione C, Salonna G, Lattanzi W, Logroscino G. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. *J Mater Sci Mater Med*. 2014;25(10):2445-61. doi: 10.1007/s10856-014-5240-2.
- 4- Hench LL, Jones JR. Bioactive Glasses: Frontiers and Challenges. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;30(3):194. doi: 10.3389/fbioe.2015.00194.
- 5-Betz RR. Limitations of autograft and allograft: New synthetic solutions. *Orthopaedics*. 2002;25(5 Suppl):561-570.
- 6-Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E, Giannoudis P. Bone substitutes: an update. *Injury*. 2005 Nov;36 Suppl 3:S20-7. Doi: 10.1016/j.injury.2005.07.029
- 7- Çelebi F, Kekeç AF, Öztürk R. A comparative study of artificial bone graft versus allograft in the reconstruction of defects after benign tumor curettage. *Acta Oncol Tur*. 2018; 51(2): 151-58. Doi: 10.5505/aot.2018.26056
- 8- Laurencin, C. Bone graft substitutes; ASTM International: West Conshohocken, PA, 2003; p 260.
- 9-Hench LL. Bioceramics: From concept to clinics. *J Am Ceram Soc* 1991;74:1487-510.
- 10-Virolainen P, Heikkilä J, Yli-Urpo A, Vuorio E, Aro HT. Histomorphometric and molecular biologic comparison of bioactive glass granules and autogenous bone grafts in augmentation of bone healing. *J Biomed Mater Res* 1997;35:9-17.
- 11- Öztürk R, Arıkan ŞM, Bulut EK, et al. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors operated in a tertiary care center. *Acta Orthop Traumatol Turc*

- 2019;53:189-94. doi: 10.1016/j.aott.2019.03.008.
- 12-Campanacci M, Capanna R, Fabbri N, Bettelli G. Curettage of giant cell tumor of bone. Reconstruction with subchondral grafts and cement. *Chir Organi Mov*. 1990; 75(1 suppl):212-3.
- 13-Temple HT, Malinin TI. Microparticulate cortical allograft: an alternative to autograft in the treatment of osseous defects. *Open Orthop J*. 2008;2:91-6 doi: 10.2174/1874325000802010091.
- 14-Huang Y, Jin X, Zhang X, Sun H, Tu J, Tang T, Chang J, Dai K. In vitro and in vivo evaluation of akermanite bioceramics for bone regeneration. *Biomaterials*. 2009;30:5041-8. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.05.077
- 15-Hench LL. An introduction to bioceramics. Imperial College Press, 2003; London p.620. doi: 10.1142/p884
- 16-Oonishi H, Kushitani S, Yasukawa E, Iwaki H, Hench LL, Wilson J, Tsuji E, Sugihara T. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 334:316-25.
- 17-Hench LL. Bioceramics: From concept to clinics. *J Am Ceram Soc* 1991;74:1487-510.
- 18-Evaniew N, Tan V, Parasu N, Jurriaans E, Finlay K, Dehesi B, Ghert M. Use of a Calcium Sulfate-Calcium Phosphate Synthetic Bone Graft Composite in the Surgical Management of Primary Bone Tumors. *Orthopaedics* 2013;36(2):216-22. doi: 10.3928/01477447-20130122-25.
- 19-Saikia KC, Bhattacharya TD, Bhuyan SK, Talukdar DJ, Saikia SP, Jitesh P. Calcium phosphate ceramics as bone graft substitutes in filling bone tumor defects. *Indian J Orthop*. 2008; 42(2):169-72. doi: 10.4103/0019-5413.39588.
- 20-Lindfors NC, Heikkilä JT, Koski I, Mattila K, Aho AJ. Bioactive glass and autogenous bone as bone graft substitutes in benign bone tumors. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2008; 90B(1):131-6. doi:10.1002/jbm.b.31263
- 21- Öztürk R, C Ulucaköy, İB Atalay, A Yapar, Y Karakoç. Management and retrospective analysis of pelvic ramus tumors and tumor-like lesions: Evaluation with 31 cases *Jt Dis Relat Surg* 31

Early Functional and Radiological Results of Mau Osteotomy for Moderate-Severe Hallux Valgus Deformity

Orta-Ciddi Halluks Valgus Deformitelerinde Mau Osteotomisinin Erken Dönem Fonksiyonel Ve Radyolojik Sonuçları

Yenel Gürkan Bilgetekin, Sinan Yüksel, Kursat Resat Demir, Orhan Kunu, Halis Atıl Atilla, Önder Ersan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: Dergiye Kabul Tarihi: Doi: 10.5505/aot.2020.90692

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada orta-ciddi derecede halluks valgus deformitesinde Mau Osteotomisinin erken dönem fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Temmuz 2016 – Ocak 2019 tarihleri arasında halluks valgus deformitesi tanısı ile Mau Osteotomisi uygulanan 16 hasta geriye dönük olarak gözden geçirildi. Hastalarımızın ameliyat öncesi ve son takiplerinde klinik bulguları; AOFAS (Amerikan Ortopedi Derneği Ayak-Ayak Bileği Skoru) ve VAS (Visual Analog Skala) ile değerlendirildi. Radyolojik bulgular için her 2 ayak basarak ön-arka ve yan grafi ile HVA (Halluks valgus açısı), İMA (İntermetatarsal açı) ölçüldü.

BULGULAR: Hastaların 9'u kadın (%56) 7'si erkek (%44) olup, ortalama yaş 43,7 idi. Hastaların takip süresi ortalama 18 ay (dağılım: 6-27 ay) idi. Ameliyat sonrası klinik olarak AOFAS ve VAS skorları ameliyat öncesine göre anlamlı olarak düzelmisti ($p<0.05$). Ameliyat öncesi radyolojik olarak, HVA 43.75 ± 7.58 , İMA 16.00 ± 2.82 iken; son takipte HVA 22.13 ± 6.63 , İMA 7.44 ± 3.38 olarak düzelmisti ($p<0.05$). Hastaların %81'inde mükemmel ve iyi sonuç tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sonuç olarak hastalarımızın %81'inde mükemmel ve iyi sonuç alındı. Halluks valgus deformitesinde Mau Osteotomisi erken dönemde klinik ve radyolojik sonuçlarımıza dayanarak etkin ve güvenilir bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Halluks valgus, Mau osteotomisi, halluks valgus açısı, intermetatarsal açı, AOFAS

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the present study was to evaluate the early functional and radiological results of Mau osteotomy in the treatment of moderate -severe hallux valgus deformity.

METHODS: A retrospective evaluation was made of 16 patients undergoing Mau osteotomy for treatment of hallux valgus deformity between July 2016 and January 2019. Clinical findings of patients were evaluated in preoperative and the last follow-up visits using the American Orthopaedic Association Foot and Ankle Score (AOFAS) and Visual Analog Scale (VAS). Radiological findings were measured with hallux valgus angle (HVA) and the intermetatarsal angle (IMA) on anteroposterior and lateral standing radiographs of both feet.

RESULTS: 9 (56%) patients were female and 7 (44%) male with a mean age of 43.7 years. The mean follow-up period was 18 months (range, 6-27 months). A statistically significant improvement was determined in AOFAS and VAS postoperatively compared to the preoperative values ($p<0.05$). Radiologically, the HVA improved from 43.75 ± 7.58 preoperatively to 22.13 ± 6.63 at the final follow-up examination, and the IMA from 16.00 ± 2.82 to 7.44 ± 3.38 ($p<0.05$). Excellent and good results were obtained in 81% of the patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In conclusion, Mau osteotomy can be considered an effective and reliable method in the treatment of hallux valgus deformity, based on the excellent and good clinical and radiological results obtained in 81% of the current study patients.

Keywords: Hallux valgus, Mau osteotomy, hallux valgus angle, intermetatarsal angle, AOFAS

INTRODUCTION

Hallux valgus (HV) is a clinical condition that affects females in particular and when there are clinical symptoms, severely diminishes quality of life. HV is a common deformity affecting 48% of the adult population (1,2). As HV deformity is a lateral deviation of the first metatarsophalangeal (MTP) joint, it involves deviation of the first row in several planes. There may also be accompanying deformities such as progressive subluxation of the first MTP joint, metatarsus primus varus, sesamoid subluxation, bunion formation on the metatarsal head and widening of the forefoot (3,4).

For the diagnosis and evaluation of the severity of the disease, the intermetatarsal angle (IMA), distal metatarsal joint angle (DMJA) and hallux valgus angle (HVA) are measured on the standing anterior-posterior (AP) and lateral radiographs. The upper limits are accepted as HVA 15°, IMA 9° and DMJA 10°. According to these angles and the degree of sesamoid subluxation, the deformity can be classified as mild ($HVA \leq 19^\circ$; $IMA \leq 13^\circ$), moderate ($HVA = 20^\circ - 40^\circ$; $IMA = 14^\circ - 20^\circ$) or severe ($HVA > 40^\circ$; $IMA > 20^\circ$) (5). When the IMA is $> 15^\circ$, proximal osteotomy may be necessary. In literature, Scarf or Z osteotomy, Ludloff and Mau osteotomies have been reported to have been carried out for this purpose (6).

In addition to conservative treatments which can provide relief for patients, surgical correction is the most effective treatment in cases in which pain severely restricts quality of life. A large number of surgical techniques have been used in first metatarsal osteotomy, depending on the severity of the deformity, and have been described in literature (2,7–12). The Ludloff osteotomy is a mid-shaft osteotomy oriented from the dorsal-proximal to the plantar-distal. In 1926, Mau described an oblique osteotomy in the sagittal plane from the plantar-proximal extending to the distal-dorsal.

The Mau osteotomy has been reported to be reliable, providing strong correction in patients with moderate and severe hallux valgus deformity (13).

The aim of this study was to retrospectively evaluate the early functional and radiological results of patients applied with Mau osteotomy for hallux valgus deformity, the treatment of which remains variable and controversial.

MATERIAL METHOD

Approval for the study was granted by the Local Ethics Committee. A retrospective evaluation was made of 16 patients undergoing Mau osteotomy between July 2016 and January 2019 for a diagnosis of moderate severity hallux valgus deformity. Hospital records were investigated and patients that meet the inclusion criteria were enrolled in the study. The pre-operative and follow up radiographies were obtained from the picture archiving and communication systems (PACS) of the institute (®Extreme PACS & RIS system; Ankara, Turkey).

The patients applied undergoing osteotomy were evaluated by comparisons of the clinical and radiological results. Inclusion criteria were patients aged 20 to 69, with moderate to severe HV deformity (determined on x-rays; $IMA > 12$ degrees), cooperative, and have the consent for operation and having pain that affecting daily activities, compatible with post-operative rehabilitation program. We excluded the patients that lost to follow up, had prior surgery for HV deformity, patients with body mass index over 25 kg/m² and if they had a major complication related to anesthesia. The age, gender, and affected side were recorded. The degree of postoperative correction in HVA and IMA were recorded together with the functional results according to the Visual Analog Scale (VAS) and American

Orthopaedic Association Foot and Ankle Score (AOFAS), and complications such as infection, non-union or malalignment. The pre- and postoperative evaluation (angle measurements and clinical evaluation) was performed by an author who was not a member of surgical team and we used patients charts and hospital records to reveal functional outcomes.

All surgeries were performed by the same surgical team and before starting the surgical procedure, 1gr cefazolin sodium was administered intravenously. The surgery was performed using a pneumatic tourniquet with the patient in the supine position. Entry was made with a dorsomedial incision 3cm in length at the proximal of the first metatarsal. After identification of the tarsometatarsal joint, the bunion was excised then an oblique osteotomy was carried out 1cm distal of the joint, medially from the plantar-proximal towards the dorsal-distal. Turning the distal fragment 9°, a new level was achieved by obtaining a smaller IMA. Fixation was provided by placing 2 K-wires plantar-dorsal vertical to the osteotomy, and 2 cannulated lag screws of 2.7mm or 3.0 mm. After completion of the bone procedures, capsulography and soft tissue procedures were completed. All patients were discharged the day after surgery with a blow-knee-splint and advised not to bear weight. Patients were evaluated 6 weeks after surgery and allowed to bear weight if the union of the osteotomy site is observed. All patients were prescribed for non-steroidal anti-inflammatory drugs after discharge.

Statistical Analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using IBM SPSS vn.25.0 software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA). Preoperative and postoperative HVA, IMA, AOFAS, and VAS values were expressed with mean±standard deviation (SD) values. In the comparison of the preoperative and

postoperative values, the Wilcoxon Signed Rank test was used. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

The study included 16 adult patients undergoing Mau osteotomy between July 2016 and January 2019 for a diagnosis of HV deformity. The patients comprised 9 (56%) females and 7 (44%) males with a mean age of 47.3 ± 18.1 years (median, 51.5 years; range, 21-69 years). The mean follow-up period was



Figure 1. Preoperative and postoperative final radiographs of a right foot applied with Mau osteotomy.

18 months (range, 6-27 months). The HV deformity was at right side in 8 cases and left side in 8 cases. The radiological measurements were determined to be $HVA 43.75 \pm 7.58$ preoperatively and 22.13 ± 6.63 at the final follow-up examination, and IMA was 16.00 ± 2.82 preoperatively and 7.44 ± 3.38 at the final follow-up examination ($p < 0.05$) (Figure 1). VAS was determined to be 8.63 ± 1.14 preoperatively and 1.25 ± 0.85 at the final follow-up examination and AOFAS was 33.69 ± 14.37 and 84.38 ± 6.67 , respectively ($p < 0.05$, $p < 0.05$) (Table 1).

In 2 patients with hammer deformity of

surgical techniques used in moderate and severe

Table 1. Preoperative and postoperative HVA, IMA, AOFAS, and VAS values of the patients

	Preoperative Mean $\pm$ SD Median (minimum- maximum)	Postoperative Mean $\pm$ SD Median (minimum- maximum)	p*
HVA	43.75 $\pm$ 7.58 43 (30-59)	22.13 $\pm$ 6.63 20.5 (13-33)	<0.0001
IMA	16.00 $\pm$ 2.82 16 (12-23)	7.44 $\pm$ 3.38 7.5 (3-14)	<0.0001
VAS	8.63 $\pm$ 1.14 8.5 (7-10)	1.25 $\pm$ 0.85 1 (0-3)	<0.0001
AOFAS	33.69 $\pm$ 14.3 31 (13-55)	84.38 $\pm$ 6.67 87 (70-90)	<0.0001

*Wilcoxon Signed Rank test

the 2nd toe in addition to HV deformity, toe arthrodesis with K-wire was conducted in the same session. In 1 of these patients, plate-screw revision was made because of loss of reduction and fixation related to inappropriate weight-bearing during the follow-up period.

DISCUSSION

Hallux valgus deformity is a widespread deformity affecting approximately 48% of the adult population and is one of the most frequently occurring complaints of patients presenting to orthopaedic polyclinics (1,2). It is one of the most important differential diagnoses in patients presenting with foot pain (14, 15).

Of the many treatment methods described for HV deformity, metatarsal osteotomy performed with the appropriate technique for appropriate indications is a method with pleasing results, which improves the quality of life of patients. Proximal Chevron and Ludloff osteotomies are amongst these methods (2,13,14). The Mau osteotomy has been reported to be more successful than these osteotomies with respect to stability (1,15). The aim of this study was to evaluate the efficacy of the Mau osteotomy as one of the

HV deformities.

There are few studies in literature that have compared the amount of correction in Mau osteotomy with that of other proximal metatarsal osteotomies (2,13,15). In a study by Tanujan et al. (2), the HVA and IMA were reported to be 39 ° (range, 22-58) and 15 ° (range, 13-21) respectively, preoperatively, and 15 ° (range, -2-36) and 9 ° (range, 0-14) postoperatively. Glover et al. (13) reported that the preoperative mean HVA and IMA values of 31.3° and 16.6° respectively, improved to 13.00° $\pm$ 7.15° and 9.80° $\pm$ 2.43° respectively, postoperatively. In the current study, the radiological values were determined to be HVA 43.75 $\pm$ 7.58 preoperatively and 22.13 $\pm$ 6.63 at the final follow-up examination, and IMA 16.00 $\pm$ 2.82 preoperatively and 7.44 $\pm$ 3.38 at the final follow-up examination (p<0.05).

In the study of Tanujan et al (2), the mean AOFAS was reported to be 47 (range, 34-62) preoperatively and 93 (range, 69-100) postoperatively. In a study by Arcuri et al (16), the preoperative AOFAS was mean 25.5 $\pm$ 16.7 and this increased to 95.4 $\pm$ 5.7 postoperatively. In the current study, the preoperative AOFAS of

33.69 ± 14.37 increased to 84.38 ± 6.67 at the final follow-up examination (p<0.05).

In the study of Glover et al(13), complications were recorded as deformity recurrence in 3 patients, open non-union in 1, dorsal cortical non-union in 8, insufficient correction in 5, and fracture in 1. In the current study, fracture was determined in 1 patient, for which revision surgery was performed with plate and screws.

The main limitation of our study was the lack of a control group and the retrospective manner. But considering the major differences between pre-operative and post-operative findings of patients undergoing Mau osteotomy, it is proper to conclude the radiological and functional outcomes of this surgical method.

Future studies should try to reveal the advantages or disadvantages of Mau osteotomy with a prospective design and control groups.

Conclusion

In conclusion, the results of this study demonstrated that excellent and good results were obtained in 81% of the patients. Therefore, on the basis of these early clinical and radiological results, Mau osteotomy can be considered an effective and reliable method in the treatment of hallux valgus deformity.

Conflict of Interests Authors state no conflict of interests

Funding No funding available for this study

REFERENCES

1. Neese DJ, Zelent ME. The Modified Mau-Reverdin Double Osteotomy for Correction of Hallux Valgus: A Retrospective Study. *JFoot Ankle Surg.* 2009;48(1):22–29.
2. Thangarajah T, Ahmed U, Malik S, et al. The early functional outcome of mau osteotomy for the correction of moderate-severe hallux valgus. *Orthop Rev.* 2013;5(4):e37.
3. Okuda R, Kinoshita M, Morikawa J, et al. Distal soft tissue procedure and proximal metatarsal osteotomy in hallux valgus. *Clin Orthop Relat Res.* 2000;(379):209–17.
4. Doğan A, Üzümcügil O, Akman YE. Halluks Valgus. *TOTBID.* 2007;(2):88–94.
5. Robinson AHN, Limbers JP. Modern concepts in the treatment of hallux valgus. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(8):1038–45.
6. Bar-David T, Greenberg PM. Retrospective analysis of the Mau osteotomy and effect of a fibular sesamoidectomy. *JFoot Ankle Surg.* 1998;37(3):212–16.
7. Cedell CA, Aström M. Proximal metatarsal osteotomy in hallux valgus. *Acta Orthop.* 1982;53(6):1013–18.
8. Young KW, Lee HS, Park SC. Modified Proximal Scarf Osteotomy for Hallux Valgus. *ClinicOrthop Surg.* 2018;10(4):479–83.
9. Limbird TJ, DaSilva RM, Green NE. Osteotomy of the first metatarsal base for metatarsus primus varus. *Foot Ankle.* 1989;9(4):158–62.
10. Mann RA, Rudicel S, Graves SC. Repair of hallux valgus with a distal soft-tissue procedure and proximal metatarsal osteotomy. A long-term follow-up. *Journal Bone Joint Surg Am.* 1992;74(1):124–29.
11. Wanivenhaus AH, Feldner-Busztin H. Basal osteotomy of the first metatarsal for the correction of metatarsus primus varus associated with hallux valgus. *Foot Ankle.* 1988;8(6):337–43.
12. Akkaya M. Clinical Outcomes of Proximal Opening-Wedge Osteotomy and Distal Chevron Osteotomy in the Treatment of Moderate Hallux Valgus Deformity. *JMSCR.* 2019;7(2):753–60.
13. Glover JP, Hyer CF, Berlet GC, et al. Early Results of the Mau Osteotomy for Correction of Moderate to Severe Hallux Valgus: A Review of 24 Cases. *J Foot Ankle Surg.* 2008;47(3):237–42.
14. Eken F, Özcan Ç, Kurtulmus T, et al. Scarf osteotomisi ileri seviye halluks valguslarda Turan ve Distal chevron osteotomileri kadar etkili midir? *Acta Medica Alanya.* 2019;3(2):140–45.
15. Acevedo JI, Sammarco VJ, Boucher HR, et al. Mechanical comparison of cyclic loading in five different first metatarsal shaft osteotomies. *Foot Ankle Int.* 2002;23(8):711–16.
16. Arcuri N, Bar-David T, Pollack S. The Mau-Reverdin Osteotomy: A Short-Term Retrospective Analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2016;55(4):794–98.

Analysis Of Clinical And Demographic Characteristics For The Differential Diagnosis Of Pseudothrombocytopenia

Psödotrombositopeni Ayırıcı Tanısı İçin Klinik Ve Demografik Özelliklerin Analizi

Abdulkerim Yıldız, Murat Albayrak, Osman Şahin, Hacer Berna Afacan Öztürk, Senem Maral

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.11.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 18.02.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.92499

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: EDTA'ya bağlı yalancı trombositopeni (EDTA-PTCP), otomatik kan sayımı analizörleri ile yapay düşük trombosit sayımlarına yol açan, in vitro bir trombosit kümelenmesi olgusudur. PTCP bilgisi, klinik değerlendirmenin doğruluğu ve gereksiz tedaviyi önlemek için önemlidir. Bu çalışmanın amacı, trombositopeni durumunda PTCP şüphesi için kullanılabilecek öngörücü belirleyicileri tespit etmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2016-Ocak 2019 tarihleri arasında 3 yıllık süre boyunca hematoloji bölümümüze başvuran hastaların retrospektif bir değerlendirmesi yapıldı. PTCP ayırıcı tanısı için ayırt edici bir parametre belirlemek amacı ile PTCP hastaları ile immün trombositopeni (ITP) hastaları ve sağlıklı bireyler arasında karşılaştırmalar yapıldı. Demografik özellikler, hemogram ve biyokimyasal parametreler, altta yatan ve eşlik eden hastalıklar ve trombosit indeksler araştırıldı.

BULGULAR: EDTA-PTCP'li 164 hasta, ITP'li 43 hasta ve 45 sağlıklı kontrol hastasının değerlendirilmesi yapıldı. PTCP hastalarında komorbidite sayısı, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, trombosit ve trombosit dağılım genişliği hem ITP hem de kontrol grubundan anlamlı olarak farklıydı ($p<0.05$). Lojistik regresyon analizi, PTCP'yi ITP'den veya kontrol grubundan ayırt etmek için kullanılabilecek anlamlı bir parametre olmadığını gösterdi ($p>0.05$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: PTCP'yi trombositopenik ve sağlıklı durumlardan ayırmak için hematolojik parametrelerin kullanımı düşünülebilir. Ancak, mikroskopik periferik kan yayma analizi hala en güvenilir ve ayırt edici yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: psödotrombositopeni, tanı, kan parametreleri

ABSTRACT

INTRODUCTION: EDTA-dependent pseudothrombocytopenia (EDTA-PTCP) is an in-vitro phenomenon of platelet clumping that leads to artificial low platelet counts by automatic hematology analyzers. Knowledge of PTCP is important for the accuracy of a clinical assessment and to avoid unnecessary treatment. The aim of this study was to determine easily available predictive markers which can be used for suspicion of PTCP in case of thrombocytopenia.

METHODS: A retrospective evaluation was made of patients admitted or referred to our hematology department during the 3-year period from January 2016 to January 2019. Comparisons were made of the PTCP patients with immune thrombocytopenia (ITP) and healthy subjects to determine a distinctive parameter for the differentiation of PTCP. Differences were investigated in demographic characteristics, hemogram and biochemical parameters, underlying and comorbid diseases and platelet indices.

RESULTS: Evaluation was made of 164 patients with EDTA-PTCP, 43 patients with ITP and 45 healthy control subjects. In PTCP patients, the number of comorbidities, platelet count, mean platelet volume, plateletcrit and platelet distribution width were significantly different from both the ITP and control groups ($p<0.05$). Logistic regression analysis revealed no significant parameter that could be used to differentiate PTCP either from ITP or the control group ($p>0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Hematological parameters may be considered for the use to differentiate PTCP from thrombocytopenic and healthy conditions. However, microscopic peripheral blood smear analysis is still the most reliable and distinctive method.

Keywords: pseudothrombocytopenia, diagnosis, blood parameters

Introduction

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) dependent pseudothrombocytopenia (PTCP) is a common laboratory phenomenon with prevalence of 0.07%–2% (1-4). EDTA-PTCP was first reported by Gowland et al. in 1969 (5). It is caused by in vitro platelet (Plt) clumping, which leads to spuriously low Plt counts by automatic hematology analyzers. As a result of incorrect measurements, PTCP may cause diagnostic failure although it has no clinical significance. Manual examination of a peripheral blood (PB) smear showing platelet clumps in a patient with no bleeding history should raise suspicion about this in vitro phenomenon.

The mechanism has not been clearly defined. It is considered to be an anticoagulant-dependent immunologically-mediated phenomenon due to the presence of anti-Plt autoantibodies (6, 7). Glycoprotein IIb is present as a Ca^{+2} -dependent heterodimer complexed with glycoprotein IIIa. The epitope of the antiplatelet antibody causing EDTA-PTCP is a cryptantigen that is only revealed in the dissociated form of glycoprotein IIb. The dissociation of the dimer is dependent on calcium concentration. Therefore, EDTA has calcium chelating effect that induces the antigen antibody binding (8-10).

Knowledge of PTCP is important for the accuracy of a clinical assessment and to avoid unnecessary treatment. This phenomenon, if unrecognized, can lead to additional testing, delays in diagnostic or therapeutic procedures, and inappropriate treatments including platelet transfusion, steroid therapy, and splenectomy. There are a limited number of studies evaluating PTCP and risk factors and associated underlying diseases. Therefore, it is important to identify and reliably correct spurious low platelet counts in a timely manner to avoid the unnecessary treatment of healthy individuals or selected patient populations. The aim of this study was to determine the incidence and associated parameters of EDTA-PTCP, and to determine distinctive markers that could be used at the time of admission when PTCP is suspected in cases of thrombocytopenia.

Materials and methods

A retrospective evaluation was made of all patients who were admitted, referred or consulted to our hematology department during the 3-year period from January 2016 to January 2019. Complete blood count (CBC) was performed using blood anticoagulated with 5% sodium EDTA. PB smear is routinely prepared for all patients admitted to our department as an institutional protocol. The patients with thrombocytopenia were analyzed and 3 groups were formed;

1. Patients with EDTA-PTCP
2. Patients with newly-diagnosed immune thrombocytopenia (ITP) (control 1)
3. Healthy subjects (control 2)

EDTA-PTCP was diagnosed from the following criteria (2) : 1) reduction of the platelet count to $<100 \times 10^9/\text{L}$; 2) presence of platelet agglutinates in EDTA-anticoagulated samples; confirmed presence of platelet clumps by microscopic examination of PB smears stained with Wright's & Giemsa stains.

Patients with any hematological malignancy or hematology-associated disease were excluded. A control group of newly-diagnosed ITP patients was selected from the same database, as they had real thrombocytopenia with the exclusion of other disease causing thrombocytopenia. The other control group was formed of healthy subjects who were admitted to the hematology department with normal CBC and biochemical laboratory tests and without any underlying disease. The PTCP patients were compared with ITP patients and the healthy subjects to assess distinctive parameters for PTCP. Differences were investigated in demographic characteristics, CBC and biochemical parameters, underlying and comorbid diseases and platelet indices. It was aimed to determine easily available predictive markers which could be used when PTCP is suspected in cases of thrombocytopenia.

Statistical analysis

Data obtained in the study were analysed statistically using SPSS 24 software. Kruskal-Wallis H test statistics were used to compare 3 or more independent variables with the measured values. χ^2 -cross tables were used to investigate the relationship between two categorical variables. The relative risk (RR) was calculated according to this table. The Binary Logistic regression method was used to analyze

risk situations. A value of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Ethical approval and informed consent

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. As a standard of care/action of our hospital, the patient records confirmed that all the study patients gave informed consent at the time of hospitalization and before the administration of any intervention.

Results

Evaluation was made of 164 patients with EDTA-PTCP, 43 patients with ITP and 45 healthy control subjects. The patients with EDTA-PTCP comprised 62 males (37.8%) and 102 females (62.2%), with a median age of 52.0 years (range: 18.0-94.0 years). The median platelet count was $54.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ (range: 1.0-99.0) in the presence of EDTA. The demographic characteristics and blood

parameters of the 3 groups are shown in **Table 1**.

Of the PTCP cases, 92.6% ($n=152$) were outpatients, and the others were hospitalized. In 65 PTCP patients (39.6%), 118 comorbidities were determined. The most common diseases were hypertension (HT) ($n:19$, 16.1%), Diabetes Mellitus (DM) ($n:18$, 15.2%), Hypo-hyperthyroidism ($n:17$, 14.4%), cardiovascular disease ($n:12$, 10.1%) and solid organ malignancies ($n:9$, 7.6%). In 36 patients (22.0%) at least one autoimmune-associated disease was determined.

To determine distinctive parameters to differentiate PTCP, the PTCP group was compared with the ITP and control groups. In the PTCP group, the number of comorbidities, Plt count, Mean platelet volume (MPV) level, Plateletcrit (Pct) and Platelet distribution width (Pdw) were significantly different from both the ITP and control groups ($p < 0.05$). The comparisons of the 3 groups are shown in Table 1. Logistic regression analysis revealed no significant association (**Table 2 and 3**).

Table 1. Demographic characteristics and blood parameters of the groups

	PTCP⁽¹⁾ (n=164)	ITP⁽²⁾ (n=43)	Control⁽³⁾ (n=45)	p
Age , years, median [min.-max.]	52.0 [18.0-94.0]	48.0 [20.0-77.0]	41.0 [22.0-72.0]	0.265
Gender				
Female (n,%)	102 (%62.2)	28 (%65.1)	30 (%66.7)	0.834
Male (n,%)	62 (%37.8)	15 (%34.9)	15 (%33.3)	
Number of comorbidities	1.5 [0.0-5.0]	1.0 [0.0-2.0]	0.0 [0.0-0.0]	0.000
Otoimmune disease				
Yes	36 (%22.0)	6 (%14.0)	-	0.002
No	128 (%78.0)	37 (%86.0)	45 (%100.0)	
Wbc ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	8.1 [1.6-28.6]	7.9 [4.3-18.0]	7.0 [4.7-11.6]	0.095
Hb (g/dL) median [min.-max.]	13.5 [6.3-16.9]	13.5 [7.7-17.6]	13.8 [11.9-16.6]	0.208
Plt ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	54.5 [1.0-99.0]	4.0 [1.0-64.0]	256.0 [159.0-340.0]	0.000
MPV (fL) median [min.-max.]	9.4 [6.6-14.8]	8.8 [5.7-12.7]	8.5 [6.5-10.4]	0.000
Pct (%) median [min.-max.]	0.05 [0.00-0.12]	0.01 [0.0-0.22]	0.22 [0.13-0.28]	0.000
Pdw (%) median [min.-max.]	17.6 [13.5-20.0]	16.7 [13.5-20.1]	16.6 [15.7-17.7]	0.000
Neutrophil ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	4.4 [1.1-26.1]	5.0 [2.0-15.0]	4.2 [2.5-8.3]	0.168
Lymphocyte ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	2.2 [0.3-6.9]	1.9 [0.6-3.9]	2.1 [1.3-3.6]	0.144
Monocyte ($\times 10^3/\text{mm}^3$) median [min.-max.]	0.58 [0.0-4.3]	0.5 [0.17-2.1]	0.5 [0.3-0.8]	0.320
Creatinine (mg/dL) median [min.-max.]	0.8 [0.5-3.0]	0.8 [0.6-1.2]	0.8 [0.4-1.6]	0.423
Total bilirubine (mg/dL) median [min.-max.]	0.6 [0.1-4.3]	0.6 [0.3-1.9]	0.5 [0.3-2.6]	0.230
AST (U/L) median [min.-max.]	22.0 [12.0-747.0]	18.5 [11.0-35.0]	20.0 [8.0-50.0]	0.031
ALT (U/L) median [min.-max.]	17.5 [6.0-303.0]	17.0 [9.0-34.0]	17.0 [6.0-94.0]	0.942
Calcium (mg/dL) median [min.-max.]	9.5 [7.2-11.4]	9.5 [8.3-10.4]	9.5 [8.6-10.6]	0.495
Sodium (mEq/L) median [min.-max.]	138.0 [127.0-144.0]	139.0 [132.0-142.0]	140.0 [136.0-143.0]	0.009
Potassium (mEq/L) median [min.-max.]	4.1 [3.4-5.2]	3.9 [3.2-4.6]	4.3 [3.8-5.0]	0.000
LDH (U/L) median [min.-max.]	196.0 [137.0-2200.0]	215.0 [133.0-433.0]	187.0 [132.0-248.0]	0.022
Ferritin (ng/mL) median [min.-max.]	29.0 [2.6-1500.0]	31.0 [2.4-313.0]	17.5 [1.1-323.0]	0.301
Vitamin B12 (pg/mL) median [min.-max.]	229.0 [53.0-1500.0]	172.0 [26.0-1500.0]	241.0 [45.0-782.0]	0.010

PTCP: Pseudothrombocytopenia, ITP: Immune thrombocytopenia, WBC: White blood count, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet, MPV: Mean platelet volume, Pct: Plateletcrit, PDW: Platelet distribution width, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase

Table 2. Logistic regression analysis of parameters between PTCP and control group

	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Comorbidity	1.559	4086.501	.000	1	1.000	4.753	.000	7.345
Otoimmun disease	-3.371	9988.773	.000	1	1.000	.034	.000	0.058
Plt	.000	.533	.000	1	.999	1.000	.352	2.839
MPV	.475	6519.204	.000	1	1.000	1.607	.000	2.102
Pct	-31.812	588462.86	.000	1	1.000	.000	.000	0.000
Pdw	1.531	3287.321	.000	1	1.000	4.624	.000	5.824
Vit B12	.001	8.565	.000	1	1.000	1.001	.000	1.045
Constant	35.307	188.373	.000	1	1.000	200.000		

PTCP: Pseudothrombocytopenia, Plt: Platelet, MPV: Mean platelet volume, Pct: Plateletcrit, PDW: Platelet disturbance width, B: Beta coefficient, CI: Confidence interval, SE: Standard error, df: degree of freedom, Exp (B): exponentiation of B coefficient

Table 3. Logistic regression analysis of parameters between ITP and control group

	B	SE	Wald	df	p	Exp(B)	95% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Comorbidity	-5.993	39114.603	.000	1	1.000	.002	.000	0.004
Otoimmun disease	9.020	72607.978	.000	1	1.000	8265.260	.000	7.042
Plt	.000	.256	.000	1	.999	1.000	.605	1.653
MPV	.051	3586.316	.000	1	1.000	1.053	.000	.1120
Pct	-127.013	306188.74	.000	1	1.000	.000	.000	0.000.
Pdw	2.979	2108.151	.000	1	.999	19.669	.000	1.889.
Vit B12	.038	47.896	.000	1	.999	1.038	.000	1.431
Constant	-27.175	38970.418	.000	1	.999	.000		

ITP: Immune thrombocytopenia, Plt: Platelet, MPV: Mean platelet volume, Pct: Plateletcrit, PDW: Platelet disturbance width, B: Beta coefficient, CI: Confidence interval, SE: Standard error, df: degree of freedom, Exp (B): exponentiation of B coefficient

Discussion

It is important to identify PTCP in order to avoid unnecessary diagnostic testing and treatment of healthy individuals. During evaluation of patients with thrombocytopenia, the first differential diagnosis to be excluded must be PTCP. Differential diagnosis is more difficult in primary care and centers that do not have a hematology department and cannot perform PB smear examination. In addition, there is still no distinctive demographic or blood marker for the diagnosis that is easily available. To date, few studies have investigated the associated clinical parameters. The determination of an association of demographic

characteristics and underlying diseases with PTCP may help clinicians. Generally the phenomenon has been reported to be not age or gender-related (3, 11). However, Xiao Y et al. showed that the prevalence of EDTA- PTCP increases with age and a cohort aged >50 years included more males than females (12). In contrast, another study showed female predominance (13). In the current study, although the PTCP patients were older than both the ITP and control groups, the difference was not statistically significant. In addition, the number of comorbidities and co-existing autoimmune diseases were more frequent in PTCP patients. A previous report suggested that

EDTA-PTCP occurs more frequently in severely ill patients with autoimmune, neoplastic, atherosclerosis-related, and liver diseases (11, 13), whereas other studies have reported no association with age, gender, burns, trauma, sepsis, human immunodeficiency virus, rubella, cytomegalovirus, autoimmune disorders, malignancy, cardiac surgery, or medication (3, 11, 14).

In a study including 104 EDTA-PTCP patients and 208 matched control subjects, EDTA-PTCP patients were seen to have a higher frequency of malignant tumor and a lower frequency of HT and DM than the control group. It is interesting that they also somehow showed that the prognosis of EDTA-PTCP patients was significantly poorer compared to the control group (1). In the current study, the most common underlying diseases were HT, DM and hypo-hyperthyroidism. Moreover, 7% of PTCP patients had underlying solid organ tumors and 22% had at least one autoimmune-associated disease. As the healthy control group was selected from patients without any underlying disease, the effect of comorbidity on the prevalence of PTCP could not be analyzed. Similarly, Isik et al. showed that 23.8% of PTCP patients had DM, 32.5% had HT, 26.3% had atherosclerotic heart disease, and 10% had hypothyroidism. There was no statistically significant difference between the control and patient groups in respect of comorbidities (11). All these results show that PTCP patients have chronic comorbidities especially autoimmune-related disorders. As the most well-known underlying mechanism is immune-mediated anti-Plt autoantibodies (6, 7, 11), it can be expected to coexist with immune-mediated disorders. However, no significant association or risk factor has yet been demonstrated.

The easily available blood parameters which may help clinicians to differentiate PTCP from other thrombocytopenic patients should be identified. Whether or not CBC parameters, especially plt indices, can be distinctive has been the subject of investigation. Studies published in the past few years have revealed that MPV may play an important role in the development, progression and complications of several human disorders (15). PTCP phenomenon has been shown to be associated with substantial and time-dependent changes of MPV. EDTA also generates a time-dependent

shape change, swelling and increase of platelet size, so that the MPV measured in citrated blood can differ from that assessed in EDTA blood of the same donor (15). In contrast, in a study where the MPV on admission and at the time of diagnosis of EDTA-PTCP was analyzed, the authors showed that the mean MPV at the time of diagnosis of PTCP was 7.5 (range 6.5-8.3), which was not significantly altered from values prior to diagnosis (13). In the current study, the median MPV of PTCP patients was 9.4 [6.6-14.8] which was statistically higher than that of the ITP and healthy control groups. The Pct and Pdw values were also higher in the PTCP group. In another similar study, high white blood cell and MPV values were found in the PTCP group (11). According to all these results, higher MPV in a thrombocytopenic patient without bleeding history should arouse suspicion of PTCP. Another new study investigated the use of MPV for distinguishing the causes of thrombocytopenia in adult patients (16). The authors suggested that MPV is useful for differentiating the cause of thrombocytopenia and MPV ≥ 8.8 fL has acceptable sensitivity and specificity for diagnosis of over-destructive thrombocytopenia. In that study, underproductive bone marrow group comprised mostly patients with hematological malignancies whereas over-destructive thrombocytopenia group included only ITP patients. In addition to this data, although it is not a true thrombocytopenic situation, we found the PTCP patients had higher MPV levels than ITP patients in our study.

Xiao Y et al. analyzed the prevalence and biochemical profiles of EDTA-PTCP in a generally healthy population (12). EDTA-PTCP patients were compared with age and gender-matched randomly selected non-PTCP control subjects. The levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), alkaline phosphatase (ALP), lactate dehydrogenase (LDH), and uric acid were found to be significantly higher in the PTCP group. In the current study, the AST level of PTCP patients was higher than that of the ITP group but was similar to the values of the healthy control group. There were no other significant biochemical parameters distinctive for PTCP patients.

Logistic regression analysis, including all CBC and biochemical parameters which

were found to be different in the PTCP group compared to the ITP and healthy control groups, revealed no significant association. At this point, the importance of microscopic examination of PB smear must be again emphasized. When EDTA-dependent PTCP is suspected, a blood sample of the patient with tubes containing other anticoagulants can be re-evaluated (17). However, this simple and inexpensive diagnostic method is not always available in all centers. In such a situation, the clinician must suspect PTCP from the clinical and blood parameters and refer the patient to an advanced center. The major limitation of this study is the retrospective and descriptive design. The diagnosis of EDTA-PTCP in the current cases were not proved by the examination of blood samples with other anticoagulants such as heparin and citrate since we know that pseudothrombocytopenia may occur due to those anticoagulants. Further large-scale, prospective, randomized clinical trials are needed to determine if any blood parameter is effective in differential diagnosis in patients with thrombocytopenia, especially in respect of PTCP.

In conclusion, EDTA-PTCP should be suspected in patients with low plt counts with no apparent bleeding tendency. Although the prevalence of EDTA-PTCP is low in the general population, it is often misdiagnosed and frequently may lead to unnecessary evaluations and treatment. Therefore, it is essential that all physicians are aware of this entity. Although some hematological and biochemical parameters may be used to suspect PTCP in cases of thrombocytopenia, microscopic PB smear analysis is still the most reliable and distinctive method.

REFERENCES

1. Ohashi-Fukuda N, Inokuchi R, Sato H, Nakamura K, Iwagami M, Wada T, et al. Poorer prognosis with ethylenediaminetetraacetic acid-dependent pseudothrombocytopenia: a single-center case-control study. *Medicine*. 2015;94(15):e674.
2. Lin J, Luo Y, Yao S, Yan M, Li J, Ouyang W, et al. Discovery and Correction of Spurious Low Platelet Counts due to EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015;29(5):419-26.
3. Bizzaro N. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical and epidemiological study of 112 cases, with 10-year follow-up. *American journal of hematology*. 1995;50(2):103-9.
4. Sweeney JD, Holme S, Heaton WA, Campbell D, Bowen ML. Pseudothrombocytopenia in plateletpheresis donors. *Transfusion*. 1995;35(1):46-9.
5. Gowland E, Kay HE, Spillman JC, Williamson JR. Agglutination of platelets by a serum factor in the presence of EDTA. *Journal of clinical pathology*. 1969;22(4):460-4.
6. Chae H, Kim M, Lim J, Oh EJ, Kim Y, Han K. Novel method to dissociate platelet clumps in EDTA-dependent pseudothrombocytopenia based on the pathophysiological mechanism. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2012;50(8):1387-91.
7. Pegels JG, Bruynes EC, Engelfriet CP, von dem Borne AE. Pseudothrombocytopenia: an immunologic study on platelet antibodies dependent on ethylene diamine tetra-acetate. *Blood*. 1982;59(1):157-61.
8. Sakurai S, Shiojima I, Tanigawa T, Nakahara K. Aminoglycosides prevent and dissociate the aggregation of platelets in patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *British journal of haematology*. 1997;99(4):817-23.
9. Howard L, Shulman S, Sadanandan S, Karparkin S. Crossed immunoelectrophoresis of human platelet membranes. The major antigen consists of a complex of glycoproteins, GPIIb and GPIIIa, held together by Ca²⁺ and missing in Glanzmann's thrombasthenia. *The Journal of biological chemistry*. 1982;257(14):8331-6.
10. Kunicki TJ, Pidard D, Rosa JP, Nurden AT. The formation of Ca⁺⁺-dependent complexes of platelet membrane glycoproteins IIb and IIIa in solution as determined by crossed immunoelectrophoresis. *Blood*. 1981;58(2):268-78.
11. Isik A, Balcik OS, Akdeniz D, Cipil H, Uysal S, Kosar A. Relationship between some clinical situations, autoantibodies, and pseudothrombocytopenia. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2012;18(6):645-9.
12. Xiao Y, Yu S, Xu Y. The Prevalence and Biochemical Profiles of EDTA-Dependent Pseudothrombocytopenia in a Generally Healthy Population. *Acta haematologica*. 2015;134(3):177-80.
13. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *American journal of hematology*. 1991;36(3):195-201.
14. Allerheiligen D, Houston R, Vermedahl B. EDTA-induced pseudothrombocytopenia. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 1996;9(3):212-4.
15. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert review of hematology*. 2015;8(5):555-7.
16. Norrasethada L, Khumpoo W, Rattarittamrong E, Rattanathammethee T, Chai-Adisaksopha C, Tantiworawit A. The use of mean platelet volume for distinguishing the causes of thrombocytopenia in adult patients. *Hematology reports*. 2019;11(1):7732.
17. Fang C-H, Chien Y-L, Yang L-M, Lu W-J, Lin M-F. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Formosan Journal of Surgery*. 2015;48(3):107-9.

Serum Level Of The Soluble CD 40 Ligand And Mean Corpuscular Volume, Mean Platelet Volume In Patients With Ischemic And Hemorrhagic Cerebrovascular Disease

İskemik ve Hemorajik Serebrovasküler Hastalarda Ortalama Eritrosit Hacmi, Ortalama Trombosit Hacmi ve çözünür CD 40 ligand seviyesi

Ömer Canpolat¹, metin atescelik², Nevin İlhan³, İbrahim Yıldırım⁴, Mustafa Yılmaz², Mehmet Cagri Goktekin²

¹Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Acil Servis

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı

³Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

⁴Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 24.03.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.94824

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Serebrovasküler hastalık (SVH) tanısı ve prognozunun tayininde görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra, her geçen gün yenisi eklenen biyokimyasal belirteçlerin de klinik önemi artmaktadır. Çalışmamızda iskemik ve hemorajik SVH’larda soluble-CD40 ligand (sCD40L), ortalama trombosit (MPV) ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) düzeylerinin erken prognoz ve mortalite ile ilişkisinin tespit edilmesi amaçlanmıştır

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 100 iskemik ve 80 hemorajik inme olan hastalar ve 50 sağlıklı gönüllü kontrol grubundan oluşan 230 birey dahil edildi. Her hastanın demografik verileri ve Glasgow Koma skalaları, intraserebral kanamalı hastalarda İSK skoru ve iskemik inmeli hastalarda NIHSS puanları, kan MPV, MCV, sCD40L düzeyleri kaydedildi

BULGULAR: sCD40L ve MCV düzeyleri açısından hasta grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. MPV düzeyinin iskemik ve hemorajik inme geçiren hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu gözlemlendi. İnme geçiren hastaların % 22,2’si, ilk hafta içerisinde yaşamını yitirdi. Ölen hastalarda sCD40L değerlerinin, yaşayan hastaların sCD40L değerine göre anlamlı oranda düşük olduğu gözlemlendi. MCV ve MPV düzeyleri açısından yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: MPV düzeyleri akut inme ile başvuran hastalarda anlamlı oranda yükselmektedir. İlk tanı anındaki düşük serum sCD40L düzeyleri akut inme geçiren hastalarda erken prognoz daha kötü olacağına işaret edebilir.

Anahtar Kelimeler: Serebrovasküler hastalıklar, Ortalama eritrosit volümü, Ortalama trombosit volümü, Çözünmüş CD40 Ligand düzeyi

ABSTRACT

INTRODUCTION: The clinical importance of biochemical indicators as well as imaging methods in diagnosis and prognosis of cerebrovascular disorder increase continuously. The aim of the present study is to determine the relationship among soluble-CD40 ligand, mean platelet volume (MPV), mean red blood cell volume (MCV) levels and early prognosis in ischemic and hemorrhagic stroke.

METHODS: 100 ischemic and 80 hemorrhagic stroke patients and 50 healthy volunteers were included in the study. Demographic data, Glasgow Coma Scale, intraserebral hemorrhage scale and NIH Stroke Scale/Score results for stroke, hemoglobin, MPV, MCV and sCD40L measurement results were enrolled.

RESULTS: MPV levels for patients with ischemic and hemorrhagic stroke were significantly higher than the control group. There was no a significant correlation between blood MCV/serum sCD40L levels and strokes. sCD40L levels for exitus patients was statistically significantly lower when compared to sCD40L levels in living patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: MPV levels in patients with stroke increase considerably. The low level of sCD40L may be a parameter associated with early unfavorable prognosis and mortality.

Keywords: Cerebrovascular disease, mean platelet volume, mean corpuscular volume, soluble CD40 ligand.

Introduction

Cerebrovascular disease (CVD) is the second most common reason for mortality following cardiovascular diseases in individuals aged greater than 60 years; CVD is also the primary reason for disability and loss of workforce in the world. Age, sex, race, family history, hypertension (HT), heart diseases, diabetes mellitus (DM), hyperlipidaemia, smoking, alcohol use and atherosclerosis are risk factors for cerebrovascular diseases. The long-term activation of endothelium cells is believed to play a role in atheropathogenesis [1].

Endothelial surface damage associated with inflammation increases adhesion molecules. Migration of inflammatory cells, monocytes and T lymphocytes and adhesion of lipids provides a prothrombotic characteristic to plaques on the endothelial surface [2]. Inflammation increases the blood flow in the cerebral endothelium, thereby increasing the risk of intraluminal thrombosis and stroke [3].

It has been reported that CRP level, an indicator of inflammation, increases the risk of stroke by 2-3 folds [4, 5]. The relationship of increased levels of serum soluble sCD40-ligand with vascular diseases, thrombosis, acute coronary syndrome and acute cerebral ischaemia has been emphasised [6-7]; CD40 ligand is produced in active CD4+ T lymphocytes. Its soluble form (sCD40L) is produced in platelets present in the circulation; sCD40L is important in the activation of endothelium cells. Serum sCD40L binds with CD40 in the endothelial cells and synthesises a tissue factor, which is important in the inflammatory response [8].

The association of mean platelet volume (MPV) with idiopathic and ischaemic cardiomyopathy [9], acute myocardial infarction [10, 11], coronary artery disease [12] and CVD [13-14] has been reported. Further, mean corpuscular volume (MCV) may be a prognostic factor for the mortality and morbidity of early stage acute ischaemic stroke [14].

Our study aimed to detect soluble CD40 ligand levels, MPV and MCV in ischaemic and haemorrhagic patients with acute stroke. The study also aimed to investigate the relationship between the above mentioned parameters and the early mortality of patients with stroke.

Methods

Our study included a total of 180 patients who were admitted to the emergency service (ES) department of the FiratUniversity, Faculty of Medicine (FUTF), and diagnosed with ischaemic and haemorrhagic stroke; further, 50 healthy controls were also included. The study was approved by the ethics committee of the said institution. The criteria for inclusion were as follows: at least 18 years old, admission to the ES within the first 24 hours (from symptom onset to presentation) and consent to participate in the study. Patients aged less than 18 years, pregnant women, patients receiving steroids and patients with pulmonary emboli, acute coronary syndrome, acute kidney failure and chronic kidney failure were excluded from the study. Patients with TIA were also excluded from this study. The diagnosis was made from the patient's symptoms was confirmed by radiologic imaging.

Demographic data, such as age, sex, chief complaints, comorbidities (DM, HT, kidney failure, ischaemic heart disease, arrhythmia and hyperlipidaemia), electrocardiography (ECG), physical examination findings, such as neurological findings, respiratory rate, body temperature, blood pressure, pulse rate and oxygen saturation of patients were recorded. The National Institute of Health Stroke Scale/Score (NIHSS) was used to grade the severity of a stroke, the Glasgow Coma Scale (GCS) was used to detect the severity of brain damage in patients on admission and the intracerebral haemorrhage (ICH) score was used for grading severity in haemorrhagic stroke.

For assessing the values of MPV, MCV and sCD40L, 3 ml of blood from the antecubital vessel was obtained. Similarly, blood samples were also obtained from the 50 healthy controls who voluntarily participated in the study. The obtained blood samples were transferred to gelbased serum separating tubes and were centrifuged at 4°C for 10 minutes at 1600 g. The samples were then stored at -80°C for further use.

Serum sCD40L levels were measured using the Human sCD40L ELISA kit (eBioscience; Bender MedSystems, GmbH, Vienna, Austria), in accordance with manufacturer instructions.

Serum MPV and MCV levels were measured using thiazole orange dye with the

Automated haematology analyser ABX Pentra DX120 (MicromedTibbiMalzeme, Ind. Trade. Co., Ltd.).

The patients with ischaemic and haemorrhagic stroke were classified according to their aetiologies as ischemic and hemorrhagic CVD groups. They were further separated into subgroups based on their GCS at the time of admission; patients with haemorrhagic stroke were separated into subgroups based on their ICH scores.

Patients were followed after emergency department discharge, for a further 5 to 7 days in other departments.

Statistics

After all data were obtained, statistical analyses were performed using the SPSS 21 software. Numerical data were expressed as mean $\pm$ standard deviation, whereas qualitative data were expressed as percentages. For numerical values, *t*-test was used for comparing two independent groups. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney *U* test. Chi-square test was used for analysing categorical data. Linear relation between two continuous biochemical variables was evaluated by Spearman correlation analysis. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The current study included 100 patients with ischaemic stroke, 80 with haemorrhagic stroke and 50 control group participants. Of the patients with stroke, 50.6% were males and 49.4% were females. There was no statistically significant difference between the ischaemic stroke and the control groups in terms of the average age ($p = 0.08$) and sex ($p = 0.25$). There was also no statistically significant difference between the haemorrhagic stroke and the control groups in terms of the average age ($p = 0.84$) and sex ($p = 0.80$). However, a statistically significant difference was observed between the ischaemic and haemorrhagic CVD patient groups in terms of the age ($p = 0.001$). Patients in the ischaemic group were older (Table 1).

The most commonly observed concomitant diseases in our patients with stroke were DM, HT and atrial fibrillation. No other concomitant diseases were observed in 42% of the ischaemic stroke patients and 38.8% of the haemorrhagic patients.

Table 1. Demographics of the groups

By contrast, the GCS of the ischaemic CVD patients was significantly higher than that of the haemorrhagic stroke patients (13.17 ± 2.48 vs. 11.38 ± 3.85 , $p < 0.001$) (Table 1).

The values of MPV in patients with ischaemic stroke were significantly higher than those of the control group patients (Table 2). There was no difference among three groups in terms of the presence of anemia ($p > 0.05$). The values of MCV and MPV in patients with haemorrhagic stroke were statistically significant higher than those of the control group patients; however, no statistically significant differences were detected between control groups and the two diseases groups in terms of sCD40L levels (Table 3). No significant difference was detected between the haemorrhagic and ischaemic stroke groups in terms of hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), MCV, MPV and sCD40L values (Table 4). No significant correlations were detected for the association of the GCS with sCD40L, MPV and MCV.

According to the results of the Pearson correlation analysis conducted to detect the correlations between the soluble CD40L, MPV and MCV levels and the used neurologic rating scales, a significant negative correlation ($r = -0.305$, $p = 0.042$) was observed only between the MCV and ICH scores. Further, no significant correlations between the sCD40L and MPV levels and the Hunt-Hess scale, ICH and NIH Stroke Score (NIHSS) scale were observed in both ischaemic and haemorrhagic stroke groups (Table 5). Out of the 180 patients with stroke included in the study, 40 (22.2%) died in the ES or in other services where they were being monitored. (37 patients died in the emergency department and 3 patients died in the neurology intensive care unit). Patient mortality were higher in hemorrhagic stroke group (28 of 80 patients) than in ischemic stroke group (12 of 100 patients).

The serum sCD40L levels of the 40 patients with an in-hospital mortal course was 3.56 ± 2.11 ng/ml, whereas the average serum sCD40L levels of those who died was statistically significant lower than that of those who survived. (3.56 ± 2.11 ng/ml vs 5.01 ± 4.03 ng/ml, $p = 0.001$).

	Control (n=50)	Ischemic CVD (n=100)	Hemorrhagic CVD (n=80)
Age (years)	68.1 ± 10.7	71.4 ± 11.2	64 ± 15.8
Male Gender	23 (46%)	56 (56%)	35 (44%)
SBP (mmHg)	113 ± 22.5	135.6 ± 31.2	152 ± 37.9
DBP(mmHg)	75 ± 9	80.7 ± 21.9	88.5 ± 21.9
MRS	0 ± 0	3.1 ± 1.2	3.5 ± 1.4
GCS	15 ± 00	13.17 ± 2.48	11.38 ± 3.85

CVD: cerebrovascular disease, DBP: diastolic blood pressure, SBP: systolic blood pressure, MRS: Modified Rankin Scale, GCS: Glasgow coma score, SD: Standard deviation.

Table 2. Comparison of mean MPV, MCV sCD40L values between patients with ischemic CVD and healthy control group individuals

	Control (Mean ± SD)	Ischemic CVD (Mean ± SD)	P
MCV (fl)	84 ± 6.2	85.2 ± 10.6	0.463
MPV (fl)	8.3 ± 0.8	9 ± 0.9	0.000
sCD40L*	5.6 ± 4.7	22.2 ± 174	0.269

CVD: cerebrovascular disease, MCV: mean erythrocyte volume, MPV: mean platelet volume, fl: femtaliter, sCD40L: soluble CD40 ligand, SD: standard deviation. (*) sCD40L unit: ng / ml.

Table 3. Comparison of mean MPV, MCV sCD40L values between patients with hemorrhagic CVD and healthy control group individuals

	Control (Mean ± SD)	Hemorrhagic CVD (Mean ± SD)	P
MCV (fl)	84 ± 6.2	86.8 ± 6.8	0.020
MPV (fl)	8.3 ± 0.8	8.8 ± 1.2	0.009
sCD40L*	5.6 ± 4.7	4.4 ± 3.1	0.089

CVD: cerebrovascular disease, MCV: mean erythrocyte volume, MPV: mean thrombocyte volume, fl: femtaliter, sCD40L: soluble CD40 ligand, SD: standard deviation (*) sCD40L unit: ng / ml.

Table 4. Comparison of mean MPV, MCV and sCD40L values between patients with hemorrhagic and ischemic CVD

	Ischemic CVD (Mean $\pm$ SD)	Hemorrhagic CVD (Mean $\pm$ SD)	p
Hb (g/dl)	13.4 $\pm$ 1.6	13.4 $\pm$ 1.8	0.987
MCHC (g/dl)	32.8 $\pm$ 1,5	32.9 $\pm$ 1,5	0.625
MCV (fl)	92.7 $\pm$ 74.9	86.8 $\pm$ 6.8	0.240
MPV (fl)	9 $\pm$ 0.9	8.8 $\pm$ 1.2	0.354
sCD40L *	22.2 $\pm$ 174	4.4 $\pm$ 3.1	0.534

CVD: cerebrovascular disease, MCV: mean erythrocyte volume, MPV: mean platelet volume, fl: femtaliter, sCD40L: soluble CD40 ligand, SD: standard deviation. (*) SCD40L unit: ng / ml.

Table 5. The correlation between sCD40L, MPV and MCV levels and neurological scales

Scales	Parameters	R value	P value
Hunt–Hess	MPV (fl)	–0.171	0.470
	MCV (fl)	0.195	0.411
	sCD40L (ng/ml)	0.013	0.956
ICH	MPV (fl)	0.000	0.999
	MCV (fl)	–0.305	0.042
	sCD40L (ng/ml)	0.091	0.553
NIHSS	MPV (fl)	–0.27	0.792
	MCV (fl)	–0.45	0.654
	sCD40L (ng/ml)	–0.023	0.817

MCV: mean erythrocyte volume, MPV: mean platelet volume, sCD40L: soluble CD40 ligand, fl: femtaliter, ICH: intracerebral hemorrhage **scale**, NIHSS: National Institute of Health Stroke Score

Discussion

The average age of the patients with cerebrovascular stroke included in the study was 68.1 $\pm$ 10.7 years, which was lower than that reported in studies conducted in the west [15–16]. We believe that the average age in our study is lower owing to the relatively young population in Turkey compared with the other

western countries; another possible reason for this could be the small number of patients included in our study.

Only a limited number of studies examine the correlation between MCV and stroke. Aksoy et al. reported that MCV and a few biochemical indicators may be prognostic indicators for the mortality and morbidity of early stage acute ischaemic stroke [14]. In

another study which had 98 participants, MCV was highlighted as a prognostic indicator of the first-week mortality of ischaemic stroke [17]. In our study, no correlation was observed between ischaemic stroke and MCV. But, a statistically significant increase in the average MCV values was observed between the haemorrhagic stroke and control group patients.

Several studies have examined the correlation between MPV and ischaemic stroke and between ischaemic and haemorrhagic CVD; however, the results are very different from each other. In a study, a positive correlation between the stroke risk and MPV was observed in high-risk patients with stroke history, and it was reported that every 1-femtoliter increase in MPV increases the stroke risk independently from other risk factors by 12% [13]. Butterworth et al. reported that an increased MPV was associated with poor prognosis in patients with stroke [18]. Tohgi et al. [19] reported that the platelet volume was lesser in patients with acute ischaemic strokes than in control group patients. They also explained that this result is caused by the immediate consumption of large platelets during cerebral thrombosis. However the study only included a small number of cases (22 patients, 29 controls). In one study with ischaemic stroke sub-grouping, no difference was observed between the lacunar infarction group and the control group in terms of MPV; however, MPV was found to be significantly higher in cortical infarction associated with large vessel disease group [20]. In another study was reported no significant difference between patients with prior ischaemic stroke and control group patients in terms of MPV values; however, MPV was increased in the patients with acute ischaemic stroke. No difference was observed between the stroke sub-types of the lacunar infarction group and the large vessel groups [21]. McCabe et al. reported no significant difference between MPV levels in the early stage of CVD and those at six months after the event. They also reported that the risk factors had no influence on MPV [22]. In another article involving ischaemic and haemorrhagic stroke patients, no correlation was observed between mortality and platelets and MPV. In that study, no significant difference was observed between the acute stroke subgroups and MPV [23]. Mayda et al. also reported no significant difference in the

comparison of MPV of 208 ICH patients with the control group patients [24]. In terms of MPV values of both the ischaemic and hemorrhagic CVD patients and the MPV values of the control group patients, we detected no statistically significant in our study population. We believed that the increased MPV values in the stroke patients, reported in other studies could be caused by the increase in MPV because of HT, DM, atherosclerosis, vascular impairments or other previously-existing diseases, such as platelet function impairment.

In the current study, no significant difference was observed in terms of sCD40L levels, neither compared with the healthy control group nor between the haemorrhagic and ischaemic groups. In a large-scale cohort study involving patients with acute coronary syndrome, no correlation was observed between the cardiovascular findings and sCD40L [25]. Garlich et al. [6] reported that sCD40L levels were increased in the acute cerebral ischaemia patients, and Ferro et al. reported that sCD40L levels are an indicator of vascular events [26]. Wang et al. reported that sCD40 levels were correlated with the severity of acute cerebral ischaemia and neurological dysfunction and that this correlation was higher particularly in patients with acute cerebral strokes associated with atherosclerosis [27]. In our study, the sCD40L levels were not found to be higher in the CVD group, though the results are not statistically significant. In a previous article was reported that plasma sCD40L levels in adults admitted to the ES were not useful as a diagnostic indicator for ischaemic stroke or thromboembolic events; they also reported that there was a significant correlation between the platelet count and sCD40L levels and that sCD40L could be associated with active platelets [7]. Tanne et al. reported no correlation between stroke and high sCD40L [28]. sCD40L being useless in the diagnosis of these diseases can also be attributed to the high prevalence of procoagulation activity impairments and/or inflammation in the ES patients.

sCD40L levels of the patients with an in-hospital mortal course in our study being lower than those of patients who were discharged with partial or complete recovery suggests that this indicator may be associated with inflammation or another pathologic process.

Neurologic rating scales, such as the Glasgow Coma Scale, Hunt-Hess, ICH and

NIHSS, are scales that have been proven in the determination of disease prognosis with clinical findings; these scales are prevalently used for this purpose worldwide [29]. There are very few studies examining the correlation between these clinical scales and the MCV, MPV and serum sCD40L levels analysed in our study. In the stroke severity evaluation by Muscari et al., it was stated that there was no significant correlation between MPV and neurological scores [20]. Contrarily, in another study was stated that MPV is correlated with the severity of stroke and that platelet activity is increased in parallel with the severity of stroke [30]. However, the platelet lifespan being approximately 8–10 days suggests that this correlation observed with the blood samples obtained during hospitalisation may be associated with an acute phase reaction and with the need for a platelet function disorder to exist prior to the stroke. In our study, no significant correlation was observed between sCD40L and MPV levels and the Hunt–Hess scale, ICB and NIHSS scale in both ischaemic and haemorrhagic CVD groups. However, in patients with haemorrhagic cerebrovascular

events, a significant but weak negative correlation was observed between the MCV levels and ICH. None of these three biochemical parameters checked were associated with the clinical severity of the patients at the time. This indicated that the prognosis or mortality could not be foreseen using these parameters.

In conclusion, we could not detect a significant correlation between blood MCV and serum sCD40L levels and ischemic or hemorrhagic stroke. Although MPV values significantly increased in ischemic and hemorrhagic stroke patients compared to the control group, they did not correlate with NIH, HH nor GCS scores. Only ICH affected negatively with MCV and sCD40L values were significantly lower in stroke patients who died in hospital. Furthermore, we also did not observe any effects of increased MPV on early prognosis and mortality. The level of sCD40L in patients who had stroke and died in the ES or in other services where they were being monitored was significantly lower than that in the survivors. Thus, serum sCD40L may be a parameter associated with early prognosis and mortality.

References

1. Hristov M, Gümbel D, Lutgens E, Zerneck A, Weber C. Soluble impairs the function of peripheral blood angiogenic outgrowth. Cells and Increases Neointimal Formation After Arterial Injury. *Circulation* 2010; 121:315-324.
2. Carod-Artal FJ, VilelaNunes S, Portugal D. Thrombophilia and patent foramen ovale in young stroke patient. *Neurologia* 2006; 21:710-716.
3. Katsarava Z, Rabe K, Diener HC. From migraine to stroke. *Intern Emerg Med* 2008; 3:9-16.
4. Özdemir D, Özbabalık D, Çelik Y. İntraserebralhemoraji. Balkan S (ed). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2 th ed., İstanbul: *Güneş Kitabevi*, 2005: 167-178.
5. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, Shahar E, Rosamond WD, Cushman M. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in a Pooled Prospective Study. *Stroke* 2007; 38:2718-2725.
6. Garlich CD, Kozina S, Fateh-Moghadam S, Tomandl B, Stumpf C, Eskafi S, et al.
7. Upregulation of CD40-CD40 ligand (CD154) in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 2003; 34:1412-1418.
8. Plaikner M, Pear A, Falkensammer G, Schmidauer G, Pechlaner, Pachinger Mair J. Lack of association of soluble CD40 ligand with the presence of acute myocardial infarction or ischemic stroke in the emergency department. *Clin Chem* 2009; 55:1175-1178.
9. Urbich C, Mallat Z, Tedgui A, Clauss M, Zeiher AM, Dimmeler S. Upregulation of
10. TRAF-3 by shear stress blocks CD40-mediated endothelial activation. *J Clin Invest* 2001; 108:1451-1458.
11. Varol M, Özyayın M. Mean platelet volume in patients with idiopathic and ischemic cardiomyopathy. *Anadolu Kardiyol Derg* 2013; 13:609-610.
12. Martin JF, Plumb J, Kilby RS, Kishk YT. Changes in platelet volume and density in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287:456-459.
13. Cameron HA, Philips R, Ibbotson RM, Carson PHM. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J* 1983; 287:449-451.
14. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *J Thromb Haemost* 1988; 59:259-263.
15. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004; 35:622-626.
16. Aksoy D, İnanır A, Ayan M, Cevik B, Kurt S, Unaldı H. Predictors of Mortality and Morbidity in Acute Ischemic Stroke. *Arch Neuropsychiatry* 2013; 50:40-44.
17. Gorelick PB. Stroke Prevention. *Arch Neurol* 1995; 52:347-355.
18. Dennis M, Burn J, Sandercock P, Bamford JM, Wade DT, Warlow CP. Long Term Survival After First Ever Stroke: The Oxford shire Community-Based Stroke Project. *Stroke* 1993; 24:796-780.

20. Hatamian H, Saberi A, Pourghasem M. The relationship between stroke mortality and red blood cell parameters. *Iran J Neurol* 2014; 13:237-240.
21. Butterworth R, Bath P. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998; 10:359-364.
22. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991; 22:17-21.
23. Muscari A, Puddu GM, Cenni A, Silvestri MG, Giuzio R, Rosati M, et al. Mean platelet volume (MPV) increase during acute non-lacunar ischemic strokes. *Thromb Res* 2008; 9:3-25.
24. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Steward C. Platelet Size in Stroke Patients. *Stroke* 1995; 26:995-999.
25. McCabe DJH, Harrison P, Sidhu PS, Brown MM, Machin SJ. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol* 2004; 126:861-869.
26. Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Akut iskemik inmede ortalam trombosit hacmi ve periferik kan hücre sayısının yanıtı. *Trakya Univ Tıp Fak Derg* 2008; 25:130-135.
27. Mayda-Domac F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010; 19:66-72.
28. Olenchock BA, Wiviott SD, Murphy SA, Cannon CP, Rifai N, Braunwald E, et al. Lack of association between soluble CD40L and risk in a large cohort of patients with acute coronary syndrome in OPUS TIMI-16. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26:79-84.
29. Ferro D, Loffredo L, Polimeni L, Fimognari F, Villari P, Pignatelli PF, et al. Soluble CD40 ligand predicts ischemic stroke and myocardial infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:2763-2768.
30. Wang JH, Zhang YW, Ping Zhang, Deng BQ, Ding S, Wang ZK, et al. CD40 ligand as a potential biomarker for atherosclerotic instability. *Neurol Res* 2013; 35:693-700.
31. Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Reshef T, Adler Y, et al. CD40 ligand and risk of ischemic stroke or coronary events in patients with chronic coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2006; 107:322-326.
32. Gürsoy G. Beyinkanaması. Öge AE (ed). *Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri*, 2004: 229-249.
33. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004; 35:1688-1691.

The Relationship Between ABO and Rh Blood Groups with Acute Lymphoblastic Leukemia

ABO ve Rh Kan Grupları ile Akut Lenfoblastik Lösemi Arasındaki İlişki

Semih Başcı¹, Tuğçe Nur Yiğenoğlu¹, Derya Şahin¹, Özcan Saygılı², Mehmet Bakırtaş¹, Bahar Uncu Ulu¹, Tahir Darçın¹, Alparslan Merdin¹, Dicle İskender¹, Mehmet Sinan Dal¹, Merih Kızıl Çakar¹, Fevzi Altuntas¹

¹Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Merkezi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²İç Hastalıkları Kliniği, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:22.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi:18.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.97720

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut lenfoblastik lösemi (ALL), hematopoietik lenfoid öncüllerinden kaynaklanan blastların anormal çoğalmasından kaynaklanır. ALL, pediatrik lösemi vakalarının % 75'ini oluşturur ve yetişkinlerde 1.28/100.000 insidansı vardır. ALL etiyojisi hala tartışma konusudur. Bazı çalışmalarda, ABO kan gruplarının kardiyovasküler, onkolojik ve diğer hastalıkların gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ALL ile ABO ve Rh kan grupları arasındaki ilişkileri araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Merkezimizde Şubat 2014 ile Nisan 2020 arasında tedavi edilen 124 ALL hastası retrospektif olarak incelendi. Sağlıklı trombosit donörlerinin yaş, cinsiyet ve kan grubu verileri kontrol grubu olarak kullanıldı.

BULGULAR: Hem erkek hem de kadınlarda en yaygın kan grubu A Rh + olmasına rağmen, kontrol grubu ve ALL hastaları arasında ABO kan grubu dağılımı ve Rh pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Her iki grup da cinsiyete göre alt gruplandırıldığında, gruplar arasında ABO ve Rh dağılımı açısından farklılık izlenmemiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: ALL ve kan grupları arasındaki ilişkiye dair çok az çalışma vardır. Çalışmamız ALL kan grubu ile sağlıklı insanlar arasında kan grupları sıklığının benzer olduğunu desteklemektedir. Daha büyük hasta popülasyonları ile ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, ABO kan grubu, Rh grubu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is caused by abnormal proliferation of blasts originated from hematopoietic lymphoid precursors. ALL constitutes 75% of pediatric leukemia cases and has an incidence of 1.28/100.000 in adults. The etiology of ALL is a still matter of debate. In some studies, ABO blood groups were shown playing a role in development of cardiovascular, oncologic, and other diseases. In this study, we aimed to investigate relationship with ALL and ABO and Rh blood groups.

METHODS: 124 ALL patients treated at our center between February 2014 and April 2020 were retrospectively studied. The data of age, gender and blood group of healthy thrombocyte donors were used as the control group.

RESULTS: Although the most common blood group was A Rh+ among both males and females, we did not find a statistically significant difference between control group and ALL patients regarding ABO blood group distribution and Rh positivity. When both groups were sub-grouped according to gender, they did not differ between ABO and Rh distribution.

DISCUSSION AND CONCLUSION: There are few studies about the relationship between ALL and blood group types. Our study suggests blood group frequency might be similar among ALL patients with healthy individuals. Further studies with larger patient populations are needed.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, ABO blood groups, Rh group

INTRODUCTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematological malignancy characterized by abnormal proliferation of blasts caused by

hematopoietic lymphoid precursors. It becomes symptomatic in a short time due to its aggressive nature [1,2]. ALL is most frequently seen in children. It constitutes 75% of pediatric leukemia cases [3]. In adults, ALL has an incidence of 1.28 / 100.000, and it is less

commonly observed compared to acute myeloid leukemia (AML) [3].

The pathogenesis of ALL patients involves a complex chain of events that alter the proliferation and differentiation of hematopoietic precursor cells, chromosomal translocations, inversions, or point mutations [1,2]. The etiology of ALL has been under investigation for decades, but the exact cause is still unknown. Benzene, radiation, toxic gases, chemicals, hereditary diseases, benign hematologic diseases, and viruses have been researched in the etiology of ALL. Ionizing radiation and congenital genetic syndromes such as Down's, neurofibromatosis, Fanconi's anemia, and Bloom's Syndrome, all of them together explain less than 10% of cases [4,5].

Proteins, glycoproteins, and glycolipids on the surface of erythrocytes define the blood group's antigens [6]. Today, the number of serologically described blood group antigens is more than 600. Most blood group antigens are glycoproteins, and they are generally described according to their oligosaccharide and amino acid series. The antigens of ABO blood group are present on the extracellular membranes of erythrocytes, and these antigens are described as complex carbohydrate molecules [7]. Besides ABO blood group, Rh blood group is found in the system, and at least 45 independent antigens are formed [8]. Both ABO and Rh blood groups have been related to a series of diseases.

In some studies, ABO blood group system was shown to play a role in the development of cardiovascular, oncological, and other diseases [9]. It is known that blood group antigens join cell recognition and cell adhesion due to their specific properties. Therefore, it is likely that they play a role in the formation of tumors, metastases, and prognoses [10]. After a relationship between stomach cancer and blood group A was discovered, studies have been conducted on the possible link between blood groups and specific diseases [11]. In this study, we intended to find out whether there is a relationship between ALL and blood group types.

METHOD

The blood group types of 124 ALL patients treated in our center between February 2014 and

April 2020 were retrospectively studied. The study was approved by the local ethical committee. The ALL patients that were diagnosed by morphological findings of bone marrow aspirates and the examination of leukemic cells with flow cytometry or immunohistochemical analyses were included in the study. The data of age, gender, and blood group of healthy platelet donors were used as the control group.

IBM SPSS Statistics v21 software was used for the statistical analyses. Descriptive statistics were implemented to summarize data. Chi-square test was applied for the evaluation of categorical data and comparisons among the groups. P values <0,05 was recognized as statistically significant.

RESULTS

The ALL patients included in the study consisted of 52 females (41.9%) and 72 males (58.1%). The median age among entire ALL patients was 28 (range 16-80). It was 31,5 for females (range 16-80) and 26,5 for males (range 17-80). Blood group distribution of ALL patients is shown in Table 1.

The healthy individuals that constituted the control group consisted of 46 females (22.3%) and 160 males (77.7%). The median age for all the control group was 34 (range 20-59). It was 35 (range 20-56) for females and 34 (range 20-59) for males. Blood group distribution of healthy donors is shown in Table 2.

Although the most frequently seen blood group was A, no significant difference was found between the control group and ALL patients group regarding the distribution of ABO blood groups (p:0.789). The rate of Rh positivity was similar in both the patient group and the control group. When both groups were sub-grouped according to gender, they did not differ between ABO and Rh distribution (Table 3).

Table 1: Blood group distribution in ALL patients group

Blood Group	Females (n, %)	Males (n, %)	Total (n, %)

0 Rh (-)	0	(0%)	3	(4,2%)	3	(2,4%)
0 Rh (+)	15	(28,8%)	23	(31,9%)	38	(30,6%)
A Rh (-)	3	(5,8%)	0	(0%)	3	(2,4%)
A Rh (+)	19	(36,5%)	27	(37,5%)	46	(37,1%)
AB Rh (-)	2	(3,8%)	2	(2,8%)	4	(3,2%)
AB Rh (+)	3	(5,8%)	3	(4,2%)	6	(4,8%)
B Rh (-)	2	(3,8%)	1	(0,8%)	3	(2,4%)
B Rh (+)	8	(15,4%)	13	(18,1%)	21	(16,9%)
Total	52	(100%)	72	(100%)	124	(100%)

ALL: Acute lymphoblastic leukemia

Table 2: Blood group distribution of healthy donors

Blood Group	Females (n, %)		Males (n, %)		Total (n, %)	
0 Rh (-)	5	(10.9%)	5	(3.1%)	10	(4.9%)
0 Rh (+)	17	(37%)	41	(25.6%)	58	(28.2%)
A Rh (-)	5	(10.9%)	2	(1.3%)	7	(3.4%)
A Rh (+)	11	(23.9%)	74	(46.3%)	85	(41.3%)
AB Rh (-)	0	(0%)	7	(4.4%)	7	(3.4%)
AB Rh (+)	3	(6.5%)	13	(8.1%)	16	(7.8%)
B Rh (-)	0	(0%)	3	(1.9%)	3	(1.5%)
B Rh (+)	5	(10.9%)	15	(9.4%)	20	(9.7%)
Total	46	(100%)	160	(100%)	206	(100%)

Table 3: The relationship between ALL patients and healthy donors in the control group regarding ABO distribution and Rh positivity

Parameter Distributions	ALL vs Control Group (p-value)
A, B, AB, O (all)	p:0,182
A, B, AB, O (Females)	p:0,252
A, B, AB, O (Males)	p:0,120
Rh (all)	p:0,480
Rh (Females)	p:0,280

Rh (Males)	p:0,580

ALL: Acute lymphoblastic leukemia

DISCUSSION

For many years, ABO blood group antigens have been suspected of having a role in the development of cancer. Since Aird et al. first reported the relationship between peptic ulcer and gastric carcinoma and ABO blood types, so many studies have been conducted regarding this subject [11-14]. In a prospective study consisting of a cohort of middle-aged and old Chinese males conducted by Huang et al., it was indicated that blood group B had a lower risk for overall cancer, blood groups B and AB were shown to have a lower risk for gastrointestinal cancers including stomach and colorectal cancer when compared to blood group A. However, this study also indicated higher liver cancer risk for blood group AB and lower bladder cancer risk for blood group B [15]. These findings claim that ABO blood group antigens were also expressed in the epithelium cells of gastrointestinal and urinary tracts and ABO blood groups play a role in the development of epithelial cancers of gastrointestinal and urinary tracts. In studies conducted previously among the western populations, approximately 20% increased stomach cancer risk was found out for individuals with blood group A [15].

All these studies specifying solid tumors and ABO blood group relationship may suggest that the same association could also exist in hematological cancers, but there are limited number of studies pointed the relationship between hematological cancers and ABO blood groups. Iodis et al. reported that there was a statistically significant difference in the distribution of blood group 0 in Hodgkin lymphoma and Non-Hodgkin lymphoma [16]. In various studies, contradictory results have been reported regarding the relationship between blood groups and acute leukemia patients. Some of the studies revealed that blood group 0 was more often found in acute leukemia patients; however, other researchers reported varying results in their studies [17]. Nagy et al. showed a higher rate of blood group 0 in female acute leukemia patients [18]. Steinberg et al. did not find any difference in the distribution of

ABO blood group in acute leukemia patients [19]. When Shirley et al. reviewed the studies previously published, they could not find any statistically significant difference in the distribution of blood group O in acute leukemia patients compared with the control groups [20]. MacMahon et al. could not find a relationship between ABO blood group distribution and acute leukemia and between ABO blood groups and survival of acute leukemia patients, either [21]. In a study conducted by Sadeghian et al., although there was no statistically significant relationship between ABO and Rh blood groups and acute leukemia, higher rates of blood group B were found in female patients [22]. In a study conducted to reveal the distribution of ABO blood groups in leukemia patients in Bosnia-Herzegovina, equal distributions of both A and O blood groups were found among children with ALL [23].

In our study, only ALL patients were included rather than all acute leukemia patients to be more precise. Some studies are suggesting a feasible relationship between ABO blood groups and ALL, but this argument has not yet been justified due to the studies reporting the vice versa. When the studies including only ALL patients, as our study, were reviewed, a relationship was found between AB blood group and ALL in a study conducted with 293 ALL patients by Tavassolian et al. [24]. In the study conducted with 151 ALL patients by Kar et al., the distribution of blood group A was found at a higher rate in ALL patients [25]. Also, in our study, although the frequency of blood group A was found higher both in males and females, this finding did not create a statistically significant difference when it was compared to the healthy control group. Also, in our study, the rate of Rh positivity was similar between the ALL and the control group. When both groups were sub-grouped regarding gender, they were still identical regarding ABO and Rh distribution. Our study has limitations, first we were not able to investigate ABO and RH blood groups combined and second limitation was small sample size.

In conclusion, though there are numerous studies regarding the relationship between solid tumors and ABO blood groups, studies concerning the association between hematological malignancies and blood groups are very limited, and the results are also

controversial. In our study, although the most frequently detected blood group was A, no significant difference was observed between the control group and ALL patients group relating the distribution of ABO and Rh blood groups. Our study suggests blood group frequency might be similar among ALL patients with healthy individuals. Studies directed with larger patient populations are required in this subject.

Referanslar

- 1-Fey MF, Buske C. ESMO Guidelines Working Group. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi138-43.
- 2- De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer J* 2016; 1; 6(7): e441
- 3-Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Institutes of Health. Available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/aly1.htm> l. Accessed: January 16, 2020.
- 4- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. ESMO Guidelines Committee. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5): 69-82.
- 5-. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008; 112(2):416-32.
- 6- Sloan SR, Benjamin RJ, Friedmanlain DF, Webb J, Silberstein L. 2003. Transfusion Medicine. In: Nathan DG, Ginsburg D, Orkin SH, Look AT. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Sixth Edition 2003, Philadelphia, Saunders 1709-56.
- 7- Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology*. 2009;25(2):48-59.
- 8- Schwarz HP, Dörner F. Karl Landsteiner and his major contributions to haematology. *Br J Haematol*. 2003 May;121(4):556-65.
- 9- Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, Lippi G. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2012;49(4):137-49.
- 10- Weisbrod AB, Nilubol N, Weinstein LS, et al. Association of type-O blood with neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1): E109-E14.
11. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J*. 1953;1(4814):799-801.
- 12-Aird I, Bentall H, Mehigan JA, Roberts JA. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus; an association between the ABO

groups and peptic ulceration. *Br Med J.* 1954; 2(4883):315–21.

13-Vogel F. Controversy in human genetics. ABO blood groups and disease. *Am J Hum Genet.* 1970; 22 (4):464–75.

14-Newman E, Naifeh GS, Auer JE, Buckwalter JA. Secretion of ABH antigens in peptic ulceration and gastric carcinoma. *Br Med J.* 1961; 1(5219):92–4.

15-Huang JY, Wang R, Gao YT, Yuan JM. ABO blood type and the risk of cancer - Findings from the Shanghai Cohort Study. *PLoS One.* 2017;12(9): e0184295.

16- Iodice S, Maisonneuve P, Botteri E, Sandri MT, Lowenfels AB. ABO blood group and cancer. *European journal of cancer.* 2010;46(18):3345-50.

17- Amundadottir L, Kraft P, Stolzenberg-Solomon RZ, Fuchs CS, Petersen GM, Arslan AA. et al. Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. *Nature genetics.* 2009;41(9):986- 90.

23-Mustacchi P, Shonfeld EM, Lucia S. Survival in Acute Leukemia: The Influence of Blood Groups, Sex, and Age at Onset. *Annals of internal medicine.* 1960;52(5):1099-107.

24-Tavasolian F, Abdollahi E, Vakili M, Amini A. Relationship between ABO blood group and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology.* 2014; 4(1):1-4

25- Kar F, Andıç N, Kiraz Z. Distribution of Blood Groups in Different Types of Leukemia Patients in Eskişehir, Turkey. *Turk J Life Sci.* 2018; (3) 1:214-7.

18- Nagy P, Jakó J, Kiss A, Tamás E, Telek B, Rak K. Sex-linked difference in blood-group distribution among patients suffering from acute leukaemias. *Br J Haematol.* 1981;48(3):507-8.

19-Steinberg AG, Steinfeld JL. The genetics of acute leukemia in children. *Cancer.* 1960;13(5):985-99.

20-Shirley R, Desai R. Association of leukemia and blood groups. *Journal of Medical Genetics.* 1965;2(3):189.

21- MacMahon B, Forman D. Variation in the duration of survival of patients with acute leukemia. *Blood.* 1957;12(8):683-93.

22-Sadeghian MH, Ebrahimzadeh S. Frequency of ABO and Rh blood groups in patients with acute leukemia. *J Gorgan Uni Med Sci.* 2011; 13(1): 121-6.

Anesthetic management of allograft reconstruction following hemipelvectomy: A series of 12 cases

Hemipelvektomi sonrası allogreftle rekonstrüksiyonda anestezi yönetimi: 12 olgu serisi

Tugba Askin¹, Süheyla Ünver¹, Mensure Kaya¹, Dilek Kalaycı¹, Kubra Kutay Yazıcı², Ahmet Fevzi Kekeç³, Bedii Safak Gungor⁴

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği

²Bağcılar Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği

³Dörtyol Devlet Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

⁴Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.08.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 15.01.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.53215

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Literatürde hemipelvektomi anestezi yönetimi hakkında karşılaşılan çok fazla bilgi 5 bulunmamaktadır. Bu çalışma ile nadiren yapılan hemipelvektomi sonrası allogreftle rekonstrüksiyon anestezi yönetimine dikkat çekmek istiyoruz.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Aralık 2010- Şubat 2014 tarihleri arasında internal hemipelvektomi ve allogreftle rekonstrüksiyon cerrahisi yapılan hastalarda dosya incelemesi retrospektif olarak yapıldı. Yaş, cinsiyet, ASA, ek hastalık, uygulanan anestezi yöntemi, preoperatif ve postoperatif hemoglobin değeri, intraoperatif kanama miktarı, intraoperatif verilen mayi ve kan transfüzyon miktarı, operasyon süresi, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, mortalite-morbidite oranları değerlendirildi.

BULGULAR: Bu çalışmada 12 hasta dosyası değerlendirildi. Hastalar ortalama yaşları $37,5 \pm 14,6$ (10 – 57 arasında) idi. 10 hastaya genel anestezi, 2'sine kombine spino-epidural (KSE) anestezi uygulandığı görüldü. Ortalama intraoperatif kanama miktarı 2346 ± 1504 ml idi. Sıvı yönetimi ile ilgili olarak ortalama 3916 ± 1673 ml kristalloid, 812 ± 441 ml kolloid, 1479 ± 856 ml eritrosit süspansiyonu ve 350 ± 302 ml TDP intraoperatif kullanıldı. Ortalama cerrahi süre $273,8 \pm 69$ dk, postoperatif yoğun bakımda kalış süresi $38,0 \pm 34,6$ saat, hastanede kalış süresi $25,4 \pm 21,4$ gün idi. 12 hastanın 5'i anestezi dışı sebeplere bağlı olarak operasyondan birkaç ay sonra kaybedildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hemipelvektomi sonrası allogreftle rekonstrüksiyon cerrahisi yapılan hastaların, tam bir anestezi öncesi viziti ve bütün perioperatif dönemi kapsayan yakın takibi öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Anestezi, hemipelvektomi, allogreft

ABSTRACT

INTRODUCTION: There are not many reports encountered regarding anesthesia management of hemipelvectomy in the literature. We would like to call attention to anesthetic management of allograft reconstruction following hemipelvectomy with this study, which is rarely performed.

METHODS: The records of patients who underwent internal hemipelvectomy between December 2010 and February 2014 were retrospectively evaluated. The age, gender, ASA, comorbidity, anesthesia method applied, hemoglobin values, intraoperative amount of bleeding, amount of intraoperatively administered fluid and blood transfusion, duration of operation, intensive care stay and hospitalization, mortality and morbidity rates were analyzed.

RESULTS: 12 patients were evaluated in this study. The mean age of all patients was $37,5 \pm 14,6$ (range between 10 and 57). The anesthetic management was provided by general anesthesia for ten patients and combined spinal-epidural (CSE) anesthesia for two patients. The mean intraoperative amount of bleeding was 2346 ± 1504 ml. With regards to fluid management, 3916 ± 1673 ml crystalloids, 812 ± 441 ml colloids, 1479 ± 856 ml erythrocyte suspension, and 350 ± 302 ml fresh frozen plasma were infused during intraoperative period. The mean duration of surgery, intensive care stay and hospitalization were 273.8 ± 69 minutes, 38.0 ± 34.6 hours and 25.4 ± 21.4 days, respectively. Five patients out of 12 were died a few months after the surgery, but the anesthetic management was not found to related with the mortality.

DISCUSSION AND CONCLUSION: We recommend a perfect pre-anesthetic visit and close follow up including whole perioperative period for the patients undergoing allograft reconstruction surgery following hemipelvectomy.

Keywords: Anesthesia, hemipelvectomy, allograft

INTRODUCTION

Hemipelvectomy procedures are widely preferred as a surgical treatment option for pelvic tumors. Reconstructive surgery by using bone allograft is a surgical reconstruction technique following hemipelvectomy (1, 2). The surgical treatment of pelvic tumors is prone to many complications because of the complex anatomy of pelvis, which has a close relationship with neurovascular structures and it is not always easy to access adequate surgical margins during surgery (3).

Since hemipelvectomy procedures are technically difficult, a large tissue trauma secondary to surgery leads to a major blood loss, which is also facilitated by the administration of preoperative neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy, almost a current standard for pelvic tumors (4, 5). The systemic inflammatory response due to major surgery along with a massive blood transfusion and an extensive fluid loss raise many postoperative problems including organ failures (6). Therefore, the anesthetic management for hemipelvectomy requires careful evaluation, close follow up and monitoring of the patient throughout the whole perioperative period.

Although there is a large number of studies published in the literature (7, 8) regarding the surgical technique and surgical complications of hemipelvectomy, not many reports are presented on anesthetic management of this procedure. These kinds of surgeries need expert surgical approach and can only be performed in a small number of medical centers. The prediction and prevention of problems associated with anesthesia that might be encountered intraoperatively is another challenging problem. The aim of our retrospective study is to provide input to the current literature by presenting our anesthesia

experiences of patients undergoing allograft reconstruction following internal hemipelvectomy.

MATERIAL METHOD

This study was a retrospective study at a single centre, performed with approval by the ethical board (Dr. Abdurrahman Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital Ethics Committee protocol no: 2014-2-83). The medical records of patients, who underwent internal hemipelvectomy and extremity preserving pelvic resection and fresh frozen massive pelvic allograft bone transplantation, due to pelvic tumors between December 2010 and February 2014, were retrospectively analyzed. The medical records of patients The parameters analyzed were age, gender, American Society of Anesthesiologists scores (ASA), comorbidity, histopathological analysis and stage of the lesion, the anesthesia method applied, preoperative and postoperative hemoglobin values, intraoperative amount of bleeding, amount of intraoperatively administered fluid and blood transfusion, urine amount, duration of operation, the number of reoperations and neoadjuvant chemotherapy sessions, the duration of intensive care and hospital stay, mortality and morbidity rates. Data were obtained from the medical records of the patients and from the anesthesia and intensive care follow-up forms.

Statistical evaluation was performed using SPSS 16.0 package program (SPSS Inc., Chicago, U.S.A) and the following tests were conducted: Normal distribution of the variables was tested with visual (histogram and probability graphics) and analytic methods (Kolmogorov– Smirnov Shapiro-Wilk tests). Statistical analysis data were expressed as mean $\pm$ standard deviation, median (25-75%), (Min-Max), and n (%). Level of significance was

accepted as $p < 0.05$. Qualitative variables were evaluated using Chi-square test or Fisher's exact Chi-square test.

RESULTS

All patients were preoperatively evaluated one to two weeks prior to the scheduled day of operation. Preoperatively administered chemotherapy and radiotherapy were recorded in the anesthesia preoperative evaluation form, in addition to systems questioning and examinations, which are required for all other types of surgery. For one patient medical oncology and hematology consultation were requested, for neutropenia and thrombocytosis, respectively in addition to the preoperative standard laboratory tests.

The perioperative data of the 12 patients included in the study is summarized in Table 1. The amounts of fluid and blood products replaced intraoperatively, duration of operation are also demonstrated in Table 1. Mean preoperative and postoperative hemoglobin (Hb) values and amount of intraoperative bleeding were 12.0 ± 2.1 g dL⁻¹, 10.5 ± 1.4 g dL⁻¹ and 2345.8 ± 1504 ml, respectively. It was observed from the medical records that none of the patients were transfused intraoperative platelet suspension. Intraoperative hourly urine output was measured in all patients and mean urine amount at the end of the operation was 636 ± 560 ml. The comorbidities of patients are demonstrated in Table 2. A total of seven patients had comorbid diseases.

All the patients were anatomically reconstructed using fresh frozen allografts obtained following surgical resection. It was ascertained from the medical records that reconstruction methods, such as osteosynthesis, lumbopelvic stabilization, and total hip joint replacement arthroplasty were performed following residue pelvis, and prior to allografting.

Regional anesthesia was preferred as the anesthesia method in only two patients. CSE (combined spinal – epidural) anesthesia was performed using intrathecal bupivacaine 15 mg. From the medical records, it was learned that of the two cases with CSE, one had asthma and the other had congenital single kidney. Propofol, fentanyl, lidocaine and rocuronium were used for the induction of general anesthesia. O₂+N₂O and sevoflurane 2% were selected for the maintenance of anesthesia. Internal jugular vein cannulation was performed in the patients who received general anesthesia and a large bore intravenous access was placed in patients who received regional anesthesia. There was no occurrence of intraoperative cardiac arrest in any of the patients.

The length of postoperative intensive care unit and hospital stay are detailed in Table 3. Postoperative intensive care unit stay was prolonged in three patients (48 hours in two patients and 144 hours in one patient). These three patients were among the four patients who had the largest amount of intraoperative bleeding. All the other patients were transferred from the intensive care unit to the orthopedics ward 24 hours postoperatively.

For postoperative analgesia, patient controlled epidural analgesia method was used in two patients who received combined spinal-epidural anesthesia through the epidural catheter with bupivacaine 0.0125% and fentanyl 2 µg mL⁻¹. Intravenous patient control analgesia method using tramadol 10 mg mL⁻¹ was used in ten patients who received general anesthesia.

It was understood from the hospital's database that six patients underwent reoperation following hemipelvectomy and reconstruction surgery. The duration of the first operation of the patients who underwent reoperation (322.6 ± 43 minute) was significantly higher compared to those who had no reoperation (225.0 ± 52)

Table 1: Perioperative patient data

Patient	Age		Sex	ASA	Intraoperative fluids administered				Surgery	
									Anesthesia	Duration
					(ml)					
					Crystalloid	Colloid	ES	FFP		
				F-	M					
1	45	M	2	2800	1500	900	0	GA	310	
2	20	M	1	6200	1000	2500	900	GA	360	
3	42	F	2	3700	1000	2000	600	GA	300	
4	53	F	2	5500	1500	2500	600	GA	330	
5	23	M	2	3500	500	1250	0	CSE	246	
6	43	F	2	6000	1000	2500	300	GA	360	
7	43	M	3	6000	500	2000	600	GA	340	
8	31	F	2	2700	1000	750	300	GA	200	
9	53	M	2	3500	750	500	0	CSE	195	
10	57	M	2	1700	500	500	450	GA	195	
11	10	M	2	1400	0	350	0	GA	180	
12	31	M	2	4000	500	2000	450	GA	270	
				3916±	812±	1479±	350±		273±	
mean±				1672	441	855	302		68	
SD										

ASA: American Society of Anesthesiologists risk classification; mean±standard deviation; F:

Female, M: Male; ICU: Intensive care unit; CSE: Combined spino-epidural anesthesia; ES:

Erythrocyte suspension ; FFP: Fresh frozen plasma; SD: Standard deviation

($p < 0.05$). Furthermore, the amount of intraoperatively administered fluids (3366.6 ± 1341 ml), in the first operation in the patients who underwent reoperation was found to be significantly higher compared to the intraoperative amount of fluids (1325.0 ± 824 ml) administered to the patients who had no reoperations ($p < 0.05$).

Histopathological analyses of the internal hemipelvectomy specimens are seen in Table 4. It was noted that patients 1, 2 and 3 had received neoadjuvant radiotherapy, neoadjuvant chemotherapy and combined radiotherapy and chemotherapy, respectively. No statistical difference was found in the duration of postoperative intensive care stay and hospital stay between the patients who had or had not received neoadjuvant chemotherapy or radiotherapy ($p > 0.05$).

It was established that mortality had occurred in five patients by the last date of follow-up (December 2014) due to reasons

associated with their diseases. The causes of mortality were wound site problems, thrombus in the carotid artery and abdominal aorta, and postoperative respiratory failure due to lung metastasis in three patients.

Table 2: Comorbidities of the patients

Comorbidity	number
Coronary artery disease	2
Hypertension	1
Diabetes Mellitus	2
Asthma	1
HBV	1
Total	7

HBV: Hepatitis B antigen positivity in the serum of the patient

DISCUSSION

We believe that preoperative evaluation is as important as intraoperative and postoperative follow-up. Additionally, the preoperative evaluation should include an assessment of the effects of both the tumor and its treatment (9). Because cancer patients have some characteristic features that influence anesthetic management although there is no clear recommendation for either general or regional anesthesia. Findings that might have an influence on anesthesia, such as radiotherapy and chemotherapy treatments performed in this period, should be questioned and changes in the treatment site, vascular damage, and toxic effects on the heart and lungs should also be evaluated. Furthermore the necessary preparation of blood products should be planned with the blood bank, prior to the operation, in case of major blood loss during surgery. The mean intraoperative bleeding volume was 2345.8 ± 1504 ml in our cases. That shows that bleeding can be variable. The amount of blood loss might be very high, due to the presence of large tumors close to vascular structures and the necessity of large resections, large tissue dissection and the long duration of operations in hemipelvectomy and

reconstruction surgery. Trauma to major pelvic vessels during surgery may result in severe blood loss, at a high rate and volume, due to tumors that block access to the vascular structures (4).

Tablo 3: Intensive care, hospital stay durations

	n	median	min- max
Intensive care time (hours)	12	24	24- 144
Hospital stay (days)	12	19,5	7- 84

Coagulopathy may be observed, due to the massive blood transfusions performed secondarily to massive blood loss. Fresh frozen plasma and platelet suspensions are transfused to treat the coagulopathy. Additionally, the monitoring of blood loss is challenging during the surgery. Majority of the blood loss remains obscure, due to surgical drapes and tampons, and even blood flow under the operation table. Due to the reasons stated above, normally large intravenous vascular access or central vein catheterization are required for blood and blood products. Blood loss in amounts close to that of the intraoperative bleeding may continue during the postoperative period. Decreasing the blood loss is important, since the infection risk is higher in patients with a greater amount of blood loss (10-12).

The controlled hypotension method, used in order to decrease blood loss, was not seen in this retrospective study. This was probably due to the difficulty in providing intraoperative hemodynamic stability. Cell saving methods are not used, due to the possibility of the infusion of neoplastic cells and the risk of metastatic disease (13). A condition that further challenges anesthesia management is that of cardiovascular collapse, which might be due to the possibility of embolic particles passing into the pulmonary circulation.

Aprotinin as an antifibrinolytic agent has been studied in several studies including major orthopedic surgery. It could significantly reduce blood loss and blood transfusion requirements in patients undergoing major orthopedic surgery (14). But there are several

conflicting reports in the literature for different surgery specialties regarding blood loss or transfusion (15-17). Aprotinin is not used in our clinic routinely for such major orthopedic surgery.

Table 4: Histopathological diagnosis

Histopathology		number
Ewing sarcoma	M	2
Osteosarcoma	M	3
Condrosarcoma	M	1
Malignant mesenchymal tumor	M	2
Giant cell tumor of the bone	B	1
Plasmocytoma	M	1
Cyst hydatid	B	1
Desmoid tumor of the bone	B	1
Total		12

M: Malignant tumor, B: Benign tumor

Pressure on the femoral canal, as seen in knee and hip arthroplasty and in intramedullary fixation surgery for femur fractures, causes the release of emboli containing vasoactive, inflammatory and thrombogenic substances into the circulation (18, 19). In a study of Molnar et al. it was reported that 16 of 49 cases experienced cardiovascular instability during periods of pressure on the femoral canal (4). We observed that ephedrine was used in doses of 5-15 mg in addition to the replacement of intravenous fluid and blood products for the treatment of intraoperatively developed hypotension in 7 out of 12 cases that we analyzed. Nevertheless, no inotropic agents were administered during the operation. Providing a preemptive normovolemia in this critical period, increasing the amount of inspired oxygen and decreasing the depth of applied anesthesia volatile agents etc. or vasodilating drugs, might be helpful (9). Following general anesthesia, no patients required mechanical ventilation in the surgical intensive care unit postoperatively

after extubation. It was observed that paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory agents were used, particularly in the early postoperative period, in addition to epidural and intravenous patient controlled analgesia methods, for postoperative pain management.

Postoperative day 1 International Normalized Ratio (INR), prothrombin time (PT), and Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) values in the patients with epidural catheters were found to be within acceptable limits. It was also observed that no neurological complications were recorded in the two patients who had undergone regional anesthesia. Our study may have several limitations since it is just a basic type of descriptive and retrospective study. Another limitation of the study was small sample size. Additionally, the anesthetic method may vary according to the individual preference and experience of the anesthesia providers at our institution.

Conclusion

Anesthesia management in hemipelvectomy and reconstruction surgery is a challenging process, due to the unpredictable amount of bleeding and the long duration of surgery, and in terms of follow-up. According to our studies, it can be established that the control and follow-up of bleeding, the resuscitation of appropriate fluids and blood products, are the interventions generally performed in these cases.

In conclusion, in allograft reconstruction surgery following hemipelvectomy, accurate evaluations starting in the preoperative period should be continued with close hemodynamic follow-up during the operation and also in the postoperative period. Due to these reasons, communication and collaboration of anesthesia, surgery, blood bank and postoperative intensive care units are important.

Acknowledgments: The authors declared that this study has received no financial support.

REFERENCES

1. Mankin HJ, Doppelt S, Tomford W. Clinical experience with allograft implantation. The first ten years. *ClinOrthopRelat Res* 1983; 174: 69 - 86.
2. Langlais F, Lambotte JC, Thomazeau H. Long-term Results of Hemipelvis Reconstruction With Allografts. *ClinOrthopRelat Res* 2001; 388: 178 - 86.
3. Carter SR, Eastwood DM, Grimer RJ, Sneath RS. Hindquarter amputation for tumors of the musculoskeletal system. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72: 490 - 493.
4. R. Molnar, G. Emery, P. F. Choong. Anaesthesia for hemipelvectomy - a series of 49 cases. *Anaesthesia and Intensive Care* 2007; 35: 536 - 543.
5. Couto A.G.H, Araújo B., Vasconcelos R.A.T., RenmiM.J., Fonseca C.O., Cavalcanti I.L.. Survival rate and perioperative data of patients who have undergone hemipelvectomy: a retrospective case series. *World Journal of Surgical Oncology* 2016; 14:255.
6. Flóris I, Bodzay T, Vendégh Z, Gloviczki B, Balázs P. Short - term results of total hip replacement due to acetabular fractures. *Ekleml Hastalik Cerrahisi* 2013; 24: 64 - 71.
7. Apffelstaedt JP, Karakousis CP. Partial and Complete Internal Hemipelvectomy: Complications and Long Term Follow up. *J Am Coll Surgery* 1995; 181:43-48
8. Karakousis CP, Emrich LJ, Driscoll DL. Variants of Hemipelvectomy and Their Complications. *Am J Surg* 1989; 158(5):404-408.
9. Monedero P1, Calderón R, Moreno-Jiménez M, Aramendía JM, Otero M. Anesthesia for the patient with cancer. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001 Nov; 48: 423 - 433.
10. Tan MH, Mankin HJ. Blood transfusion and bone allografts. Effect on infection and outcome. *ClinOrthopRelat Res.* 1997 Jul; 340: 207 - 14.
11. Lopez - Sosa FH, Polly D, Bowen JR, Eppes SC, Klein JD, St John KH, et al. Serum Cefazolin Levels During Spinal Fusion: Effect of Blood Loss and Duration of Surgery. *J Spinal Disord* 1993; 6: 296 - 299.
12. Öztürk R, Aydın M, Arkan M, Toğral G, Aydın G, Güngör BŞ. The report of tumor resection prosthesis infection due to *Sphingomonas paucimobilis*. *Acta Oncol Tur* 2016; 49(1): 57-60
13. Hansen E, Wolf N, Kneuchel R. Tumour cells in bloodshed from the surgical field. *Arch. Surg* 1995; 130: 387 - 393.
14. Huang F, Zhao Q, Guo C, Ma G, Wang Q, Yin Y, et al. Use of aprotinin to reduce blood loss and transfusion in major orthopedic surgery: a meta-analysis. *Transfusion and Apheresis Science* 2014; 51: 152 - 161.
15. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 2319-2331.
16. Massicotte L, Denault AY, Beaulieu D, Thibeault L, Hevesi Z, Roy A. Aprotinin versus tranexamic acid during liver transplantation: impact on blood product requirements and survival. *Transplantation* 2011; 91: 1273-1278.



17. Ickx BE, van der Linden PJ, Melot C, et al. Comparison of the effects of aprotinin and tranexamic acid on blood loss and red blood cell transfusion requirements during the late stages of liver transplantation. *Transfusion* 2006; 46: 595–605
18. Dahl OE. Cardiorespiratory and vascular dysfunction related to major reconstructive orthopedic surgery. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 607 - 614.
19. Modig J, Busch C, Olerud S, Saldeen T, Waernbaum G. Arterial hypotension and hypoxaemia during total hip replacement: the importance of thromboplastic products, fat embolism and acrylic monomers. *Acta Anaesthesiol Scand* 1975; 19: 28 - 43.

Bladder perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): A case report

Mesane perivasküler epitelioid hücreli tümör (PEComa): olgu sunumu

Cevdet Serkan Gokkaya¹, Cüneyt Özden¹, Sahin Pasali¹, Onder Bozdoğan², Tolga Bağlan², Bige Sayın³

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji, Ankara

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 11.04.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.38802

ÖZET

Perivasküler epitelioid hücre tümörleri (PEComa) belirsiz malignite potansiyeli olan, çok nadir bir mezenchimal kanserdir. Mesane lokalizasyonunda primer PEComa nadir olarak görülür. PEComa'larda malignite kriterleri tümör boyutunun 5 cm'den büyük olması, yüksek mitotik aktivite, nekroz, infiltrasyon ve vasküler invazyon varlığıdır. Bu kriterlerden en az 2'sinin bulunduğu PEComa'lar malign olarak kabul edilir. Görüntüleme yöntemleri ile ayrıca tanıya yardımcı spesifik makroskopik özellikler göstermemesi nedeni ile tanısı sadece histopatolojik inceleme ile konulabilmektedir. Mesanede tümörün büyüklüğü ve yerine göre transüretral rezeksiyon, parsiyel sistektomi veya radikal sistektomi ile cerrahi tedavi önerilir. Bu olgu sunumunda mesane lokalizasyonunda primer PEComa'lı bir vakanın tanı ve tedavisi değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Mesane, parsiyel sistektomi, perivasküler epitelioid hücre tümörleri

ABSTRACT

Perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) are a very rare mesenchymal cancer with unclear malignancy potential. Primary PEComa is rare in bladder localization. We have presented a case with a primary PEComa of the bladder. The criteria for malignancy in PEComas include greater than 5 cm tumor size, high mitotic activity, necrosis, infiltration and vascular invasion. PEComas with at least 2 of these criteria are considered malignant. The diagnosis can be made only by histopathological examination because it does not show specific macroscopic features to assist in differential diagnosis with imaging methods. Surgical treatment is recommended with transurethral resection, partial cystectomy or radical cystectomy according to the size and location of the tumor in the bladder. In this case report, the diagnosis and treatment of a case with primary PEComa in bladder localization were evaluated.

Keywords: Bladder, partial cystectomy, perivascular epithelioid cell tumors

INTRODUCTION

Perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) are a very rare mesenchymal cancer with unclear malignancy potential (1). Angiomyolipoma, clear cell sugar tumor of the lung and lymphangioleiomyomatosis are part of the PEComa family (2, 3). PEComa has been reported in various localizations including uterus, falciiform ligament, vulva and prostate (3). Primary PEComa is rarely seen in bladder localization. The criteria for malignancy in PEComas include greater than 5 cm tumor size, high mitotic activity, necrosis, infiltration and vascular invasion. PEComas with at least 2 of

these criteria are considered malignant (2). In this case report, the diagnosis and treatment of a case with primary PEComa in bladder localization were evaluated.

CASE REPORT

A 37-year-old male patient was admitted to our clinic in July 2015 with the complaint of painless hematuria that persisted for the last 2 months. The patient's medical history and family history were unremarkable. The patient had a smoking habit. Physical examination was normal. Chest X-ray, hemogram values, serum biochemistry and

urine culture were normal. Abdominopelvic computed tomography (CT) revealed a 66x75 mm homogeneous, highly dense mass in the right anterolateral wall of the bladder which has necrosis areas at the centre. Neovascularization was present around the mass and the entire bladder (Figure 1). In cystoscopy performed under general anesthesia, the bladder mucosa was normal and there was an impression of 3 cm mass at the dome near the right side wall which originated from outside the bladder. This mass was not transurethrally resected because it was known to be highly vascularized on abdominopelvic CT. Percutaneous biopsy was planned. Trucut biopsy from the mass performed by interventional radiology. Pathological examination of the smears was pointing a lesion which is a member of perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) group, especially angiomylipoma. With these findings, partial cystectomy was performed in the patient who was thought to have primary PEComa localized in the bladder. The patient was discharged on the 7th postoperative day. The macroscopic examination of the surgical specimen revealed a 7x6,5x6 cm sized, encapsulated, smooth surface, occasional hemorrhagic and a medium hardness lesion. The pathological examination of the specimen was consistent with perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) and was reported to contain malignancy potential because of the presence of a lesion greater than 5 cm, cellularity, pleomorphism, and giant cells (Figure 2). The patient followed up with local cystoscopy and abdominopelvic CT. There is no local and systemic recurrence at the postoperative 36th month.



Figure 1: Mass on the right anterolateral wall of the bladder in computed tomography

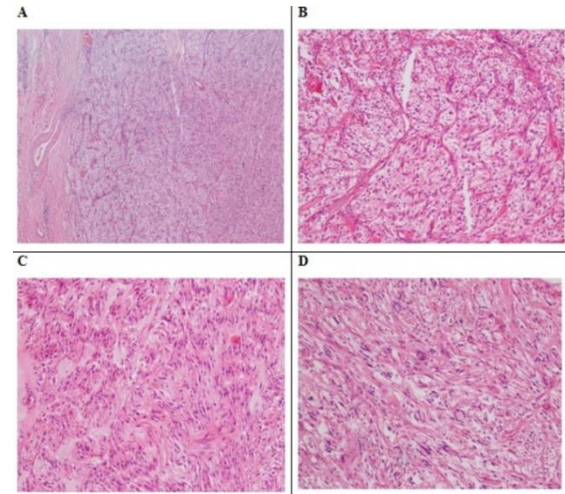


Figure 2: Histopathologic examination revealed neoplasia of well-defined, clear and eosinophilic epithelioid cells (A, B), Spindle cells (C) and giant cells are seen in some areas (D). H&E, Original magnification; A X40, B, C, D X100

DISCUSSION

Perivascular epithelioid cell tumors (PEComa) are a very rare mesenchymal cancer with unclear malignancy potential. In 1992, Bonetti and colleagues described the perivascular epithelioid cells in the angiomylipomas of the kidney and liver and in the clear cell sugar tumors of the lung as PEC. In 1996, Zamboni et al. suggested the use of the term PEComa for mesenchymal neoplasms consisting of perivascular epithelioid cells (4). The term PEComa is an inclusive term, including angiomylipoma, a clear-cell “sugar” tumor of the lung and extrapulmonary regions, lymphangioleiomyomatosis, a clear cell myomelanocytic tumor of the falsiform ligament / ligamentum teres, and rare transparent cell tumors of other anatomical regions (5).

The diagnosis can be made only by histopathological examination because it does not show specific macroscopic features to assist in differential diagnosis with imaging methods (6). Perivascular epithelioid cells are typically cells with epithelioid appearance in the perivascular localization, with a centrally located, round-oval nucleus, an unclear nucleolus and transparent-granulated cytoplasm (5). PEComas are mesenchymal tumors showing melanocytic and smooth muscle cell characteristics. This pathological finding has been demonstrated by the detection of immunohistochemical positivity of melanocytic

markers (SMA, MSA, heartin, caldesmon) in addition to smooth muscle cell markers (HMB45, Melan A tyrosinase, microphthalmia transcription factor) (7).

PEComas can be detected in all parts of the body, although uterus is the most common organ (4). In the genitourinary system bladder is second most common organ after kidney. In the English literature, 19 cases of PEComa which originated from the bladder have been reported so far (5, 6, 8). They are observed equally in both sexes. The age of diagnosis is between 16 and 64 years. The mean age at diagnosis was 35.8 years. The sizes of the masses identified so far vary between 1.5 cm and 9.2 cm (4). Except for the case described by Russel et al. in 2014, PEComas originating from the bladder were observed solitary (5, 8).

The most common symptom is hematuria in PEComa cases originated from the bladder described so far as our case. Other than hematuria, pelvic pain, abdominal discomfort, frequent urination, dysuria, urethral pain are the other symptoms observed at the time of diagnosis (9). In 2006, Parfitt et al. diagnosed a PEComa with enterovesical fistula (1).

In 2005 Folpe et al. defined the malignancy criterias for non-angiomylipoma, soft tissue and gynecological PEComas. According to this study, which 26 cases were examined, PEComas were divided into 3 groups as benign, indefinite malignant potential, and malignant. PEComas with a low cellularity, less than 5 cm, low nuclear grade, mitotic rate less than 1/50 hpf, non-infiltrating, without vascular invasion and necrosis were classified as benign. PEComas have at least 2 of the malignant criterias which are greater than 5 cm, infiltrative growth pattern, high mitosis, pleomorphism, necrosis or vascular invasion were classified as malignant. PEComas carrying only one of these features were classified as indefinite malignant potential (2). Our case was thought to be malignant because of the fact that the mass was 7 cm, the proliferation index was 5%, and it included pleomorphism. According to this classification, at least 7 cases presented so far should be classified as malignant. However, only 3 of them have an aggressive behavior pattern. Only one of the cases died 12 months after diagnosis because of metastatic disease. Therefore, the behavior pattern of PEComas arising from the bladder cannot be clearly predicted (5, 6).

In the current literature, the optimal treatment of PEComas originating from the bladder is unknown. According to the cases described so far, 6 were treated with TUR-MT (transurethral bladder resection), 3 were treated by partial cystectomy after TUR-MT, 8 were treated by partial cystectomy and 2 were treated by radical cystectomy after TUR-MT (5, 8). The patient was diagnosed with enterovesical fistula by Parfitt et al. in 2006 treated with IFN- α in addition to partial cystectomy and partial bowel resection. No recurrence was reported in the patient with follow-up of 48 months (1). Williamson et al. described a case with TFE3 gene mutation in 2013 and treated with radical cystectomy after TUR-MT because of recurrence at 6th month. Although the patient received palliative chemotherapy for sarcoma, he died in the 12th month after the diagnosis. Palleschi et al. diagnosed a primary bladder PEComa with multiple bone metastases in 2014. The patient was diagnosed with TUR-MT and chemotherapy was planned with anthracycline which is the first line treatment in soft tissue tumors, due to skeletal metastasis. However he had systolic and diastolic cardiac dysfunction so he was treated with gemcitabine. It was reported an improvement in bone metastases 6 months after the beginning of treatment and there was no new lesion (6).

Because of most cases have a benign character, the primary excision of the mass is usually curative. Our case was treated with partial cystectomy and no recurrence was observed in 36 months follow-up. Although treatment modalities such as chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy are used in local advanced and metastatic diseases in PEComas, these treatments are observed as case reports rather than standardized and validated treatment protocols (8).

PEComas have been associated with autosomal dominant inherited genetic diseases with loss of TSC1 (tuberous sclerosis complex 1) and TSC2 genes which are thought to play a role in the mTOR (mammalian Target of rapamycin) pathway. Therefore, the use of mTOR inhibitors in the medical treatment of PEComas has been tried and successful results have been obtained. A case of complete remission with everolimus was reported in a patient with retroperitoneal PEComa. However, this association found in other PEComas has not

been shown in any of the primary bladder PEComas so far (6, 7).

CONCLUSION

Primary PEComas of bladder is a rare pathology with unclear malignancy potential. Surgical treatment is recommended with transurethral resection, partial cystectomy or radical cystectomy according to the size and location of the tumor in the bladder. Close follow-up of cystoscopy and imaging methods should be performed in cases with have malignancy potential.

REFERENCES

1. Parfitt JR, Bella AJ, Wehrli BM, Izawa JI. Primary PEComa of the bladder treated with primary excision and adjuvant interferon-alpha immunotherapy: a case report. *BMC Urol* 2006;22(6):20.
2. Tarplin S, Osterberg EC, Robinson BD, Herman MP, Rosoff JS. Perivascular epithelioid cell tumour of the bladder. *BMJ Case Rep* 2014;14: 2014. doi: 10.1136/bcr-2014-205500.
3. Shringarpure SS, Thachil JV, Maya M. PEComa of the urinary bladder. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(5):1032-4. doi: 10.4103/1319-2442.100943.
4. Sarti A, Rubilotta E, Balzarro M, Cerruto MA, Brunelli M, Artibani W. Bladder perivascular epithelioid cell tumor (PEComa): a case report and literature review. *Urologia* 2015;82(2):120-3. doi: 10.5301/urologia.5000045.
5. Martignoni G, Pea M, Zampini C, Brunelli M, Segala D, Zamboni G, et al. PEComas of the kidney and of the genitourinary tract. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(2):140-59. doi: 10.1053/j.semdp.2015.02.006.
6. Palleschi G, Pastore AL, Evangelista S, Silvestri L, Rossi L, Di Cristofano C, et al. Bone metastases from bladder perivascular epithelioid cell tumor - an unusual localization of a rare tumor: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8: 227. doi: 10.1186/1752-1947-8-227.
7. AbouGhaida R, Nasr R, Shahait M, Khairallah A. Bladder perivascular epithelioid cell tumours. *BMJ Case Rep* 2013;2013:200153. doi:10.1136/bcr-2013-200153.
8. Creti S, Romagnoli D, Severini E, Baldoni C, Bondi A, Di Campli A, et al. Primary Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa) of the Bladder: A Case Report With 2-Years of Follow-Up and Review of Current Literature. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):e79-e81. doi: 10.1016/j.clgc.2016.08.010.
9. Yin L, Bu H, Chen M, Yu J, Zhuang H, Chen J, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm of the urinary bladder in an adolescent: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2012;7:183. doi: 10.1186/1746-1596-7-183.