

APC gene analysis in familial adenomatosis polyposis: 3 new mutations in Turkish population

Famlyal Adenomatosis Polipoziste APC geni analizi: Türk toplumunda 3 yeni mutasyon

Ahmet Cevdet Ceylan¹, Gulay Ceylan²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 18.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.08931

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kolorektal kanser (KRK), tüm dünyada en sık görülen üç kanser tipi arasındadır. KRK hastalarının %10'undan azı herediter KRK sendromlarını oluşturan germline mutasyonlar ile ilişkilidir. Bu hastalıkların başında adenomatöz polipe giden ailesel adenomatöz polipoziste (FAP) APC geni mutasyonları gelir. Çalışmamızda Türk toplumunda gözlenen APC mutasyonlarının tipini ve yapısını belirlemeyi amaçladık. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Kliniğimize FAP nedeniyle 24 hasta başvurdu. Bu hastalardan çalışma için periferik kan örneği alınıp, DNA izolasyonu yapıldı. Sekanslama işlemi Illumina MiSeq sisteminde yeni nesil dizileme yöntemi ile gerçekleştirildi. Veri analizleri QIAGEN Clinical Insight (QCITM) üzerinde gerçekleştirildi. **BULGULAR:** 24 hastanın 6'sında (%25) patojenik mutasyon tespit edilirken, bir hastada iki farklı patojenik mutasyon (c.3183_3187delACAAA ve c.163C>T) tespit edildi. c.2309C>G(p.S770*) mutasyonu iki kardeşle tespit edildi. Bunlar dışında c.4393_4394delCC(p.S1465fs*3), c.4405_4406dupCA(p.Q1469fs*5), c.4312delA(p.T1438fs*35), c.3927_3931delAAAGA(p.E1309fs*4) mutasyonları tespit edildi. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** FAP'ın nedenlerinden olarak en sık APC genindeki mutasyonlar bildirilmiştir. Literatürde 2000'den fazla mutasyon yer almaktadır. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak %25 patojenik mutasyon saptandı. Bu mutasyonlardan 1. ekzondaki c.163C>T (p.Q55*) ile 16. Ekzondaki c.4312delA(p.T1438fs*35), c.4405_4406dupCA (p.Q1469fs*5), ilk defa bizim çalışmamızda bildirilmektedir. Yeni mutasyonların bildirilmesi ile genin özellikle 16. ekzon dışında 1. ve 14. ekzonlarının da önemli yer alabileceğini ve yeni mutasyonlarla genin yapısının daha iyi anlaşılacağı görülmektedir. **Anahtar Kelimeler:** Ailesel adenomatöz polipoziste, APC, Yeni mutasyonlar

ABSTRACT

INTRODUCTION: Colorectal cancer (CRC) is among the three most common types of cancer worldwide. Less than 10% of CRC patients are associated with germline mutations that form hereditary CRC syndromes. APC gene mutations in the familial adenomatous polyposis (FAP) leading to the adenomatous polyp are at the top of these diseases. In our study, we aimed to determine the type and structure of APC mutations observed in Turkish society. **METHODS:** 24 patients applied to our clinic for FAP. Peripheral blood sample was collected from these patients and DNA isolated. Sequencing was performed with the new generation sequencing method in the Illumina MiSeq system. Data analyzes were performed on QIAGEN Clinical Insight (QCITM). **RESULTS:** Pathogenic mutation was detected in 6 (25%) of 24 patients, while two different pathogenic mutations (c.3183_3187delACAAA and c.163C> T) were detected in one patient. The c.2309C> G (p.S770*) mutation was detected in two siblings. In addition, c.4393_4394delCC (p.S1465fs*3), c.4405_4406dupCA (p.Q1469fs*5), c.4312delA (p.T1438fs*35), c.3927_3931delAAAGA (p.E1309fs*4) mutations were detected. **DISCUSSION AND CONCLUSION:** As the main causes of FAP, mutations in the APC gene have been reported most frequently. There are more than 2000 mutations in the literature. In our study, 25% pathogenic mutations were detected in accordance with the literature. Of these mutations, c.163C> T (p.Q55*) in exon 1 and c.4312delA (p.T1438fs*35) in exon 16, are reported for the first time. With the reporting of new mutations, it is seen that especially the 1st and 14th exons besides the 16th exon can take place and the structure of the gene can be better understood with new mutations.

Keywords: Familial adenomatous polyposis, APC, Novel mutations

GİRİŞ

Kolorektal kanser (KRK), tüm dünyada en sık görülen üç kanser tipi arasındadır. Genetik ve

çevresel faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır (1,2,3). KRK'da bireyler arası değişkenliğin %35'inden genetik faktörler sorumludur (4). Birinci derece akrabalarından birinde KRK olan kişilerde risk 2 kat artarken, aynı ailede 2 veya daha fazla kişide KRK varsa, ailenin diğer bireylerinde risk 4 kata çıkar (5). KRK hastalarının %10'undan azı herediter KRK sendromlarını oluşturan germline mutasyonlar ile ilişkilidir (6). Bu herediter hastalıklar, adenomatöz poliple giden ailesel adenomatöz polipoziste (FAP) APC mutasyonları, Peutz-Jeghers Sendromu'nda STK11 mutasyonları, nonpolipozis Lynch sendromu'nda DNA mismatch tamir (MMR) genlerindeki mutasyonlarla oluşurlar (6). Bu mutasyonların hepsi yüksek oranda penetrandır ve KRK açısından yüksek risk oluştururlar. Bu ailesel sendromlar KRK'nın çok düşük bir kısmından sorumlu olmasına rağmen, KRK'nın moleküler temeli için önemli olan bir gruptur. KRK'nın moleküler patogenezinde yer alan major genler, kanser sendromu tanısını koymada, onkolojik sonuçların prognozunu değerlendirmede ve tedavi cevaplarını belirlemede önemli yer tutar (4).

KRK oluşumunda yer alan major genler, protoonkogen olarak KRAS, PIK3CA ve BRAF, tümör baskılayıcı genlerden ise APC ve TP53 genleridir (4). APC geni, multifonksiyonel bir proteini kodlar, bu proteinin fonksiyonları arasında sinyal iletimi, hücre adezyon ve migrasyonu, mikrotübül birleşimi ve kromozom segregasyonu bulunur (7). APC somatik mutasyonları, tüm KRK'ların %80'inden sorumludur (8). APC'nin tümör baskılama kabiliyeti, Wnt yolağında ana etken olan intraselüler β -katenin seviyesini negatif olarak düzenlemesi ile ilişkilidir. Bu yüzden, APC'nin inaktivasyonu β -katenin seviyesinin artmasına neden olur. Bununla ilişkili olarak farklı hedef genlerindeki aşırı ekspresyon adenom oluşumunu tetikler (8). APC geni, 5 numaralı kromozomun (5q21) uzun kolunda lokalizedir, 16 ekzonu vardır ve 2843 aminoasitlik bir proteini kodlar (8). APC genindeki mutasyonların çoğu, 1286 ve 1513. aminoasitler arasındaki mutasyona yatkın bölgede meydana gelir. Bu bölge, 16. ekzona denk gelir ve β -katenin bağlayıcı bölge ile çakışır (8). Somatik APC mutasyonları, sporadik KRK'ların %80'inde, 5q'nun

heterozigosite kaybı ise, KRK vakalarının %30-40'ında bulunur (9,10). Germline APC mutasyonları 178 ve 1580. kodonlar arasındaki ucu kesilmiş varyantlardır ve normal proteinin üzerinde dominant negatif etki gösteren mutant peptidlerin oluşumuna neden olur (8,11). Bu mutasyonlar ise, ailesel adenomatöz polipozis (FAP) olarak adlandırılan klasik hastalık formu ile ilişkilidir. Transkriptin 5' ve 3' uçlarında lokalize olan germline mutasyonlar ise hastalığın attenüe formuna (AFAP) neden olur. FAP ve AFAP otozomal dominant kalıtım gösterirler. Fakat aile hikayesi olmayan vakalar da gösterilmiştir. APC taşıyıcılarının %10-25'inde de novo mutasyonlar bildirilmiştir (8,12). Son yayınlarda açıklanmış AP vakalarında, %20-50 oranında APC mozaisizmi raporlanmıştır (13,14). De novo mutasyonlar her iki tip AP'de görülürken, mozaisizm ise daha çok AFAP hastalarında gözlenmiştir (13).

Bu çalışmada kliniğimize başvuran hastalarda tespit etmiş olduğumuz farklı APC gen mutasyonları, aile hikayeleri değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimize 10.02.2019-01.03.2020 tarihleri arasında, ailelerinde bulunan FAP nedeniyle ya da kolonoskopi sonrasında 10 dan fazla polip saptanan 24 hasta başvurdu. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı ve çalışma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulunca onaylanmıştır.

Kan örnekleri EDTA tüplerine alındı. QIAcube® otomatik DNA izolasyon sistemi (Qiagen Inc. Mississauga, ON, Kanada) ile ekstrakte edilen hastaların DNA'sı. İzole edilmiş DNA örnekleri -20 ° C'de saklandı. Sekanslama için Qiagen panel sistemine uygun olarak APC geni için primer dizaynı yapıldı. Sekanslama işlemi Illumina MiSeq sisteminde (Illumina Inc., San Diego, CA, ABD) yeni nesil dizileme yöntemi ile gerçekleştirildi. Veri analizleri QIAGEN Clinical Insight (QCITM) Analiz yazılımı (QIAGEN, Hilden, Almanya) üzerinde gerçekleştirildi.

Varyant analizi için standart varyant yorumlamaya yönelik son ACMG / AMP kılavuzları kullanılmıştır. Patojenik varyantlar, kurum içi veri tabanında ve / veya literatürde iyi

bilinen verilerle karşılaştırılmıştır. Literatür taramasında The Human Gene Mutation Database (HGMD) veritabanı kullanılmıştır.

BULGULAR

Kliniğimize başvuran 24 hastanın 6'sında *APC* geninde (%25) patojenik mutasyon tespit edilirken, bir hastada iki farklı patojenik mutasyon (c.3183_3187delACAAA ve c.163C>T) tespit edildi. c.2309C>G(p.S770*) mutasyonu iki kardeşinde tespit edildi. Bunlar dışında c.4393_4394delCC(p.S1465fs*3), c.4405_4406dupCA(p.Q1469fs*5), c.4312delA(p.T1438fs*35), c.3927_3931delAAAGA(p.E1309fs*4) mutasyonları tespit edildi. Tespit edilen mutasyonlar Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Çalışmada saptanan *APC* genindeki mutasyonlar, mutasyonların neden olduğu protein değişimleri

Transkript	cDNA değişimi	Lokasyon	Protein değişimi	dbSNP	Değişim tipi	Variante tipi	Literatür	n
NM_000038.6	c.3183_3187delACAAA	Exon 16	p.Q1062*	rs587779352	Non-sense	Patojenik	Diets (2018)	1
NM_001127511.3	c.163C>T	Exon 01	p.Q55*	-	Non-sense	Patojenik	Bu çalışma	1
NM_001127511.3	c.4393_4394delCC	Exon 14	p.S1465fs*3	-	Frame shift	Patojenik	Miyoshi (1992)	1
NM_000038.6	c.4405_4406dupCA	Exon 16	p.Q1469fs*5	-	Frame shift	Patojenik	Bu çalışma	1
NM_000038.6	c.4312delA	Exon 16	p.T1438fs*35	-	Frame shift	Patojenik	Bu çalışma	1
NM_000038.6	c.2309C>G	Exon 16	p.S770*	rs1060503310	Non-sense	Patojenik	Walpole (1995)	2
NM_000038.6	c.3927_3931delAAAGA	Exon 16	p.E1309fs*4	rs121913224	Frame shift	Patojenik	Miyoshi (1992)	1

TARTIŞMA

Kolorektal kanserler ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Herediter kolorektal kanserleri nedenleri ise polip içeren ve polipsiz olmak üzere ikiye ayrılır. 10'dan fazla adenomatöz poliple seyreden türüne Familial adenomatöz polipozis (FAP) denmektedir. FAP'ın nedeni olarak en sık *APC* genindeki

mutasyonlar bildirilmiştir (9). Literatürde *APC* geninde 2000'den fazla mutasyonun görüldüğü bildirilmiştir. Mutasyon tipleri arasında %92'sinde protein yapısını ciddi şekilde bozan anlamsız (nonsense), çerçeve kaydırıcı (frameshift), delesyon tipinde mutasyonlar yer almaktadır. Yine yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar da bildirilen *APC* mutasyonlarının %6'sini oluşturmaktadır. *APC* geninde görülen mutasyonların literatürde yer alması genin fonksiyonunu daha iyi anlamayı, yeni hastalara daha doğru yönlendirme yapmayı sağlamaktadır. Çalışmamızda yeni mutasyonların etkisini literatüre kazandırmayı amaçladık.

Ankara Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi'ne kolonda 10'dan fazla polip görülmesi ve/veya birinci derece akrabalarında çok sayıda polip ve kolorektal kanser görülmesi nedeniyle 24 hasta başvurdu. Bu hastalara ilk olarak ayrıntılı klinik değerlendirme ve aile ağacı çizimi sonrası *APC* geninin tüm ekzonlarındaki mutasyonlar yeni nesil dizileme yöntemi ile araştırıldı. Daha önceki yaklaşımlarda en sık mutasyon gözlenen ekzonlardaki mutasyonlar araştırılırken yeni nesil dizileme yönteminin avantajı olarak genin tüm yapısı incelendi. 7 hastada patojenik değişiklik saptandı. Bu değişikliklerin tamamı protein yapısını ciddi olarak bozan indel ya da nonsense mutasyonlardı. Mutasyonların 5/7'si (%71) 16. ekzonda yer almaktaydı. Bu mutasyonlardan c.3183_3187delACAAA (p.Q1062*) Diets ve arkadaşları tarafından, c.4393_4394delCC (p.S1465fs*3) ve c.3927_3931delAAAGA (p.E1309fs*4) mutasyonları Miyoshi ve arkadaşları tarafından c.2309C>G (p.S770*) mutasyonu ise Walpole ve arkadaşları tarafından bildirilmişken, 3/7'si daha önce bildirilmemiştir (15-17). Birinci ekzondaki c.163C>T (p.Q55*) ile 16. Ekzondaki c.4312delA (p.T1438fs*35), c.4405_4406dupCA (p.Q1469fs*5), mutasyonları ilk defa bizim çalışmamızda bildirilmektedir.

Kohortumuzdaki hastalardan birinde 1. ekzondaki c.163C>T (p.Q55*) mutasyonu ile 16. ekzondaki c.3183_3187delACAAA (p.Q1062*) mutasyonu birlikte görüldü. *APC* geni ile ilişkili kanser patofizyolojisinde germline bir mutasyona eklenen ikinci bir somatik mutasyonun eklenmesi olarak bildirilmiştir (16). Ancak hastamızda 2

mutasyonun da bulunması hastanın kliniğinde de olduğu gibi erken başlangıçlı bir kliniğe neden olabilir. Ayrıca bulunan iki mutasyon aynı allelde bulunması ihtimalinde 1. ekzondaki protein terminasyonu yapan mutasyon nedeniyle 16. ekzondaki mutasyon translasyona uğrayamayacak ve etkisi olmayabilir.

Literatürde FAP tanısı alan hastalarda APC mutasyon oranı ile ilgili farklı oranlar bildirilmiştir (15). 100'den fazla polipi olan hastalarda %50'nin üzerinde mutasyon saptanmışken, 10 ve 100 arasında polipi olan hastalarda daha az oranda görülebildiği bildirilmiştir. Bunun yanında APC dışındaki genlerden özellikle MUTHY'de mutasyon oranının arttığı bildirilmiştir. Yine bir çalışmada APC ve MUTHY genlerindeki mutasyonların birlikte olabileceği de gösterilmiştir (16). Türk toplumunda ise APC mutasyon dağılımı ve etkisi ile ilgili çok az çalışma vardır. Tunca ve arkadaşları 6 FAP ailesinin 3'ünde mutasyon tespit edebilmişken, Dalkılıç ve arkadaşları 30 hastada hiç mutasyon saptayamadıklarını bildirmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda ise 24 bireyden 6'sında mutasyon edilebilmesi literatür ile uyumluydu. Klinik olarak FAP tanısı almış olan hastalarda APC mutasyonu saptanamadığı taktirde diğer ilişkili genlere bakılması önerilmektedir. Erdem ve arkadaşları ise kolorektal kanser hastalarında geniş bir gen paneli araştırarak 136 hastada hastalık nedeni olabilecek germline mutasyon tespit edebilmişlerdir (19). Ayrıca çok sayıda klinik önemi belirsiz değişiklik bulmuşlardır. Yine benzer şekilde Diets ve arkadaşları ise benzer bir paneli kullanmışlar ve benzer oranlarda mutasyon tespit edebilmişlerdir (15). Bu çalışmalar kolon kanseri etiolojisinde birden çok genetik neden olduğunu ortaya koymaktadır. Adenomatöz polipozis görülenlerin herediter olma ihtimali artmakta ve yapılan çalışmalarda APC başta olmak üzere bir çok gen sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca polipozis olmadan da herediter kolon kanserlerinin genetik etiolojisinin araştırılmasında çok sayıda gen içeren panellerin önemli olduğu görülmektedir (19).

Çalışmamızda FAP tanısı alan 24 hasta bireyde APC geninde 7 farklı mutasyon tespit edildi ve bu mutasyonların 3'ü daha önce literatürde bulunmamaktaydı. Yeni mutasyonların bildirilmesi ile APC geninin özellikle 16. ekzon dışında 1. ve 14.

ekzonlarının da önemli yer alabileceğini ve yeni mutasyonlarla genin yapısının daha iyi anlaşılabilceği görülmektedir.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.
2. Byrne RM, Tsikitis VL. Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. Ann Gastroenterol. 2018;31:24-34.
3. Kirkegaard H, Johnsen NF, Christensen J, et al. Association of adherence to lifestyle recommendations and risk of colorectal cancer: a prospective Danish cohort study. BMJ. 2010;341:c5504.
4. Ng C, Li H, Wu WKK, et al. Genomics and metagenomics of colorectal cancer. J Gastrointest Oncol. 2019; 10(6):1164-1170.
5. Kampman E. A first-degree relative with colorectal cancer: what are we missing? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16:1-3.
6. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. J Clin Oncol. 2015;33:209-17.
7. Hankey W, Frankel WL, Groden J. Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. Cancer Metastasis Rev. 2018; 37:159-172
8. Lorca V, Garre P. Current status of the genetic susceptibility in attenuated adenomatous polyposis. World J Gastrointest Oncol. 2019;11(12):1101-1114.
9. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. Hum Mol Genet 2001; 10(7):721-733.
10. Zhang L, Shay JW. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2017;109:djw332
11. Sieber OM, Segditsas S, Knudsen AL, et al. Disease severity and genetic pathways in attenuated familial adenomatous polyposis vary greatly but depend on the site of the germline mutation. Gut. 2006; 55:1440-1448
12. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo



- APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet* 2004;12: 52-58
13. Spier I, Drichel D, Kerick M, et al. Low-level APC mutational mosaicism is the underlying cause in a substantial fraction of unexplained colorectal adenomatous polyposis cases. *J Med Genet.* 2016; 53: 172-179
 14. Jansen AM, Crobach S, Geurts-Giele WR, et al. Distinct Patterns of Somatic Mosaicism in the APC Gene in Neoplasms From Patients With Unexplained Adenomatous Polyposis. *Gastroenterology.* 2017; 152: 546-549.e3
 15. Diets IJ, Waanders E, Ligtenberg MJ, van Bladel DAG, Kamping EJ, Hoogerbrugge PM, et al. High Yield of Pathogenic Germline Mutations Causative or Likely Causative of the Cancer Phenotype in Selected Children with Cancer. *Clin Cancer Res.* 2018;24(7):1594-603.
 16. Miyoshi Y, Ando H, Nagase H, Nishisho I, Horii A, Miki Y, et al. Germ-line mutations of the APC gene in 53 familial adenomatous polyposis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(10):4452-6.
 17. Walpole IR, Kool DA, Edkins T, Creegan R, Levitt S, Francis ST, et al. Genetic counselling and gene mutation analysis in familial adenomatous polyposis in Western Australia. *Med J Aust.* 1995;162(9):464-7.
 18. Şahin A, Tunç N, Yalnız M. Elazığ Bölgesinde Attenué Familial Adenomatöz Poliposis coli (AFAP) Olgularında APC Gen Mutasyonlarının Araştırılması. *F.Ü. Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi,* 2019; 33:77-81
 19. Erdem HB, Bahsi T. Spectrum of germline cancer susceptibility gene mutations in Turkish colorectal cancer patients: a single center study. *Turk J Med Sci.* 2020.

The Need for Respiratory Support in Acute Leukemia: Frequency, Risk Factors and Prognosis

Akut Lösemi Hastalarında Mekanik Ventilasyon İhtiyacı: Sıklık, Risk Faktörleri ve Prognozu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi

Burak Bilgin¹, Yahya Buyukasik²

¹Hacettepe University, Department of Internal Medicine

²Hacettepe University, Department of Heamatology

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 22.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.15010

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut lösemiler kemik iliğinde blastik hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Tedavi ve hastalık seyirinde yüksek mortalite ve morbidite görülebilir. Bu hasta grubunda solunum yetmezliği yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada akut lösemi hastalarında solunum destek ihtiyacı gelişim oranının, risk faktörlerinin ve prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** 2003–2014 yılları arasında takip edilen tüm akut lösemi hastaları çalışmaya retrospektif olarak dâhil edildi. Ekstrapulmoner nedenle solunum desteği ihtiyacı duyan hastalar risk faktörleri ve prognozun belirlenmesi ile ilgili istatistiksel analizlere dâhil edilmediler. Hastaların demografik özellikleri, solunum destek ihtiyacı oranı ve nedenleri, solunum yetmezliği gelişimi için risk faktörleri ve prognozu etkileyen faktörler belirlendi. Solunum desteği gereken hastaların sağkalım analizleri yapıldı. **BULGULAR:** Toplam 460 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm akut lösemi hastaları arasında %30,6 oranında solunum desteği verildiği saptandı. En sık neden pnömoni idi. Solunum yetmezliği gelişme riskini belirlemek için yapılan çok değişkenli analiz sonucunda yaş, ECOG performans skoru, antibiyotik profilaksisi almamak, nötropenik atak sırasında pulmoner infiltrasyon varlığı ve indüksiyon ya da reindüksiyon kemoterapileri bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Bağımsız risk faktörlerinin regresyon katsayılarına göre puanlama yapıldı ve 6 puan ve üzeri yüksek riskli olarak belirlendi. Hastaların 60 günlük total sağ kalım ihtimali % 5,5 olarak hesaplandı. **TARTIŞMA ve SONUÇ:** Bu çalışmada akut lösemi hastalarında solunum desteği ihtiyacının oldukça sık olduğu ve yüksek mortalite ile seyrettiği belirlendi. Yüksek riskli hastaların saptanabilmesinin önemli klinik faydaları olabileceği için geliştirdiğimiz risk skorlaması uygun çalışmalarla valide edilerek klinik pratikte kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: ALL, AML, Solunum yetmezliği, Risk

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute leukemia is a group of heterogeneous diseases characterized by proliferation of blastic cells in bone marrow. and high mortality and morbidity are seen during the disease and treatment course. In these patients, respiratory failure are found that related to the high mortalities. In this study, we aimed to determine rate of respiratory support, prognostic factors and risk factors for acute leukemia.

METHODS: All acute leukemia patients followed in our center between 2003 and 2014 were included in this study, retrospectively. Extra-pulmonary causes (neurological causes, hemodynamic instability and cardiopulmonary arrest) which were excluded from the statistical calculations for risk analysis and prognosis. Demographic characteristics of patients, respiratory support rate and etiologies, risk factors for respiratory failure and prognostic factors were determined and overall survival of patients who needed respiratory support was determined.

RESULTS: Totally, 460 patients included to the study. The rate of respiratory support was 30.6% (139/460) and pneumonia was the most common cause of respiratory failure. In multivariate analysis, age, ECOG performance status, febrile neutropenia prophylaxis, pulmonary infiltration during neutropenia episode and induction or reinduction chemotherapies were determined as independent risk factors for respiratory failure in acute leukemia. A statistical model for risk prediction was developed based on regression coefficient of independent risk factors, and 6 points and more were considered as high risk. The 60-days overall survival of patients who needed mechanical ventilation was 5.5%.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In this study, we found that the need for respiratory support during acute leukemia treatment was quite frequent. As determination of high risk patients may provide important clinical benefits, validation of our risk scoring system by appropriately designed studies has utmost importance.

Keywords: ALL, AML, Respiratory failure, Risk

GİRİŞ

Akut lösemiler kemik iliğindeki lenfoid ve miyeloid immatür hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterize hastalıklardır. Son zamanlarda tedavi başarısı oranında artış olmakla birlikte halen yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptirler. Akut myeloid lösemide (AML) 5 yıllık sağ kalım % 15–30 arasında iken Akut lenfoblastik lösemide (ALL) 5 yıllık sağ kalım % 40 olarak saptanmıştır (1-4). Mortalitenin en sık sebebi pulmoner komplikasyonlardır. Akut lösemi hastalarında en sık görülen pulmoner komplikasyonlar; pnömoni, ATRA sendromu, lökostaz, pulmoner hemoraji gibi pulmoner infiltrasyonlarla seyreden durumlarıdır (5,6). Bu yüzden akut lösemi hastalarında pulmoner komplikasyon gelişimini tahmin edilmesi ve gerekli önlemlerin alınması son derece önemlidir. Bu çalışmada akut lösemi hastalarında solunum desteği gereksiniminin hangi sıklıkta ortaya çıktığını belirlemek, bu hastaların prognozunu ortaya koymak, solunum desteği ihtiyacı duyan hastaları ve prognozu tahmin etmek üzere istatistiksel modeller geliştirmek amaçlanmıştır.

MATERYAL- METOD

Hastalar

Bu çalışmada 2003–2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı'na başvuran ve en az 1 kür tedavi alan akut lösemi hastaları çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu hastaların detaylı klinik ve laboratuvar bilgilerine hastanenin elektronik hasta kayıt veri tabanından retrospektif olarak ulaşıldı. Solunum desteği ihtiyacı duyulan hastaların detaylı klinik verileri kaydedildi. Solunum desteği için risk faktörlerini ve prognozu ortaya koymak üzere elde detaylı klinik verileri bulunan nötrojeni epizodları belirlendi. Risk faktörleri ve prognozu belirleme aşamasında ekstrapulmoner sebeple yapılan solunum destekleri (Nörolojik sebepler, hemodinamik instabilite,

kardiyopulmoner arrest) değerlendirmeye dâhil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için SPSS v18 (SPSS Inc., Chicago, Ill., ABD) kullanıldı. Kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı Ki kare testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerin istatistiksel kıyaslamasında eğer grup dağılımı anormal ve/veya vaka sayısı <30 ise Mann Whitney U, diğer hallerde ise T testi kullanıldı. Çok değişkenli analiz lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Total sağ kalım hesaplamaları Kaplan-Meier yöntemine göre yapıldı. İstatistiksel kıyaslamalarda P değeri anlamlılık sınırı 0,05 olarak kabul edildi. Lojistik regresyon analizi sonuçlarına dayanılarak Sullivan ve arkadaşlarının tarif ettikleri yöntemle nötrojeni epizodu sırasında solunum desteği ihtiyacı duyan hastaları predikte etmeye yarayan skorlama sistemi geliştirildi (7). Bu yöntemde regresyon analizinde anlamlı bulunan parametrelerden regresyon katsayısı en düşük bulunan parametre 1 puan ile skorlandı. Diğer parametreler regresyon katsayılarına göre oranlanarak puanlandı. Her puan düzeyi için modelin pozitif prediktivite, duyarlılık, negatif prediktivite ve özgüllük değerleri belirlendi. Böylelikle klinik kullanım için en uygun puanlama sisteminin saptanması amaçlandı. Lojistik regresyon analizi sonrası belirlenen modelin gerçek hayat verileri ile uyumu Hosmer ve Lemeshow testi ile değerlendirildi. Hosmer ve Lemeshow testi sonucunda $p > 0,05$ çıkmasının modelin doğruluğunu gösterdiği kabul edildi.

Bu çalışma İç Hastalıkları uzmanlık tezinden üretilmiştir. Çalışma için HÜTF yerel etik kurulundan onay alınmıştır (Etik kurul karar no: GO 14/253-30, Onay tarihi: 30.4.2014).

SONUÇLAR

Çalışmaya 460 akut lösemi hastası dâhil edildi. Bu hastaların 308'i (% 66,2) AML, 141'i (30,3 %) ALL ve 12 hasta ise bifenotipik lösemiydi. Ortalama yaş AML hastalarında 48 (min-maks;

16-66), ALL hastalarında ise 30 (min-maks 17-76) olarak saptandı. Bu hastalar bazal demografik ve klinik özellikleri özellikler Tablo 1'de sunulmuştur. ALL hastalarında uygulanan başlıca kemoterapi protokolleri; CALGB-8811, Hiper-CVAD, BFM-95 ve HAM protokolleri idi. APL dışı AML hastalarında ise induksiyon ve re-indüksiyon amaçlı kullanılan protokoller; idarubusin-ARA-C, mitoksantron-ARA-C (3+7), mitoksantron-ARA-C (2+5) ve EMA protokolleri idi. Konsolidasyon amacıyla ise yüksek doz ARA-C protokolu verilmişti. APL hastalarında ise AIDA ve LPA-2005 protokolleri uygulanmıştı.

Çalışmaya alınan 460 hastanın 139'una (%30,3) solunum desteği uygulandığı saptandı. Solunum desteği uygulanan hastaların ortanca yaşı 46 (min-maks, 17-86) idi. Solunum desteğinin nedeni 92 (%54,8) hastada pnömoni, 11 (%6,5) hastada lökostatiz, 11 (%6,5) hastada pulmoner hemoraji, 8 hastada pulmoner ödem, 7 (% 4,2) hasta ATRA sendromu, 11 (%6,5) hastada nörolojik nedenler (intrakranial kanama, iskemik SVO, vs.), 6 (%3,6) hastada hemodinamik instabilite, 17 (% 10,2) hasta kardiyopulmoner arrest ve 4 (%3) hastada ise sebebi belli olmayan nedenlere bağlı solunum yetmezliği gelişmişti. Dokuz hasta birden fazla kez solunum desteği ihtiyacı duydu. Onsekiz hastada (% 12,9) non-invaziv mekanik ventilasyon (NİMV), 93 hastada (% 66,9) invaziv mekanik ventilasyon (İMV) ve 28 hastada (% 20,1) ise önce NİMV, daha sonra ise başarısızlık nedeniyle İMV uygulandığı belirlendi.

Solunum desteği uygulanan 139 hastanın 19'unda (%13,6) iyileşme saptandı. Solunum desteği olan hastalarda 60 günlük genel sağ kalım % 5,5 olarak bulundu. Solunum desteği ihtiyacı duyan hastaların 60 günlük sağ kalım eğrileri Şekil 1'de verilmiştir.

Solunum desteği ihtiyacı gelişimi için risk faktörlerinin ve prognozun belirlenmesi için detaylı verilen bulunduğu 604 nötropeni epizodu belirlendi. Olası risk faktörleri için yapılan tek değişkenli analiz sonucunda Charlson komorbidite indeksi, nötropeni gün sayısı, epizod sırasında pulmoner infiltrasyon varlığı (Enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlere bağlı), antibiyotik profilaksisi uygulanmaması, induksiyon veya reindüksiyon amacıyla kemoterapi rejimi uygulanması, ECOG performans skoru ve diffüz pnömonik infiltrasyon mekanik ventilatör ile solunum

desteği uygulanması için anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Solunum desteği ihtiyacı gelişimi için risk faktörlerinin dâhil edildiği çok değişkenli analiz sonuçlarında ise antibiyotik profilaksisi uygulanmaması, induksiyon veya reindüksiyon kemoterapileri, ECOG performans skoru, yaş, epizod sırasında veya başlangıcında pulmoner infiltrasyon varlığı solunum desteği için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

Akut lösemi hastalarında solunum desteği ihtiyacının predikte etmek için risk modeli oluşturuldu. Bu modele göre en düşük regresyon katsayısına sahip olan ECOG skorunun 1'den büyük olması ve 40 yaşın üzerinde olmak 1 puan olarak puanladı, diğer parametrelerde regresyon katsayılarına göre oranlanarak; induksiyon ve reindüksiyon rejimlerini almak ve epizod sırasında pulmoner infiltrasyon varlığı 2 puan ve levofloksasin profilaksisi almamak 3 puan ile puanlandı. Toplam puan düzeyinin 6 veya üstünde olmasının solunum desteği için % 82 sensitivite ve % 98 spesifiviteye sahip olması nedeniyle yüksek riski belirlemek için eşik değer olarak kabul edildi. Bu modele göre 6, 7, 8 ve 9 puan alanlarda solunum yetmezliği gelişme ihtimali sırasıyla % 13, % 26, % 46 ve % 66 olarak bulundu. Geliştirilen bu model gerçek hayat verileri ile iyi uyum gösteriyordu (Hosmer ve Lemeshow testi, Ki kare= 8,173, p= 0.417).

Solunum desteği uygulanan hastalarda iyi prognozu belirlemek için yapılan tek değişkenli analiz sonucunda cinsiyet, solunum desteğine başlama tipi, hastanın solunum desteğine başladığında ki pH değeri, beyaz küre sayısı ve yoğun bakım kabulü istatistiksel olarak iyi prognoz açısından anlamlı olarak saptandı (Tablo 4).

Uygulanan solunum desteği ile sağkalım arasında ki ilişki incelendiğinde sadece NIMV uygulanan hastalar arasında mortalite oranı en düşük olarak bulundu (% 43,6), İMV uygulanan hastalarda ki mortalite oranı %72,3 bulunurken, NIMV uygulamasının yetersiz olması nedeniyle İMV uygulanan hastalar arasında ise mortalite oranları en kötü olarak bulundu (% 92).

Tablo 1: Hastaların klinik özellikleri

	AML	ALL
Sayı	308 (% 66,7)	141 (% 30,3)
Yaş (ortanca, min-maks)	48 (16-86)	30 (17-76)
Cinsiyet (K/E)	118/188 (% 38,6/64,4)	56/85 (% 39,7/60,3)
Charlson komorbidite indeksi (median, min-maks)	3 (2-10)	2 (2-7)
Hastalık tipi (De Novo- sekonder)	262/44	141/0

Tablo 2: Solunum desteği uygulanması için risk faktörlerinin tek değişkenli analiz sonuçları

	Solunum Desteği			P
	Var	Yok		
Yaş < 40 ≥ 40	53 86	154 167	0,05	
Charlson komorbidite indeksi (ortalama ± SD)	2,87 ± 1,39	3,2 ± 1,56	± 0,01	
Charlson komorbidite indeksi, yaş hariç (ortalama ± SD)	2,4 ± 0,81	2,3 ± 0,68	± 0,02	
Kemoterapi tipi İndüksiyon-reindüksiyon Diğer	38 12	160 394	< 0,01	
Antibiyotik profilaksisi Alan Almayan	4 46	245 309	< 0,01	
ECOG* ≤ 1 > 1	41 9	529 30	0,01	
Nötropenik gün sayısı (Ortalama ± SD)	18 ± 9,9	15 ± 10,5	± 0,03	
Pulmoner infiltrasyon Var Yok	24 26	58 496	< 0,01	
İnfiltrasyon dağılımı Diffüz Lokal	12 12	21 37	< 0,01	
Hastalık Tipi AML ALL Bifenotipik	212 94 6	84 43 6	0,267	
Hastalık alt tipleri Miyelomonositik Burkitt APL Diğer	16 6 15 96	46 10 26 229	0,609	

Tablo 3: Solunum desteği için risk faktörlerinin çok değişkenli analiz sonuçları

Parametre	B	Exp(B)	P	GA %95	
				Üst	Alt
Charlson komorbidite indeksi	-0,22	0,8	0,380	0,507	1,504
Nötropenik gün sayısı	0,005	1,005	0,728	0,976	1,035
Antibiyotik profilaksisi alınması	2,326	10,02	< 0,01	3,142	33,336

ECOG performansı durumu	0,999	2,71	0,087	0,865	8,53
Pulmoner infiltrasyon	1,781	5,93	< 0,01	2,36	14,9
Yaş	0,87	2,38	0,048	1,008	5,65
Kemoterapi tipi (İndüksiyon veya reindüksiyon/ diğer)	2,003	7,41	< 0,01	3,37	16,2
Pnömoni dağılımı (diffüz/lokal)	0,189	1,208	0,75	0,37	3,9

Tablo 4: Solunum desteği ihtiyacının düzelmesini predikte eden faktörler

	Düzelme	Eksitus	P
Solunum Desteği Başlama Tipi NIMV İMV	11 8	33 8	0,029
Cinsiyet Kadın Erkek	3 16	41 63	0,048
Yoğun Bakım Kabulü Evet Hayır	16 3	54 49	0,01
Beyaz Küre Sayısı (Ortalama ± SD)	53300 ± 71890	19179 ± 43829	± 0,015
pH (Ortalama ± SD)	7,40 ± 0,09	7,26 ± 0,18	0,01

TARTIŞMA

Akut lösemilerde solunum yetmezliğinin nadir bir komplikasyon olarak bilinmesine rağmen bizim bulduğumu verilere göre tahmin edilenden daha sık görülebilmektedir. Al-ameri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada induksiyon kemotropisi alan hastalarda ki ile ilk 2 haftalık süreçte solunum yetmezliği gelişim oranını %8 olarak saptamışlardır (8). Bizim çalışmamızda ise bu oran % 30,3 olarak saptanmıştır. Arada ki fark muhtemelen bizim çalışmamızda tüm hasta gruplarının alınması ve süre limiti konulmaması ile ilişkilidir.

Yaptığımız çalışmada solunum yetmezliğinin başlıca nedeni ise pulmoner enfeksiyonlar olarak saptadık. Pulmoner hemoraji, lokostaz, ATRA sendromu, kardiyopulmoner arrest ise diğer etyolojik sebepler olarak saptandı. Bununla birlikte birçok hastada birden fazla etken beraber olarak bulunmaktaydı. Daha önce yapılan çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer olarak en sık solunum yetmezliği nedeninin enfeksiyonlar olduğu saptanmıştır (5,8). Bununla birlikte bazı çalışmalarda gram pozitif etkenler daha sık

olarak bulunurken bazılarında ise gram negatif etkenler daha sık olarak saptanmıştır (9,10).

Akut lösemi hastalarında solunum yetmezliği gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi için yapılan Al-ameri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek cinsiyet, APL, performans skorunun kötü olması, tanı anında pulmoner infiltrasyon varlığı ve yüksek kreatinin düzeyi bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır (8). Yine aynı çalışmada var olan risk faktörlerinin sayısına göre skorlama yapılmış ve 1, 2, 3, 4-5 risk faktörü varlığında tahmini solunum yetmezliği insidansı sırasıyla % 3, % 13, % 23, % 34 olarak saptanmıştır. Müslimani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise indüksiyon tedavisi sırasında gelişen pulmoner infiltrasyonların varlığında %50 oranında solunum desteği ihtiyacı geliştiğini saptamıştır (6). Bizim yaptığımız çalışmada ise 40 yaşın üzerinde olmak, ECOG performans skorunun kötü olması, levofloksasin profilaksisi almamak, indüksiyon veya reindüksiyon kemoterapisi almak ve epizod sırasında pulmoner infiltrasyon varlığı bağımsız risk faktörü olarak tespit edildi. Solunum yetmezliği için en önemli risk faktörü olarak antibiyotik profilaksisi uygulanmaması bulundu. Bu bulgu daha önce yapılan birçok çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (11-13). Tüm bu bulduğumuz veriler ışığında hangi hastada solunum desteği ihtiyacı gelişeceğini predikte etmek için bir model oluşturuldu. Bu modelde 6 puan sınır olarak kabul edildi. Sensitivite, spesivite, pozitif ve negatif prediktivite değerleri en ideal olan 6 ve üzeri puan alan hastaların solunum yetmezliği için yüksek risk altında olduklarını saptandı. Bu modele göre 6, 7, 8 ve 9 puan alanlarda solunum yetmezliği gelişme ihtimali sırasıyla % 13, % 26, % 46 ve % 66 olarak bulundu. Al ameri ve arkadaşlarının yaptığı skorlamala sisteminden farklı olarak bizim çalışmamızda skorlama risk faktörlerinin sayısına göre değil çok değişkenli analiz sonucunda bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen parametrelerinin regreyon katsayıları oranına göre puanlanarak yapıldı (8).

Yapılan çalışmalarda solunum desteği uygulamasının akut lösemilerde hastalık durumundan bağımsız olarak kötü prognostik bir belirteç olduğu bilinmektedir. Şu ana kadar yapılan tüm çalışmalarda mortalite oranını % 75 – 100 arasında değişen değerlerde tespit edilmiştir (8,14). Bizim çalışmamızda bulduğumuz 60 günlük total sağ kalım oranının

% 5,5 olması da literatür verilerine uygun olarak saptanmıştır. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda NİMV uygulamasının entübasyonu geciktirdiği, ventilatör ilişkili komplikasyonları azalttığı, yoğun bakım ve hastanede kalış süresini kısalttığı ve sonuncu olarak mortalite üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (5,15,16). Depuydt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda NİMV ile İMV uygulamalarının karşılaştırıldığında mortalite üzerine benzer etkileri olduğu saptandı. Bununla birlikte NİMV uygulamasının başarısız olduğu durumlarda mortalite oranı çok daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda bulunmuştur (17). Bunun başlıca nedeni hastalara yeterli solunum desteği uygulanamamasıdır. Yapılan çalışmalarda agresif solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda ilk 24 saat içinde İMV uygulamasının mortalite üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (18). Bizim yaptığımız çalışmada da benzer olarak sadece NIMV uygulanan grupta mortalite en iyi olarak saptanırken NIMV sonrası İMV uygulanan grupta mortalite oranları en kötü olarak bulundu.

Çalışmamızın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi; APACHE, SOFA gibi prognostik skorlara ulaşamadığı için değerlendirmeye alınamaması başlıca kısıtlılıklardır. Bununla birlikte geniş hasta popülasyonu ile gerçekleştirmiş olması ve Türkiye’de bu konuda daha önce yapılmış çalışma olmaması nedeniyle bu çalışma sonuçlarının önemli olduğu düşünülmektedir.

Sonuçta akut lösemi hastalarında solunum desteği ihtiyacının oldukça sık olduğu ve yüksek mortalite ile seyrettiği belirlendi. Yüksek riskli hastaların saptanabilmesinin önemli klinik faydaları olabileceği için geliştirdiğimiz risk skorlamasının uygun çalışmalarda validasyonu çok önemlidir.

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

REFERANSLAR

1. Mrozek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. Journal of clinical oncology : official journal of the American

- Society of Clinical Oncology 2012; 30:4515-4523
2. Goker H, Ozdemir E, Uz B, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia patients: a single center experience. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis* 2013; 49:590-599
 3. Ludwig WD, Rieder H, Bartram CR, et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German multicenter trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* 1998; 92:1898-1909
 4. Serefhanoglu S. Rutin Klinik Pratikte Akut Lösemi: 2003–2008 Yılları Arasında izlenen Akut Lösemi Hastalarının Analizi.: *Heamatology, Hacettepe University*; 2009.
 5. Bird GT, Farquhar-Smith P, Wigmore T, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *British journal of anaesthesia* 2012; 108:452-459
 6. Muslimani A, Chisti MM, Margolis J, et al. Pulmonary Infiltrates in Acute Myeloid Leukemia During Induction Treatment: How Much Do We Know? *American journal of clinical oncology* 2013;
 7. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB, Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Statistics in medicine* 2004; 23:1631-1660
 8. Al Ameri A, Koller C, Kantarjian H, et al. Acute pulmonary failure during remission induction chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2010; 116:93-97
 9. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. Pneumonia in acute leukemia patients during induction therapy: experience in a single institution. *Leukemia & lymphoma* 2003; 44:97-101
 10. Rossini F, Verga M, Pioltelli P, et al. Incidence and outcome of pneumonia in patients with acute leukemia receiving first induction therapy with anthracycline-containing regimens. *Haematologica* 2000; 85:1255-1260
 11. Reuter S, Kern WV, Sigge A, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005; 40:1087-1093
 12. Gafter-Gvili A FA, Paul M, Vidal L, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy (Review). *The Cochrane Library* 2012;
 13. Etgül S. Hematolojik kanserli hastalarda kinolon profilaksisinin morbidite, mortalite ve fekal kinolon dirençli E. coli kolonizasyonuna etkisi, *Hacettepe University*; 2013.
 14. Groeger JS, White P, Jr., Nierman DM, et al. Outcome for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999; 17:991-997
 15. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *The New England journal of medicine* 2001; 344:481-487
 16. Gristina GR, Antonelli M, Conti G, et al. Noninvasive versus invasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey. *Critical care medicine* 2011; 39:2232-2239
 17. Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH, et al. FA. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest* 2004; 126:1299-1306
 18. Price KJ, Cardenas-Turanzas M, Lin H, et al. Prognostic indicators of mortality of mechanically ventilated patients with acute leukemia in a comprehensive cancer center. *Minerva anesthesiologica* 2013; 79:147-155

Protective Effects of Royal Jelly against Cyclophosphamide-Induced Liver Damage

Siklofosfamid Kaynaklı Karaciğer Hasarına Karşı Arı Sütünün Koruyucu Etkisi

Ebru Annaç¹, Ali Tekçe², Ömer Korkmaz², Mehmet Bülbül³, Mustafa Demirci⁴

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji Ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman

²Harran Üniversitesi Veteriner Hekimliği Fakültesi, Doğum Ve Jinekoloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

³Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Ana Bilim Dalı, Adıyaman

⁴Gerger Tarım Ve Orman İlçe Müdürlüğü, Adıyaman

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.01.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 30.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.26817

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, arı sütünün Siklofosfamid (CP) ile indüklenmiş Karaciğer hasarının yol açtığı histopatolojik değişiklikler üzerinde koruyucu etkileri değerlendirildi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada 32 Wistar albino cinsi sıçan rastgele 4 gruba ayrıldı: Kontrol (0.5 cc serum fizyolojik 16 gün boyunca oral yolla verildi), Arı Sütü Grubu (100 mg / kg arı sütü 16 gün boyunca oral yolla verildi), CP grubu (100 mg / kg intraperitoneal (tek doz) CP enjekte edildi), CP+Arı sütü grubu (100 mg / kg intraperitoneal CP enjekte edildi ve ayrıca 16 gün boyunca 100 mg / kg arı sütü oral yolla verildi). Deneysel çalışma tamamlandıktan sonra, her bir hayvandan karaciğer dokuları çıkarıldı ve % 10 formaldehit içerisinde fikse edildi. Ardından karaciğer dokuları histopatolojik olarak incelendi.

BULGULAR: Kontrol ve Arı sütü ile muamele edilen gruplardaki karaciğer dokusunun morfolojik olarak normal bir histolojik yapıya sahip olduğu gözlemlendi. Ancak, CP uygulanan grupta hepatositlerde dejenerasyon, sinüzoidal dilatasyon ve inflamasyon gibi toksik etkiler saptandı. CP ile birlikte Arı sütü uygulanan grupta arı sütünün antioksidan özelliği sayesinde karaciğer dokusunda CP kaynaklı yapısal değişiklikleri onardığı ve toksik etkiye karşı koruduğu tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Arı sütü, CP'nin neden olduğu hepatotoksisiteye karşı koruyucu bir doğal ürün olabilir.

Anahtar Kelimeler: Siklofosfamid, Arı sütü, Karaciğer, Histopatoloji

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the present study to evaluate the protective effects of Royal Jelly on the changes caused by Cyclophosphamide (CP)- induced liver damage.

METHODS: 32 Wistar albino rats were divided randomly into 4 groups: Control (0.5 cc saline was given orally for 16 days), Royal Jelly group (100 mg / kg Royal Jelly was given orally for 16 days) CP group (100 mg / kg intraperitoneal (singledose) CP was injected), CP+Royal Jelly group (100 mg / kg intraperitoneal CP was injected and also 100 mg / kg Royal Jelly was given orally for 16 days). After the experimental study was completed, liver tissues were removed from each animal and fixed in 10% formaldehyde. And then liver tissues were examined histopathologically.

RESULTS: The liver tissue of the Control with the Royal Jelly treated groups had normal histological structures. However, toxic effects were observed such as degeneration of hepatocytes, sinusoidal dilatation and inflammation in the cyclophosphamide applied group. In the CP with Royal Jelly applied groups, Royal Jelly restored the CP-induced structural alterations in the liver tissue by the way of its antioxidant.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Royal Jelly may be a potential preventive natural product against the hepatic toxicity associated with CP therapy.

Keywords: Cyclophosphamide, Royal Jelly, Liver, Histopathology

GİRİŞ

Kanser, canlı hücrelerin anormal proliferasyon ve büyümesi ile oluşan bir hastalıktır. Kanser tedavisi için klinik olarak kullanılan çeşitli yöntemler vardır fakat tedavi sürecinde bu

yöntemlerin olumsuz etkileri ile karşılaşılması kaçınılmazdır (1). Kanser tedavisinde kullanılan yöntemleri kemoterapi, cerrahi, hormon tedavisi ve radyasyon olarak sınıflandırmak mümkündür. Bunlar arasından kemoterapi, kanser tedavisinde kullanılan en

yaygın yöntemdir, bu amaçla hastalara kanserli hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını önlemek için sistemik olarak antikanser ilaçları verilir (2). Siklofosamid (CP) en fazla kullanılan antikanser ilaçlarından biridir. CP, hücresel komponentlerden olan DNA, RNA ve proteinlerin sülfidril, karboksil, amino ve fosfat gruplarıyla kovalent bağlar kurarak hücrede fonksiyonel bozulmalara yol açar (3). CP, malign lenfomalar, nöroblastom, miyelom, lösemi, adenokarsinom, meme kanseri tedavisinde ve kemik iliği nakli öncesi hazırlık tedavisi olarak yaygın kullanılan anti-neoplastik bir ilaçtır (4,5). İlacın immünsüpresif etkisi var olduğu için otoimmün hastalıkların tedavisi için immün baskılayıcı bir ajan olarak da kullanılmaktadır (6). Ayrıca bu ilaç amiloidoz, ağır romatoidartrit ve multipl skleroz gibi rahatsızlıkları da tedavi etmektedir (7,8). Yapılan çalışmalarda ilacın tedavi amaçlı kullanıldığı durumlarda yüksek doza bağlı hematolojik, immünolojik, kardiyak, hepatik ve böbrek toksisiteleri ile alakalı zararlı etkilerinin olduğu bildirilmiştir (9-13).

Besinsel antioksidanlar, doğal ürünlerde bulunan faydalı maddelerdir ve özellikle oksidatif stresin azaltılmasında önemli bir role sahiptir (14). Arı sütü, doğal olarak yüksek antioksidan potansiyeli nedeniyle fonksiyonel gıda olarak kullanılabilir. Arı sütü işçi arıların (*Apis mellifera*) baş bölgelerindeki hipofaringeal ve mandibular bezlerden salınan kraliçe arı ve genç larvaları beslemek amaçlı üretilen bir besindir (15,16). Bu besin % 50 -% 70 su, % 9 -% 18 protein, % 7 -% 18 karbonhidrat, % 3 -% 8 lipid ve % 1,5 mineral tuz, enzim, polifenol, hormon ve vitamin içermektedir (17,18). Arı sütünün biyoaktif bileşeni büyük oranda peptidleri, steroller ve yağ asitlerini içermektedir. Yapısındaki proteinlerin ve peptidlerin, anyon ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin azalmasında etkili olduğu bildirilmiştir (19). Arı sütünün vazodilatif ve hipotansif aktivitelere ilaveten büyüme hızındaki artış, dezenfektan etki, antitümör aktivitesi, antiinflamatuvar, antioksidan, immünmodülatör, antihiperkolestrolemik, hipoglisemik ve yara iyileşme dâhil olmak üzere çeşitli farmakolojik aktiviteler sergilediği bildirilmiştir (20-22). Son yıllarda hasta kişilerin tedavi sürecinde yaşam kalitesinin yüksek tutulmasında daha az yan etkileri olan alternatif doğal ürünlerin kullanımı artış göstermektedir.

Yapılan literatür araştırmalarında da görüldüğü gibi CP'nin tedavi amaçlı kullanımını sonucunda birçok yan etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Fakat arı sütünün kemoterapik bir ajan olan CP uygulanması sonucunda neden olduğu zararlı etkileri azaltıcı ya da bu etkilerden koruyucu bir faktör olduğu ile alakalı bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle sunulan çalışmada arı sütünün CP ile oluşabilecek karaciğer hasarına karşı koruyucu bir etki gösterip göstermeyeceği araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.12.2019 tarihli ve 2019-061 kodlu kararı ile onay alındı. 250-300 gr ağırlığında, 32 adet 24 haftalık dişi *Wistar albino* cinsi sıçan her grupta 8 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Sıçanlar standart şartlarda (sabit ısı ve havalandırılmalı odalarda; 12 saat gün ışığı ve 12 saat karanlık olmak üzere) ve her gün altları temizlenen kafeslerde *ad-libitum* olarak beslendi.

Hayvanlar dört eşit gruba ayrıldı:

Grup 1: Kontrol Grubu (0,5 cc serum fizyolojik oral yolla 16 gün süresince verildi.)

Grup 2: Arı Sütü Grubu (100 mg/kg arı sütü 16 gün boyunca oral yolla verildi.)

Grup 3: CP grubu (100 mg/kg intraperitoneal (Tek doz) CP enjekte edildi. Hayvan 16 gün normal beslendi.)

Grup 4: CP+Arı Sütü grubu (100 mg/kg intraperitoneal CP enjekte edildi ve ayrıca 100 mg/kg'dan her bir sıçana 16 gün boyunca oral yolla arı sütü verildi.)

Toplam 16 gün sonunda ketamine/xylazine anestezisi altında sıçan karaciğer dokuları alındı ve histopatolojik incelemelerde kullanılmak için %10 luk formaldehit ile fikse edildi. Tespit edilen dokular daha sonra rutin histolojik doku takibi işlemlerinden geçirildi. Son olarak takibi tamamlanan dokulardan kesit almak için parafin bloklar hazırlandı. Parafin bloklardan histopatolojik inceleme yapılabilmesi için 5 µm kalınlıkta ince kesitler alındı. Hazırlanan kesitler deparafinize edilerek Hematoksilin - Eozin (H&E) , Masson üçlü boyama ve Toluidin mavi boyama yöntemi ile boyandı.

Boyanan kesitler Carl Zeiss marka Axiocam ERc5 model dijital kamera ataçmanlı mikroskop ile incelenerek histopatolojik yönden değerlendirildi.

SONUÇLAR

Kontrol ve arı sütü uygulanan gruplara ait dokuların H&E ile boyanmış kesitleri incelendiğinde, karaciğer lobülünün ortasında v.centralis, v.centralisten periferde doğru uzanan hepatosit kordonları ve bu kordonların arasında yer alan sinüzoidlerin normal yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 1. 1a ve Şekil 2. 2a). Ayrıca poligonal şekilli karaciğer hücrelerinin varlığı izlendi. Hepatosit sitoplazmalarının hücrelerin aktivite durumlarına göre farklı yoğunlukta asidofilik boyanma özelliği gösterdiği saptandı. Bu hücrelerin çekirdeklerinin merkezi yerleşimli, büyük, yuvarlak ve ökromatik olduğu, bazı hepatositlerin iki çekirdekli olduğu ve normal yapıda oldukları tespit edildi (Şekil 1. 1b ve Şekil 2. 2b). Bağ doku yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla Masson üçlü boyama yöntemi ile boyanmış kontrol ve arı sütü uygulanan gruplara ait sıçan karaciğer dokularında, v. centralis çevresinde ve periportal alanda yoğun olmayan bağ dokusu izlendi (Şekil 1. 1c ve Şekil 2. 2c). Toluidin mavisi ile boyanmış kesitlerde bu gruplara ait damar çevresi bağ dokuda yer alan mast hücrelerinin yoğunluğu normaldi (Şekil 1. 1d ve Şekil 2. 2d).

CP uygulanmış gruba ait sıçan karaciğer dokularının H&E ile boyanmış kesitleri incelendiğinde, v. centralis çevresinde hepatositlerin oluşturduğu hepatosit kordonlarının düzenlenişinde bozulma olduğu, lobül yapısının ve sınırlarının net olarak ayırt edilemediği karaciğer yapısı gözlemlendi (Şekil 3. 3a). Aynı gruba ait hepatositlerin hücre bütünlüğündeki bozulmalar nedeniyle hücreler arasındaki bağlantıların bozulması sitoplazmik sınırlarının net olarak ayırt edilemediği, poligonal şekillerinin kaybolduğu, hücreler arasında boyut farklılıklarının ve dejeneratif değişikliklerin olduğu dikkati çekti. Bu hücrelerin bazı alanlarda koyu piknotik çekirdekli bir hal aldığı izlendi (Şekil 3. 3b). Masson üçlü boyama ile yapılan değerlendirmede CP grubuna ait sıçan karaciğer dokularında, v. centralis çevresinde ve periportal alanda kontrol ve arı sütü grubunun aksine yoğun bağ dokusu izlendi. Ayrıca bu

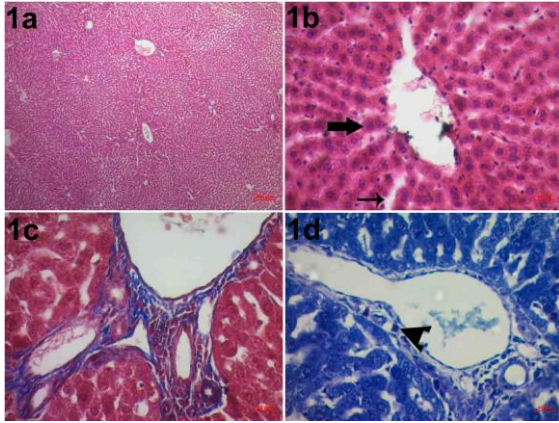
sinüzoidal bölgelerde dilatasyon bulgusuna rastlandı (Şekil 3. 3c). Toluidin mavisi ile boyanmış kesitlerde yapılan incelemede damar çevresi bağ dokuda yer alan mast hücrelerinin yoğunluğunun Kontrol ve arı sütü uygulanan gruplara göre belirgin derecede arttığı izlendi (Şekil 3. 3d).

CP+Arı Sütü uygulanmış gruba ait sıçan karaciğer dokularının H&E ile boyanmış kesitleri incelendiğinde, Kontrol ve Arı Sütü uygulanan gruplara benzer şekilde hepatositlerin v. centralis etrafında düzenli bir yapılanma gösterdiği izlendi (Şekil 4. 4a). Hepatositlerin normal yapıda olduğu, asidofilik yapılarını koruduğu dikkati çekti. Yer yer dejenerasyona uğramış hepatositlerin varlığının halen devam ettiği ancak yoğunluğunun azaldığı izlendi (Şekil 4. 4b). Masson üçlü boyama ile yapılan değerlendirmede v. centralis çevresinde ve periportal alanda bağ doku yoğunluğunun CP uygulanmış gruba oranla azaldığı, kontrol ve arı sütü uygulanan gruplardakiyle benzer bir görüntü olduğu izlendi (Şekil 4. 4c). Toluidin mavisi ile boyanmış kesit incelemede damar çevresi bağ dokuda yer alan mast hücre yoğunluğunun CP uygulanan gruba göre azaldığı saptandı (Şekil 4. 4d).

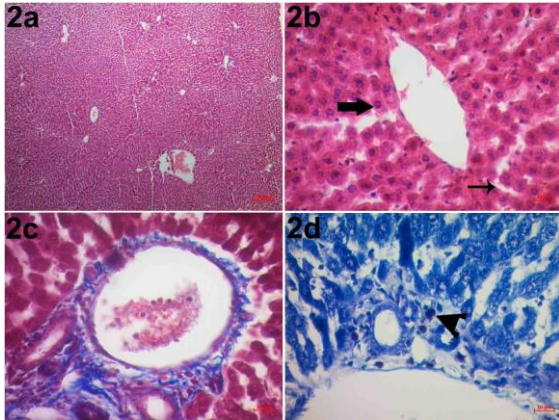
Ayrıca hepatik hasarın belirlenmesinde yarı kantitatif histopatolojik skorlama yöntemi kullanıldı (23). 1/25 örnekleme ile alınan kesitler üzerinde rastgele seçilen 10 bölge üzerinde incelemeler yapıldı. İncelemede görülen hasarlanma oranları için skorlamada 0,1,2 ve 3 şeklinde puanlamalar yapıldı (0: Hasar yok, 1: Az derecede hasar, 2: Orta derecede hasar, 3: Ciddi derecede hasar). Bu sonuçlar tablo da gösterildi.

Tablo. Yarı kantitatif değerlendirme sonucu elde edilen hepatik hasar skorlamasına ait veriler

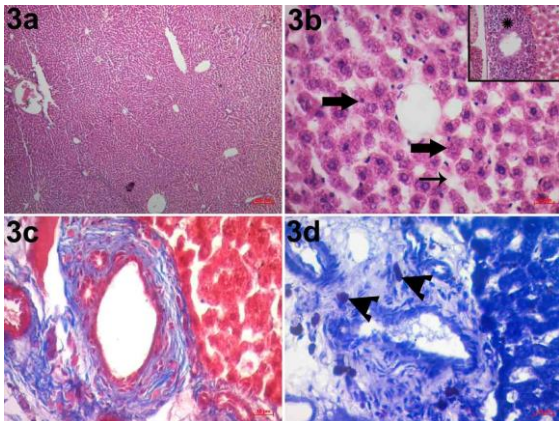
Histopatolojik Değişiklikler	Kontrol Grubu	Arı Sütü Grubu	CP Grubu	CP + Arı Sütü Grubu
Hüresel Dejenerasyon	0	0	3	1
Fibrozis	0	0	2	1
Sinüzoidal Dilatasyon	0	0	2	1
Lobüler Dejenerasyon	0	0	2	1
Mast Hücre Yoğunluğu	0	0	3	1
İnflamasyon	0	0	0	0
Hemoraji	0	0	0	0



Şekil 1. 1a-1d Kontrol grubuna ait görüntüler (sırasıyla x4 ve x40'lık objektif büyütme görüntüleri), **kalın ok**, sağlıklı hepatosit; **ince ok**, sinüzoid; **ok başı**, mast hücresi (Hematoksilen&Eozin, Masson Üçlü ve Toluidin Mavisli Boyamaları).

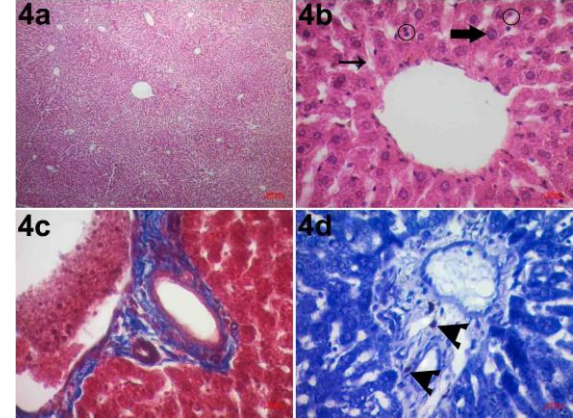


Şekil 2. 2a-2d Arı sütü uygulanan gruba ait görüntüler (sırasıyla x4 ve x40'lık objektif büyütme görüntüleri), **kalın ok**, sağlıklı hepatosit; **ince ok**, sinüzoid; **ok başı**, mast hücresi (Hematoksilen&Eozin, Masson Üçlü ve Toluidin Mavisli Boyamaları).



Şekil 3. 3a-3d Siklofosfamiduygulanan gruba ait görüntüler (sırasıyla x4 ve x40'lık objektif

büyütme görüntüleri), **kalın ok**, dejenere olmuş hepatosit; **ince ok**, sinüzoidal dilatasyon; **ok başı**, mast hücresi (Hematoksilen&Eozin, Masson Üçlü ve Toluidin Mavisli Boyamaları).



Şekil 4. 4a-4d Siklofosfamidile arı sütü uygulanan gruba ait görüntüler (sırasıyla x4 ve x40'lık objektif büyütme görüntüleri), **kalın ok**, sağlıklı hepatosit; **ince ok**, sinüzoid; **daire**, dejenere olmuş hepatosit; **ok başı**, mast hücresi (Hematoksilen&Eozin, Masson Üçlü ve Toluidin Mavisli Boyamaları).

TARTIŞMA

Kemoterapi, yıllardır kullanılan ve hala kanser için en yaygın tedavi yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kemoterapi ilaçlarının kullanımı esnasında en çok etkilenen normal hücreler arasında saç, kan, sindirim sistemi hücreleri ve genital sistem hücreleridir (24,25). Bu tür ilaçların zararlı yan etkilerinin azaltılmasını sağlamak amacıyla aynı anda kullanılacak koruyucu ajanların etkilerini bulmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (26). İlaç uygulaması sonucunda serbest radikallerin oluşmasıyla birlikte hücrede apoptozla sonuçlanan dejeneratif etkiler ortaya çıkmaktadır. Antioksidan etkili koruyucu ajanlar ise oluşan bu oksidatif stresi ortadan kaldırmayı sağlamaktadır. Bu nedenle destek amaçlı kullanılacak ajan tedavi sürecinde çok önemlidir (27). CP kanser ve otoimmün hastalıkların tedavisinde en çok tercih edilen kemoterapötik bir ajandır. Yapılan çalışmalarda CP kullanımının böbrek, karaciğer, testis, mesane ve beyin gibi birden fazla dokuda toksik etkilerinin olduğuna yönelik bulgulara rastlanmıştır (28-30). Sunulan çalışmada da CP uygulaması sonucu karaciğer dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesinde

toksik etkiyi ortaya koyan birçok bulguya rastlanmıştır. Düzensiz hepatosit kordonları, poligonal şekilleri bozulan hepatositler ile koyu piknotik çekirdekli dejenere olan hücrelerin sayısındaki artış CP uygulanan grupta belirgin olarak toksik etkinin varlığını göstermektedir. V. centralis çevresinde ve periportal alanda bağ doku yoğunluğunun ve mast hücre sayısının artması ile sinüzoidal bölgelerde dilatasyon bulguları da bu olumsuz etkiyi desteklemektedir. İlacın kullanımı sonucu ortaya çıkan bu toksik etkiler, CP kullanımını sınırlandırılmasına ve hastaların bu tedavi edici etkisinden mahrum kalmasına sebep olan dezavantajlardan bir tanesidir (31).

Anti-kanser aktivite, antioksidan mekanizmalarla güçlü bir şekilde ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda arı sütünün insan sağlığı üzerinde (özellikle üreme sağlığı, nörolojik hastalıklar, yara iyileşmesi, yaşlanma ve kanser) olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (32). Birçok bilimsel çalışmada arı sütünün insan sağlığı üzerinde antioksidan, nörotrofik, hipokolesterolemik, doku koruyucu, kan basıncı düzenleyici, antimikrobiyal, antienflamatuar, immünomodülatör ve antitümör etkileri gözlenmiştir. Bu etkiler çoğunlukla yapısında bulunan jelleinler, royalisin, majör arı sütü proteinleri (MRJP'ler) ve 10-hidroksi-2-dekenoik asit (10-HDA) gibi biyoaktif maddelerle alakalıdır. İnsan fizyolojisi üzerinde bu maddelerin güçlü farmasötik etkileri vardır (33-36). Arı sütü birincil olarak anti-tümoral etkiler açısından araştırılmıştır. Shirzad ve ark. (37) arı sütünün antitümör etkisine vurgu yapmışlar ve arı sütünün fibrosarkom hücrelerinin kontrolünde ve gerilemesinde önemli rolü olduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçları arı sütünün immünomodülatör etkisi sonucunda elde ettiklerini bildirmişlerdir. Daha iyi sonuç alınabilmesi için arı sütünün tümör oluşumundan önce kullanılmasını önermişlerdir. Bu çalışmalara ek olarak, İzuta ve ark. (38) özellikle bu etkilerle ilgili doğrudan mekanizmalar belirtmişlerdir. Arı sütünün hücre çoğalmasını ve hücre göçünü inhibe ettiğini ve ayrıca vasküler endotel büyüme faktörünü inhibe ederek tümör vaskülarizasyonunu bozduğunu gözlemlemişlerdir. Sunulan çalışmada da CP ile birlikte arı sütü uygulanan grupta, karaciğer dokusunun histopatolojik değerlendirilmesinde, CP uygulaması sonucu ortaya çıkan toksisiteye

karşı arı sütünün koruyucu etkisinin olduğunu gösteren bulgulara rastlanılmıştır. Hepatosit kordonlarının düzenli şeklini koruduğu, histolojik yapının Kontrol ve arı sütü uygulanan gruplara benzer şekilde olduğu gözlenmiştir. Normal yapıdaki hepatositlerin yoğunluğunun CP grubundakine göre fazla olduğu dikkat çekmiştir. CP ile birlikte arı sütü uygulanan gruptaki V. centralis çevresinde ve periportal alanda bağ doku yoğunluğu ve mast hücrelerinin sayısındaki azalma bu koruyucu etkiyi desteklemektedir. Rafat ve ark. (39) tarafından yapılan bir çalışmada radyasyon uygulamasına bağlı apoptozun arı sütü ile belirgin şekilde önlenileceği belirtilmiştir. Deneysel oksidatif hasar sırasında arı sütü verilen farelerin karaciğerleri ve böbrekleri üzerinde güçlü histolojik antioksidan aktivite olduğu bildirilmiştir (40). Silici ve ark. (20) tarafından yapılan benzer bir çalışmada arı sütünün testis, prostat ve epididimal dokulardaki histopatolojik hasarlar üzerinde belirgin derecede iyileştirici etkisi olduğu belirtilmiştir. Ayrıca arı sütünün CP kaynaklı prostat hasarını önemli ölçüde azalttığı, biyokimyasal verileri düzenlediği gözlemlenmiştir (41). Bahsedilen ilgili bilimsel çalışmalar değerlendirildiğinde, benzer sonuçlar sunulan çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

Çalışmamızın ilk limitasyonu mevcut bütçe yetersizliğine bağlı olarak moleküler ve biyokimyasal parametreler yönünden değerlendirme yapılamamasıdır. Bu parametrelerin çalışılması çalışmanın güvenilirliğini artırması yönünden önem arz etmektedir. Çalışmamızın bir diğer limitasyonu hayvan grupları açısından örneklem genişliğinin yetersizliğidir. Daha fazla ilave örneklerle çalışmanın etkinliğinin artırılacağı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak sunulan çalışmada, CP'ye maruz kalan deneklerde güçlü bir antioksidan olan arı sütü aracılığıyla karaciğer hasarının azaltıldığı gözlenmiştir. Ancak, oluşan hasarın tamamen ortadan kalktığını analiz etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Dokuda teratojen analizlerinin yapılması, CP'ye bağlı hasarın boyutlarının ve arı sütünün tedavi etkinliğinin daha iyi analiz edilmesini sağlayacaktır. Literatürde belirtilen deneysel çalışmaların ve sunulan çalışmanın bulguları dikkate alındığında, arı sütü, terapötik veya bir kombinasyon terapisinin ilgili maddesi olarak

faydalı olabilecek birçok etki sağlamaktadır. Şu anda doğal ürün olan arı sütünün güvenli ve etkili bir besleyici madde olduğu görülmektedir.

Conflict of interest:None

References

1. Zhao G, Rodriguez BL. Molecular targeting of liposomal nanoparticlesto tumor microenvironment. *Int Jour of Nanomed.* 2013;8:61–71.
2. Jabir NR, Tabrez S, Ashraf GM, Shakil S, Damanhour GA, Kamal MA. Nanotechnology-based approaches in anticancer research. *Int Jour of Nanomed.* 2012;7:4391–408.
3. Poblador MS, Rojas C, Raya A, Quiralte J, Casares JA, Lancho-Alonso JL. The effects of cyclophosphamide on the prolactin cells of the normal rat. *Histol Histopath.* 1989;4:27-30.
4. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, Raimondi R, Fossier V. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone MarrowTransplant.* 2005;35:323–34.
5. Matz EL, Hsieh MH. Review of Advances in Uroprotective Agents for Cyclophosphamide- and Ifosfamide-induced Hemorrhagic Cystitis. *Urology.* 2017;100:10-6.
6. Perini P, Calabrese M, Rinaldi L, Gallo P. Cyclophosphamide-based combination therapies for autoimmunity. *Neurological Science.* 2008;29:233-4.
7. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Mimori T, Utsumik K, Inada S. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: Improvement with cyclophosphamide therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:355-8.
8. Sharda SV, Gulati S, Tripathi G, et al. Do glutathione-S-transferase polymorphisms influence response to intravenous cyclophosphamide therapy in idiopathic nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol.* 2008;23: 2001–6.
9. Viswanatha-Swamy AH, Patel UM, Koti BC, Gadad PC, Patel NL, Thippeswamy, AH. Cardioprotective effect of *Saraca indica* against cyclophosphamide induced cardiotoxicity in rats: A biochemical, electrocardiographic and histopathological study. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(1):44–8.
10. Conklin DJ, Haberzettl P, Jagatheesan G, et al. Glutathione S-transferase P protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;285(2):136–48.
11. Amien AI, Fahmy SR, Abd-Elgleel FM, Elaskalany SM. Renoprotective effect of *Mangifera indica* polysaccharides and silymarin against cyclophosphamide toxicity in rats. *J Basic Appl Zool.* 2015;72:154–62.
12. Khorwal G, Chauhan R andNagar M. Effect of cyclophosphamide on liver in albino rats: A comparative dose dependent histomorphological study. *International Journal of Biomedical and Advance Research.* 2017;8(03):102-7.
13. Abdelaziz TE, Borai EBN, Kamal KH, Hanem EG. Contribution of garlic for improving the cytoprotective effect of mesna against cyclophosphamide toxicity in rats. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences.* 2019;07(03):008–20.
14. Elzoghby RR, Ahlam FH, Abdel-Fatah A, et al. Protective Role of Vitamin C and Green Tea Extract on Malathion-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats. *Am J Pharmacol Toxicol.* 2014;9:177-88.
15. Pavel CI, Mărghițaș LA, Bobiș O, et al. Biological activities of royal jelly- review. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies.* 2011;44(2):108-18.
16. Malkoç M, Altay DU, Alver A, et al. The effects of royal jelly on the oxidant-antioxidant system in rats with N-methyl-N-nitrosourea-induced breast cancer. *Turk J Biochem.* 2018;43(2):176-83.
17. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci.* 2008;73(9):117-24.
18. Uçar M. Arı Sütünün Büyüme, Yaşlanma ve Üreme Sağlığına Etkisi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2018;7(1):193-202.
19. Nagai T, Inoue R, Suzuki N, Nagashima T. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly. *J med food.* 2006;9(3): 363-67.
20. Silici S, Ekmekcioglu O, Eraslan G, Demirtas A. Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology.* 2009;74(3):545-51.
21. Ramadan MF, Al-Ghamdi A. “Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review”. *J Funct Foods.* 2012;4:39-52.
22. Fratini F, Cilia G, Mancini S, Felicioli A. “Royal Jelly: An ancient remedy with remarkable antibacterial properties”. *Microbiol Res.* 2016;192:130-41.
23. Tovar MC, Sanchez-Valverde MA, Agut A, Laredo FG, Murciano J. Comparative study of air coagulation, fibrin sealant, and suture in experimental liver injury. *Eur J Surg.* 1998; 164(1): 57-63.
24. Byrne J. Long-term genetic and reproductive effects of ionizing radiation and chemotherapeutic agents on cancer patients and their offspring. *Teratology,* 1999;59:210-5.
25. Meiorow D, Lewis H, Nugent D, Epstein M. Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Hum Reprod.* 1999;14:1903-7.
26. Rajendran L, Knolker HJ, Simons K. Subcellular targeting strategies for drug design

- and delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:29-42.
27. Prasad KN, Cole WC, Kumar B, Prasad KC. Pros and cons of antioxidant use during radiation therapy. *Cancer Treat Rev.* 2002;28:79-91.
 28. Oboh G, Akomolafe TL, Adetuyi AO. Inhibition of cyclophosphamide-induced oxidative stress in brain by dietary inclusion of red dye extracts from sorghum (*Sorghumbicolor*) stem. *J med food.* 2010;13(5):1075-80.
 29. Banerjee B, Nandi P, Chakraborty S, Raha S, Sen PC, Jana K. Resveratrol ameliorates benzo(a)pyrene-induced testicular dysfunction and apoptosis: Involvement of p38 MAPK/ATF2/iNOS signaling. *J Nutr Biochem.* 2016;34:17-29.
 30. El-Sheikh AA, Morsy MA, Okasha AM. Inhibition of NF- κ B/TNF- α pathway may be involved in the protective effect of resveratrol against cyclophosphamide-induced multi-organ toxicity. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 2017;39(4):180-7.
 31. Selvakumar E, Prahalathan C, Varalakshmi P. Modification of cyclophosphamide-induced clastogenesis and apoptosis in rats by α -lipoic acid. *Mutat Res-Genet Toxicol Environ.* 2006;606:85-91.
 32. Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. *Oxid Med Cell Longev* 2017;(doi: 10.1155/2017/1259510).
 33. Pavel CI, Mărghitaş LA, Bobiş O, et al. Biological activities of royal jelly-review. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies* 2011;44:108-18.
 34. Cornara L, Biagi M, Xiao J, Burlando B. Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Front Pharmacol.* 2017;(doi: 10.3389/fphar.2017.00412).
 35. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, Pérez-Álvarez JA. Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci.* 2008;73:117-24.
 36. Sığ AK, Öz-Sığ Ö, Güney M. Royal jelly: a natural therapeutic? *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2019;11(3):333-41.
 37. Shirzad M, Kordyazdi R, Shahinfard N, Nikokar M. Does Royal jelly affect tumor cells? *J Herbmed Pharmacol.* 2013;2:45-8.
 38. Izuta H, Chikaraishi Y, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. 10-Hydroxy-2-decenoic acid, a major fatty acid from royal jelly, inhibits VEGF-induced angiogenesis in human umbilical vein endothelial cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009;6(4):489-94.
 39. Rafat N, Monfared AS, Shahidi M, Pourfallah TA. The modulating effect of royal jelly consumption against radiation-induced apoptosis in human peripheral blood leukocytes. *J Med Phys.* 2016;41: 52-7.
 40. El-Nekeety AA, El-Kholy W, Abbas NF, Ebaid A, Amra HA, Abdel-Wahhab MA. Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicol.* 2007;50:256-69.
 41. Abdel-Hafez SMN, Rifaai RA, Abdelzaher WY. Possible protective effect of royal jelly against cyclophosphamide induced prostatic damage in male albino rats; a biochemical, histological and immunohistochemical study. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:15-23.

Azacitidine-Etoposide-Cytosine Arabinoside Combination Therapy In Older Acute Myeloid Leukemias

Yaşlı Akut Myeloid Lösemi Hastalarında Azasitidin-Etoposid-Sitozin Arabinozid Kombinasyon Terapisi

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

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20.11.2019 Dergiye Kabul Tarihi: 11.08.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.27576

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akut myeloid lösemi(AML) yaşlı popülasyonda sıklığı artan hematolojik malignitedir. Düşkün ve yaşlı hastalarda düşük yoğunluktaki tedaviler ve destek tedavisi uygun seçenekler olarak öngörülmektedir. On yıllarda hipometile edici ajanların kullanımı ile tedavi alanında olumlu gelişmeler yaşanmıştır. Çalışmamızın amacı merkezimizde ileri yaş AML hastalarımızda tedavi protokolü olarak uyguladığımız etoposid ve sitozin arabinozid(AraC) ile güçlendirilmiş azasitidin(AZA) kombinasyon rejiminin etkinliğini araştırmaktır. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Takip ettiğimiz ileri yaşta ve performans durumu nedeni ile yoğun tedaviler için uygun olmayan yeni tanı AML hastaları retrospektif olarak incelenmiştir. Yaş, performans durumu, komorbidite açısından benzer iki grup oluşturulmuş, bir grup (n: 32) AZA-etoposid-AraC kombinasyonu ile tedavi edilirken, diğer grup (n: 32) düşük doz sitozin arabinozid ve/veya hidroksiüre ile tedavi edilmiştir. Gruplar kendi aralarında hematolojik parametreler, takip süresi, yanıt durumu ve sağ kalım açısından karşılaştırılmıştır. **BULGULAR:** Azasitidin kombinasyonu ile tedavi edilen sekiz hastada tam yanıt veya enaz parsiyel yanıt elde edilmiştir (p: 0.011). 30 günlük mortalite düşük yoğunluklu tedavi kolunda anlamlı olarak yüksek saptanırken, toplam sağ kalım açısından her iki grupta farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p: 0.005 and p: 0.092) **TARTIŞMA ve SONUÇ:** Yoğun tedavileri alamayan, ileri yaş ve düşkün hastalar tedavi edilme açısından cesaretlendirilmelidir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, hipometile edici ilaçlarla pahalı ve ulaşılması zor moleküllerin kombinasyonlarının yanısıra ucuz ve erişimi kolay moleküllerin kombinasyonlarına ihtiyaç vardır. Yanıt avantajı sağlayan azasitidin-etoposid-sitozin arabinozid kombinasyon tedavisini seçili hastalarda uygulanmasını öneriyoruz.

Anahtar Kelimeler: Azasitidin, Etoposid, Sitozin Arabinozid, Akut Myeloid Lösemi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological malignancy that affects the older population. Low intensive therapies and the best supportive care are considered better options for frail and older patients. In last decades treatment approaches have been hopefull with the hypomethylating agents for this population. The aim of this study is to investigate the efficacy of combination therapy including azacytidine (AZA), etoposide and cytosine arabinoside(Ara-C), which is used as standard care for unfit and older AML cases in our hematology department.

METHODS: Retrospectively, we analyzed our newly-diagnosed older AML patients who were ineligible for intensive regimens due to unfit performance status. Groups with similar age, ECOG performance status and comorbidity were compared in terms of hematological parameters, follow-up, response status and survival. While 32 patients were treated with a combined hypomethylating agent protocol, other patients (n: 32) received low intense therapy including low dose Ara-C and/or daily hydroxyurea (HU).

RESULTS: Eight patients who treated with combined protocol achieved complet remission and parsial remission least. (p: 0.011) While 30 day-mortality was found significantly higher in patients treated with the low intense therapy than AZA combined protocol, overall survival was found similar (resp. p: 0.005 and p: 0.092).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Treatment should be encouraged for older AML patients who are not eligible for intensive therapy due to comorbidities and poor performance. While combinations of HMA with new investigational therapies are promising strategies, there is a need for the investigation of new combinations of HMA with easily accessible agents for developing countries where expensive new agents are not available. With the survival and response advantage, AZA-etoposide-AraC combination therapy can be a treatment option for selected patients.

Keywords: Azacitidine, Etoposide, Cytosine Arabinoside, Acute Myeloid Leukemias

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological malignancy which affects the old population with a median age at diagnosis of 70 years (1). Previous studies have shown that approximately 10% of the old AML population are alive at 5 years from diagnosis. There are prognostic and therapeutic challenges to dealing with these patients due to multiple comorbidities, age-related system dysfunctions, low performance status and intolerance of chemotherapy. In daily practice, the decision for treatment is made by clinicians considering the age, co-morbidities and performance status of the patient. With the usage of hypomethylating agents (HMA), survival rates and quality of life have improved in AML cases ineligible for intense therapy. Combinations of HMA with new therapeutics are promising strategies currently (2-10).

While intensive chemotherapies are recommended for fit old patients who are able to tolerate the treatment, low intensive therapies and supportive care are considered better options for frail and vulnerable patients. More than half of older AML patients receive no therapy in 3 months after diagnosis (11,12). Furthermore, patients who received intensive chemotherapy have been reported to have a high 30-day mortality rate (13). With the encouraging outcomes of previous reports, the aim of this study was to investigate the efficacy of a combination including azacytidine (AZA), etoposide and cytosine arabinoside (Ara-C), which is used as standard care for unfit or old AML in our Hematology Department. The outcomes of this combination therapy were compared with those of low-intense therapy in older AML patients who did not accept to receive the systemic treatment.

MATERIAL AND METHODS

Patients and Treatment modalities

A retrospective analysis was made of newly-diagnosed, treatment-naïve AML patients who were treated in our Hematology Department between 2010 and 2018. Patients were included in two groups according to treatment modalities. In first group, patients were treated with a combined hypomethylating agent (CHA)

protocol which included AZA 75 mg/m² subcutaneous (sc) injection for 7 days, etoposide 50 mg/m²/ 2 hours intravenous infusion (iv) for 3 days and cytosine arabinoside (Ara-C) 40 mg/m² (sc) /3 days in every 28 days (Table 1.). The patients in the other group received low intense therapy (LIT) including low dose cytosine arabinoside (LDAC) 40 mg/day by sc injection for 10 consecutive days every 4 weeks and/or daily hydroxyurea (HU). The patients were evaluated according to age, comorbidities and ECOG functional status by the physician during the treatment decision. The similar two groups were formed in terms of age, comorbidity and performance.

Response assessment

Bone marrow biopsy was taken from the patients treated with the CHA protocol to assess the response to treatment after four courses. The response was determined for the two groups according to the criteria of the International Working Group (IWG) in AML. Duration of treatment, overall survival (OS), ORR, and the number of treatment-associated febrile neutropenic attacks were compared between the groups.

Ethical approval

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 our department, the patient records confirmed that all the study patients gave informed consent at the time of hospitalization and before the administration of chemotherapy and other relevant diagnostic/therapeutic standards of care. Approval for the study was granted by the Ethics Committee of Ankara Yıldırım Beyazıt Dışkapı Research and Training Hospital.

Statistical analysis

Statistical analysis was made using SPSS version 24.0 software (Chicago, IL, USA). In the comparison of independent variables with homogeneous distribution, the Independent Samples t-test was used for parametric variables

and data were expressed as mean \pm standard deviation. Differences between the groups in respect of non-parametric continuous variables were investigated with the Mann–Whitney U-test. Data were expressed as median (min-max) values. Estimated probabilities of survival were calculated using the Kaplan-Meier method, and the log-rank test was applied to evaluate differences between survival distributions. All statistical tests were two-sided, and a p-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Totally 64 newly-diagnosed, treatment-naïve AML patients (33 females, 31 males) were analyzed retrospectively. Thirty-two patients (n:32) were treated with CHA protocol, thirty-two patients (n:32) treated with LIT. Thirteen patients in LIT group (40%) received LDAC alone, 12 patients (38%) with HU + LDAC combination and 7 patients (22%) with HU. The mean age of patients was similar between the two groups (resp. CHA group and LIT group $76 \pm 3,92$ years versus $76 \pm 4,70$ p:0.977). ECOG PS was defined ≥ 2 for all patients in two groups. Initial median blast count was found to be similar in both groups (CHA 50% vs LIT 60%, p: 0.678). No statistically significant difference was found between the groups in respect of the hemoglobin, platelet, white blood cell count (p>0.05). Cytogenetic and molecular prognostic factors were evaluated in 24 patients (75%) (12 patients from each group). A normal cytogenetic risk profile was detected in 14 patients (CHA:9 vs LIT:5 patients) and a poor cytogenetic risk profile (complex karyotype) was noticed in 2 patients in the LIT group. The patient characteristics and laboratory results were summarized in Table 2.

The median duration of treatment was 3 months in the LIT-treated group. Mortality was seen in 5 patients (15.6%) within 30 days of treatment due to severe disease. In the CHA group, the median duration of treatment was 4 months. The salvage therapy was not used for any patient who relapsed /refractory to CHA treatment. Mortality within 30 days of treatment was not seen in CHA protocol treated patients.

Overall survival of all patients was found statically similar between two groups (median OS: 8 months vs. 4 months; p = 0.092) Bone marrow examination after 4 courses could be evaluated in 20 patients of the CHA group

and response was achieved in 8 patients (25%). Bone marrow biopsy was not performed to assess the response of the LIT-treated patients. All continued to receive the same therapy until death from diagnosis. Response to treatment was assessed according to persisting peripheral blasts counts. None of the LIT-treated patients were achieved response. Duration of therapy and response to treatment are summarized in Table 3.

Febrile neutropenic attack episodes were observed in CHA-treated patients more frequently. (CHA n:27, 84% vs LIT n:17, 53%). (median attack number of febrile neutropenia CHA: 2 versus LIT:1, p: 0.001) (Table 3). Granulocyte stimulating agents were not administered to patients during neutropenic episode. Appropriate supportive care with transfusion was applied as necessary in both groups.

Table 1: Protocol of combination therapy

	Da y1	Da y2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Azacitidine 75mg/m ²	+	+	+	+	+	+	+
Etoposide 50 mg/m ²	+	+	+				
(Ara-C) 40 mg/m ²	+	+	+				

Azacitidine 75 mg/m² subcutaneous (sc) injection for 7 days, etoposide 50 mg/m² intravenous infusion (iv) for 3 days and cytosine arabinoside (Ara-C) 40 mg/m² (sc) for 3 days in every 28 days.

Table 2: Characteristics of patients

	CHA		LIT		p
	n	%	n	%	
LDAC			13	40	
HU			7	22	
HU + LDAC			12	38	
Male	18	(56)	15	(47)	
Female	14	(44)	17	(53)	
Mean Age \pm SD, years	76 \pm 4,7		76 \pm 3,9		0.977
Median Wbcx10 ³ (IQR)	4.1 (1.8-28.0)		9(3.2-46.5)		0.055
Median Hb g/dl (IQR)	9 (8.1-10.2)		8.4 (6.9-9.3)		0.063
Median Pltx10 ³ (IQR)	60 (35-125)		48 (29-71)		0.101
Median blast Count%(IQR)	50 (40-70)		60 (40-90)		0.678

CHA: Combine Hypomethylating gent **LIT:** Low Intensive Therapy, **LDAC:** low dose cytosine arabinoside **HU:** hydroxyurea, **Wbc:**White blood counts, **Hb:**Hemoglobin, **Plt:** Platelets

Table3: Evaluation of treatment response

	CHA	LIT	p
30-day mortality	0	5	0.005
#Median Febrile neutropenia (IQR)	2(1-2)	1(0-1)	0.001
Treatment time, month (IQR)	4(2.5-5.5)	3(1.5-4)	>0.05
OS, month (IQR)	8(6.16-983)	4(2.30-5.39)	0.092
ORR(%)	8(%25)	0	0.011

DISCUSSION

The treatment of older patients with AML is limited and unsatisfactory. Although there have been developments in treatment in recent years, there is no standard approach for this population. The decision for treatment is made by clinicians based on the chronological age, performance status, and co-morbidity of the patients. The treatment goals for these patients who are not eligible for ASCT are to extend survival and improve quality of life by transfusion independence. Azacitidine, which is a DNA methyltransferase inhibitor, recommended for patients with high-risk MDS and AML patients (15-19). The aim of this combination protocol is synergize and increase the effect of AZA with etoposide and Ara-C which are antileukemic agents .

We thought that the use of this protocol would be effective for AML patients who are not suitable for intensive treatment. CHA-treated patients were observed to have longer OS than the LIT-treated patients.

Radujkovic et al first compared the efficacy of AZA and LDAC treatments in 65 AML patients with high bone marrow blast counts ($\geq 30\%$). Response and hematological improvement rates were reported to be low and similar in both treatment groups (p:0.39) with estimated 1-year survival rates of 15% and 13% in the AZA and LDAC groups, respectively (19).

In a large cohort, Dombret et al compared ORR and OS rates of AZA therapy alone and conventional care regimens (LDAC, supportive care only, standard induction chemotherapy). AZA therapy was reported to be more advantageous with an increased median OS (10.4 versus 6.5 months). ORR were not superior with azacitidine (27.8% vs 25.1%, p:0.5384) (18). The results of that study confirmed the clinical observation that AZA can have meaningful clinical activity (e.g., transfusion independency) and improve survival, even if CR is not achieved.

Tombak et al investigated the efficacy and safety of AZA in Turkish AML patients with $>30\%$ BM blasts. In that study, 39.4% of all the patients had received first-line therapy including intensive chemotherapy, hydroxyurea or low-dose cytarabine prior AZA. ORR of patients who were unresponsive to AZA therapy was 18.3% and 53.8 % with median OS of 12 months. Febrile neutropenia was documented in 60.8% of the patients (20).

In a recent study by Onec et al. with fewer patients, it was suggested that combinations of AZA with etoposide and ARA-C significantly increase response rates and prolong survival (21).

The current study combination of HMA therapy was observed to have survival advantage when compared with LIT therapy. When compared with previous studies, the results of the current study show that CR rates were improved with combination rather than AZA therapy alone.

In the current study, CHA treated patients experienced febrile neutropenic attacks more frequently (p:0.001). Febrile neutropenia and infections may affect the overall survival rates. Increased febrile neutropenia episodes and prolonged hospitalization time seem the disadvantages of the therapy. Patients during neutropenic episodes should manage carefully.

This paper has limitations due to the retrospective design of the study. The cytogenetic risk factors that may affect the disease characteristics should be evaluated for all patients.

In conclusion, treatment should be encouraged for older AML patients who are not eligible for intensive therapy due to poor performance status. While combinations of HMA with new investigational therapies are promising strategies, there is a need for the

investigation of new combinations of HMA with easily accessible agents for developing countries where expensive new agents are not available.

Conflict of interest:None

References

1. Juliusson G, Lazarevic V, Horstedt AS, et al. Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 119 :3890-99, 2012.
2. Sekeres MA, Othus M, List AF, et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. *J. Clin. Oncol*. 35: 2745–53,2017.
3. Garcia-Manero G, Atallah E, Khaled S.K, et al. Medeiros B.C. Final Results from a Phase 2 Study of Pracinostat in Combination with Azacitidine in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood* 126: 453, 2015.
4. Garcia-Manero G, Sekeres M.A, Egyed M et al. A phase 1b/2b multicenter study of oral panobinostat plus azacitidine in adults with MDS, CMML or AML with 30% blasts. *Leukemia* 31:2799–2806, 2017.
5. DiNardo C.D, Pratz K.W, Letai A et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: A non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 19:216–28, 2018.
6. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood*.121:4655–62, 2013.
7. Cooper BW, Kindwall-Keller TL, Craig MD et al. A phase I study of midostaurin and azacitidine in relapsed and elderly AML patients. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 15: 428–32, 2015.
8. Swaminathan M, Kantarjian H, Daver N et al. The Combination of Quizartinib with Azacitidine or Low Dose Cytarabine is Highly Active in Patients (Pts) with FLT3-ITD Mutated Myeloid Leukemias: Interim Report of a Phase I/II Trial. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 17: 3, 2017.
9. Navada S.C, Fruchtman S.M, Odchimar-Reissig R et al. A phase 1/2 study of rigosertib in patients with myelodysplastic syndromes (MDS) and MDS progressed to acute myeloid leukemia. *Leuk. Res*. 64:10–16, 2018.
10. DiNardo CD, Stein AS, Fathi AT et al. Mutant isocitrate dehydrogenase (mIDH) inhibitors, enasidenib or ivosidenib, in combination with azacitidine (AZA): Preliminary results of a phase 1b/2 study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 130:639, 2017.
11. Thein MS, Ershler WB, Jemal A, et al. Outcome of older patients with acute myeloid leukemia: an analysis of SEER data over 3 decades. *Cancer*. 119: 2720–27, 2013.
12. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, KQ Hoang, et al. Reyes, Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States, *Ann. Hematol*. 94:1127–38,2015.
13. Appelbaum FR, Gundacke H, Head DR, Slovak ML et al. Age and acute myeloid leukemia, *Blood* 107 :3481–85, 2006.
14. Jones PA, Taylor SM, Wilson VL. Inhibition of DNA methylation by 5-azacytidine. *Recent Results Cancer Res*. 84:202-11,1983.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes Version 2.2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
16. Vidaza prescribing information. Celgene Corporation, Summit, NJ; Revision 8/2016. 2016.
17. European Medicines Agency. Vidaza (azacitidine). 2016:EMA/450923/2016
18. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 12:291–9, 2015.
19. Radujkovic A, Dietrich S, Bochtler T, et al. Azacitidine and low-dose cytarabine in palliative patients with acute myeloid leukemia and high bone marrow blast counts--a retrospective single-center experience. *Eur J Haematol*. 93:112-7, 2014.
20. Tombak A, Uçar MA, Akdeniz A, Tiftik EN et al. The Role of Azacitidine in the Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results of a Retrospective Multicenter Study. *Turk J Haematol*. 33:273-280, 2016.
21. Onec B, Okutan H, Albayrak M, Can ES, et al. Combination therapy with azacitidine, etoposide, and cytarabine in the treatment of elderly acute myeloid leukemia patients: A single center experience. *Jour of Can Res and Ther*. 14:1105-11,2018.

Concordance between needle biopsy and radical prostatectomy specimens in prostatic carcinoma

Prostat kanserinde iğne biyopsi ve radikal prostatektomi örnekleri arasındaki uyum

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: 01.10.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 16.11.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.36459

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uyguladığımız hastalarımızda iğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi örnekleri arasındaki uyumu değerlendirmeyi amaçladık. **YÖNTEM ve GEREÇLER:** Retrospektif çalışmada, Kasım 2010 – Mayıs 2020 tarihleri arasında prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılan 167 erkek hasta değerlendirildi. Patolojik tanıları merkezimizde yapılan iğne biyopsisi ile konulan ve radikal prostatektomi öncesi prostat kanserine yönelik herhangi bir tedavi almamış hastalar çalışmaya dahil edildi. İğne biyopsileri dış merkezde yapılan 92 hasta, patolojik tanıları transüretal rezeksiyon materyali ile konulan 2 hasta ve radikal prostatektomi öncesinde hormonoterapi alan 1 hasta ile radyoterapi alan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen toplam 71 hastanın yaş ortalaması 62.3 ± 6.0 (aralık, 46 – 75) yıl, tanı öncesi ortalama PSA düzeyi ise 10.0 ± 7.6 (aralık, 3.2 – 48.1) ng/mL idi. 31 (%43.7) hastada parmakla rektal muayenede şüpheli bulgu mevcuttu.

İğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi örnekleri arasındaki Gleason skoru, prognostik grup ve tümör lateralitesi açısından uyum sırasıyla %66.2, %59.2 ve %74.6 idi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Prostat kanseri tanısı konulan hastalarda iğne biyopsisi örneklerinin patolojik değerlendirmesi tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde kritik role sahiptir. Bununla birlikte, iğne biyopsisi örneklerinin prostat patolojisini yüksek bir uyumla öngörmediği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: prostat kanseri, prostat biyopsisi, prostatektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to evaluate the concordance between needle biopsy samples and radical prostatectomy samples in our patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer.

METHODS: In this retrospective study, 167 male patients who underwent radical prostatectomy for prostate cancer between November 2010 and May 2020 were evaluated. Patients whose pathological diagnoses were made by needle biopsy at our center and who did not receive any treatment for prostate cancer before radical prostatectomy were included in the study. 92 patients whose needle biopsies were performed in a different center, 2 patients whose pathological diagnosis was made with transurethral resection material, 1 patient who received hormone therapy before radical prostatectomy and 1 patient who received radiotherapy were excluded. **RESULTS:** The mean age of 71 patients included in the study was 62.3 ± 6.0 (range, 46 - 75) years, and the mean PSA level before diagnosis was 10.0 ± 7.6 (range, 3.2 - 48.1) ng / mL. Suspicious findings were found on digital rectal examination in 31 (43.7%) patients.

The concordance between needle biopsy samples and radical prostatectomy samples was 66.2%, 59.2% and 74.6%, respectively, in terms of Gleason score, prognostic group and tumor laterality.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Pathological evaluation of needle biopsy samples has a critical role in determining the treatment methods in patients diagnosed with prostate cancer. However, it should be borne in mind that needle biopsy specimens do not predict prostate pathology with high concordance.

Keywords: prostate cancer, prostate biopsy, prostatectomy

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen ikinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde altıncı

sırada yer almaktadır (1). İleri yaş, ırksal farklılık, genetik faktörler ve aile öyküsü prostat kanseri için bilinen risk faktörleridir (2). Bunların dışında, diyetle ilişkili faktörler,

obezite ve sedanter yaşam tarzı, inflamasyon ve enfeksiyonlar, hiperglisemi, kimyasal madde ve iyonizan radyasyon maruziyeti ile prostat kanseri gelişimi arasında ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur (3). Prostat kanseri tanısı, anormal parmakla rektal muayene (PRM) bulgusuna veya yüksek prostat spesifik antijen (PSA) düzeyine dayanan klinik şüphe halinde yapılan transrektal ultrasonografi (TRUS) eşliğinde prostat biyopsisi ile konulmaktadır (4).

Prostat kanserinin prognozunun belirlenmesi ve tedavi seçimi temel olarak klinik evreleme, PSA düzeyi ve iğne biyopsisi örneğindeki histolojik derecelendirmeye dayanmaktadır (5). Tümörün histolojik derecelendirmesinde en yaygın yaygın kullanılan sistem Gleason tarafından tanımlanan Gleason derecelendirme sistemidir (6). Gleason derecelendirme sistemi tedavi seçiminde ve prognozda önemli bir faktör olarak kabul edilse de iğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi örnekleri arasındaki uyumsuzluk klinik uygulamada sorun olmaya devam etmektedir (7,8).

Bu çalışmada, prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi uyguladığımız hastalarımızda iğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi örnekleri arasındaki uyumu güncel literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif çalışmada, Kasım 2010 – Mayıs 2020 tarihleri arasında prostat kanseri nedeniyle radikal prostatektomi yapılan 167 erkek hasta değerlendirildi. Patolojik tanıları merkezimizde yapılan iğne biyopsisi ile konulan ve radikal prostatektomi öncesi prostat kanserine yönelik herhangi bir tedavi almamış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalardan biyopsi işlemi ve operasyon öncesi aydınlatılmış onam formu alındı. Prostat biyopsileri, antibiyotik profilaksisi altında, TRUS eşliğinde 18 Gauge kalınlığında iğne kullanılarak alındı. Tüm hastalara açık radikal retropubik prostatektomi uygulandı. Tüm iğne biyopsi ve prostatektomi örneklerinin Gleason skoru, 2005 yılında Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği (ISUP) tarafından alınan Gleason derecelendirme konsensüs kararlarına göre belirlendi (9).

Ayrıca, Gleason skorları 2014 yılında ISUP tarafından kabul edilen ISUP derecelerine göre prognostik gruplara dönüştürüldü (10).

Yaş, iğne biyopsisi öncesi PSA düzeyi, PRM bulgusu, iğne biyopsisindeki örnek sayısı, iğne biyopsisi örneğindeki ve prostatektomi örneğindeki patolojik tümör derecesi (Gleason skoru), prognostik grup, tümör tarafı ile patolojik tümör evresi belirlendi.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje no: KA20/251) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 24.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. İğne biyopsisi ve radikal prostatektomi örnekleri arasındaki ilişkiyi belirlemek için sınıf içi korelasyon testi uygulandı. İğne biyopsisi ve radikal prostatektomi örnekleri arasındaki farkın karşılaştırılması için Bland-Altman uyum sınırları grafiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 71 hastanın yaş ortalaması 62.3 ± 6.0 (aralık, 46 – 75) yılıdır. İğne biyopsileri dış merkezde yapılan 92 hasta, patolojik tanıları transüretal rezeksiyon materyali ile konulan 2 hasta ve radikal prostatektomi öncesinde hormonoterapi alan 1 hasta ile radyoterapi alan 1 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Hastaların iğne biyopsisi ve prostatektomi örnekleri karşılaştırıldığında 24 (%33.8) hastada Gleason skor değişimi (3 hastada azalma, 21 hastada artma), 29 (%40.8) hastada ise prognostik grup değişimi (3 hastada azalma, 26 hastada artma) mevcuttu. Ayrıca, 18 (%25.4) hastada iğne biyopsisinde tek taraflı olan lezyon prostatektomi materyalinde iki taraflı tespit edildi. Hastaların patolojik tümör evre dağılımı 1 (%1.4) hastada T1, 39 (%54.9) T2 ve 31 (%43.7) hastada ise T3 şeklindeydi.

Hastaların patolojik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

İğne biyopsisi ile radikal prostatektomi örneklerinin istatistiksel olarak değerlendirildiğimizde Gleason skor değişimi (sınıf içi korelasyon katsayısı 0.795; %95 güven aralığında, 0.672 – 0.872), prognostik grup (sınıf içi korelasyon katsayısı 0.84; %95 güven aralığında, 0.743 – 0.90) ve taraf açısından (Spearman korelasyon katsayısı 0.546, p=0.0001; Kappa katsayısı 0.411, p=0.0001) uyum anlamlı bulundu. İğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi örnekleri arasında Gleason skor ve prognostik grup değişimleri arasında uyumun sınıf içi korelasyon katsayıları yüksek olmakla birlikte Bland – Altman grafiklerindeki güven aralıkları ile değerlendirildiğinde uyumun iyi olmadığı gözlemlendi (Resim 1 ve Resim 2). Yaş, PSA düzeyi, PRM bulgusu ve iğne biyopsi sayısı ile uyum arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcut değildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.

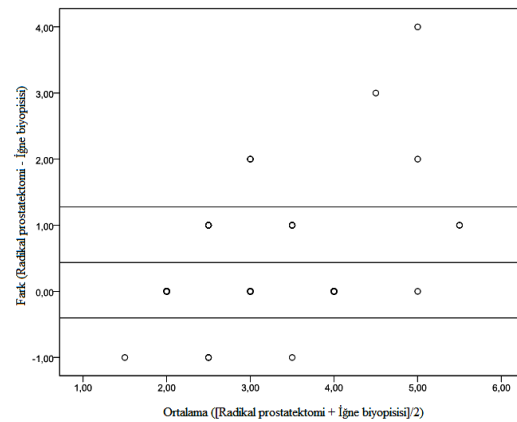
Hasta sayısı, n	71
Yaş, yıl	62.3 ± 6.0 (aralık, 46 – 75)
PSA düzeyi, ng/mL	10.0 ± 7.6 (aralık, 3.2 – 48.1)
Rektal muayene bulgusu, n (%)	31 (%43.7)
Var	40 (%56.3)
Yok	
Biyopsi kor sayısı, n	18.1 ± 5.0 (aralık, 7 – 34)

PSA: prostat spesifik antijen

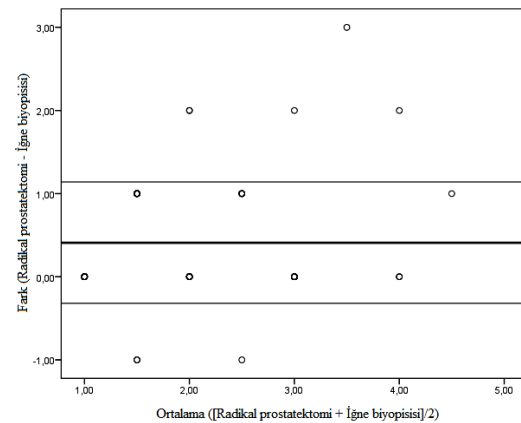
Tablo 2. Hastaların patolojik özellikleri.

		Prostatektomi Gleason skoru					
		5	6	7	8	9	Toplam
Biyopsi skoru	Gleason	5					
	6	1	20	16			37
	7		2	26	1	2	31
	8				1	2	3
	9						
	Toplam	1	22	42	2	4	71
		Prostatektomi prognostik grup					
		1	2	3	4	5	Toplam
Biyopsi psi	1	21	14	2			37
	2	2	9	6	1	1	19

	3		1	10	1	12	
	4				2	3	
	5						
	Toplam	23	24	18	3	3	71
		Prostatektomi taraf					
		Sağ	Sol	Bilateral	Toplam		
Biyopsi taraf	Sağ	9		11	20		
	Sol		3	7	10		
	Bilateral			41	41		
	Toplam	9	3	59	71		



Resim 1. Gleason skoru için Blant – Altman uyum grafiği.



Resim 2. Prognostik grup için Blant – Altman uyum grafiği.

TARTIŞMA

Prostat kanserli hastalarda tedavi seçeneklerini tartışmak için yaş, komorbidite, PSA düzeyi ve PRM sonucu gibi klinik parametreler ile birlikte

patolojik parametreler (tümörün histolojik derecesi) hakkında doğru bilgiye sahip olmak gerekmektedir (5). Prostat kanserinin histolojik derecesi değerlendirmede kullanılan Gleason derecelendirme sistemi en önemli prediktif parametrelerden birisi olarak kabul görmektedir ve klinisyen sadece iğne biyopsisi örneğinden elde edilen bilgileri kullanabilmektedir. Bununla birlikte, iğne biyopsisi örneği ile radikal prostatektomi örneği arasında uyum sorunu vardır. Bu sorun karşımıza skorlama (yüksek skorlama ve düşük skorlama) ve lateralite uyumsuzluğu şeklinde çıkmaktadır (5,11).

İğne biyopsisindeki yüksek skorlama, hastalarda aktif tedavi seçeneklerinin tercih edilmesine ve dolayısıyla bir grup hastada gereksiz veya aşırı tedavilerin uygulanmasına yol açabilmektedir. İğne biyopsisinde düşük skorlama daha sık karşımıza çıkmaktadır ve hastanın radikal prostatektomi gibi bir küratif tedavi seçeneğinden mahrum kalmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, lokalize prostat kanseri tedavisinde cerrahi tedavi dışındaki aktif tedavi seçenekleri olan eksternal radyoterapi, brakiterapi ve kriyoterapi gibi tedavilerde radikal prostatektomi örneğinden elde edilen gerçek bir Gleason skoru elde edilemeyeceği için, tedavi kararını kullanılan parametrelerden birisi olan iğne biyopsisindeki Gleason skoru daha önemli hale gelmektedir (12). İğne biyopsisi örneği ile radikal prostatektomi örneği arasındaki uyum sorununda patolojik yorum, örnekleme hatası, alınan biyopsi sayısı ve biyopsi örneğindeki kanserli doku oranı gibi faktörler yer almaktadır (5,13,14). Bu faktörlere biyopsi yöntemi de eklenmiş gibi görünmektedir. Füzyon biyopsilerin TRUS eşliğinde alınan biyopsilere göre radikal prostatektomi örnekleri ile uyumunun daha iyi olduğunu gösteren çalışmaların yanında benzer sonuçlara sahip olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (15,16,17).

İğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi materyali arasındaki Gleason skorlarının tutarlılığı %28 ile %68 arasında değişirken iğne biyopsisi örneklerinde düşük skorlama oranları %22 ile %62 arasında, yüksek skorlama oranları ise %6 ile %32 arasında bulunmuştur (7,14,18). Bizim çalışmamızda tutarlılık oranı %66.2 iken, düşük skorlama oranı %29.6, yüksek skorlama oranı ise %4.2 idi. İğne biyopsisi örnekleri ile radikal

prostatektomi materyali arasındaki uyumsuzluk literatür bilgisi ile uyumlu olacak şekilde düşük skorlamaya bağlıydı.

İğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi materyali arasındaki uyumu prognostik grup açısından değerlendirdiğimizde ise tutarlılığın %56 ile %72 arasında değiştiğini görmekteyiz (7,19). Bizim çalışmamız ise bu oran %59.2 idi. %36.6 oranında düşük skorlama, %4.2 oranında ise yüksek skorlama mevcuttu. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bilgiler literatür ile uyumluydu.

Tümör lateralitesi açısından iğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi örnekleri arasındaki uyumunu değerlendirmek fokal ablatif tedavi adaylarında iğne biyopsisi sonuçlarının tedavi planına etkisini değerlendirmek açısından önemli görünmektedir. Bununla birlikte, iğne biyopsilerinde tümör lateralitesi ile radikal prostatektomi örnekleri arasındaki korelasyonla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Nepple ve ark. tarafından yapılan ve 152 hastanın değerlendirildiği çalışmada bu oran %51.3 bulunmuştur (11). Bulbul ve ark. ise 100 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında bu oranı %53 olarak bulmuşlardır (13). Pereira ve ark. tarafından yapılan ve 191 hastanın değerlendirildiği çalışmada oran %54 iken, Dell'Atti tarafından yapılan 163 hastayı içeren çalışmada bu oran %68.7'dir (20,21). Bizim çalışmamızda ise, tümörün prostat içerisindeki lateralizasyonunu değerlendirmede uyumun %74.6 oranında olduğunu görmekteyiz. Bizim serimizde bu oranın literatüre göre yüksek olması iğne biyopsisi örneklerinde bilateral yerleşimli hasta oranını daha fazla olması ile ilişkili olabilir. İğne biyopsisi örneklerinde bilateral yerleşimli hasta oranı Nepple ve ark. tarafından yapılan çalışmada %40.8, Bulbul ve ark. tarafından yapılan çalışmada %44 iken bizim çalışmamızda %57.7 idi. Ayrıca, bizim serimizde ortalama biyopsi kor sayısı diğer çalışmalardan fazla olması dikkat çekicidir. Nepple ve ark. 6 ile 12 kor biyopsiyi karşılaştırırken, Bulbul ve ark. en az 12 kor biyopsi yaptıklarını belirtmişlerdir. Pereria ve ark. standart 12 kor biyopsi, Dell'Atti ise 14 kor biyopsi sonuçlarını bildirmiştir. Prostat kanserinde lateralitenin prognostik ve tanılal değeri üzerinde kesin bir sonuca ulaşmak için daha geniş analizleri içeren çalışmalara ihtiyaç varsa da tümörün lateralitesi T evresini

etkilediğinden önemlidir (22). Ayrıca, iğne biyopsilerinin lateralite açısından radikal prostatektomi örnekleri ile tutarlılığının yüksek olmaması fokal ablatif tedavilerin planlama sürecinde iğne biyopsisinin tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir. Fokal ablatif tedavi planlanan belirlenmesinde iğne biyopsilerinin multiparametrik prostat magnetik rezonans görüntüleme ile birlikte kombinasyonu doğru bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (23).

Çalışmamızın retrospektif ve hasta sayısının nispeten az olması temel dezavantajlarıdır. İğne biyopsisi örnekleri ile radikal prostatektomi örneklerinin üropatoloji alanında deneyimli bir patoloğ tarafından değerlendirilmesi bir avantaj olsa da çalışmanın doğası gereği kör değerlendirme yapılamamış olması diğer bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak, prostat kanseri tanısı konulan hastalarda iğne biyopsisi örneklerindeki patolojik değerlendirme hastaya önerilecek ve uygulanacak tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde kritik role sahiptir. Bununla birlikte, iğne biyopsisi örneklerinin prostat patolojisini yüksek bir uyumla öngörmediği akıld tutulmalıdır.

Conflict of interest:None

References

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 2020;77:38-52.
2. Gann PH. Risk factors for prostate cancer. *Rev Urol* 2002;4 Suppl 5:S3-S10.
3. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol* 2019;10:63-89.
4. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med* 2018;378:1767-1777.
5. Divrik RT, Eroglu A, Sahin A, Zorlu F, Ozen H. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2007;25:376-382.
6. Comperat E. Evolution of prostate cancer histopathology. *Curr Opin Urol* 2019;29:587-592.
7. Gun BD, Bektas S, Bahadır B, Mungan A, Ozdamar SO. Comparison between needle biopsy and radical prostatectomy samples in assessing Gleason score and modified Gleason score in prostatic adenocarcinomas. *Turk Patoloji Derg* 2007;23:21-26.

8. Guner E, Simsek A. Preoperative and postoperative Gleason score correlation of patients who underwent radical prostatectomy. *Bull Urooncol* 2019;18:35-37.
9. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228-1242.
10. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 2016;40:244-252.
11. Nepple KG, Wahls TL, Hillis SL, Joudi FN. Gleason score and laterality concordance between prostate biopsy and prostatectomy specimens. *Int Braz J Urol* 2009;35:559-564.
12. Tuygun C, Demirel F, Yigitbasi O, Bozkurt H, Bakirtas H, İmamoglu A. Comparison of Gleason scores in specimens of transrectal prostate needle biopsy and radical prostatectomy. *UHOD* 2009;3:129-133.
13. Bulbul MA, El-Hout Y, Haddad M, et al. Pathological correlation between needle biopsy and radical prostatectomy specimen in patients with localized prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2007;1:264-266.
14. Fukagai T, Namiki T, Namiki H, Carlile RG, Shimada M, Yoshida H. Discrepancies between Gleason scores of needle biopsy and radical prostatectomy specimens. *Pathol Int* 2001;51:364-370.
15. Kayano PP, Carneiro A, Castilho TML, et al. Comparison of Gleason upgrading rates in transrectal ultrasound systematic random biopsies versus US-MRI fusion biopsies for prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2018;44:1106-1113.
16. Jones TA, Radtke JP, Hadaschik B, Marks LS. Optimizing safety and accuracy of prostate biopsy. *Curr Opin Urol* 2016;26:472-480.
17. Demirtas A, Sonmez G, Tombul ST, Demirtas T, Akgun H. Comparison of the Upgrading Rates of International Society of Urological Pathology Grades and Tumor Laterality in Patients Undergoing Standard 12-Core Prostate Biopsy versus Fusion Prostate Biopsy for Prostate Cancer. *Urol Int* 2019;103:256-261.
18. Corcoran NM, Hong MK, Casey RG, et al. Upgrade in Gleason score between prostate biopsies and pathology following radical prostatectomy significantly impacts upon the risk of biochemical recurrence. *BJU Int* 2011;108:E202-210.
19. Helpap B, Egevad L. The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens. *Virchows Arch* 2006;449:622-627.
20. Pereira RA, Costa RS, Muglia VF, et al. Gleason score and tumor laterality in radical prostatectomy and transrectal ultrasound-guided



- biopsy of the prostate: a comparative study. *Asian J Androl* 2015;17:815-820.
21. Dell'Atti L. Can transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate with extended 14-core scheme improve the predictive accuracy of Gleason score and tumor site in prostate cancer treatment? *J BUON* 2015;20:1239-1243.
 22. Yeldir N, Yildiz E, Dundar G. Gleason score correlation between prostate needle biopsy and radical prostatectomy materials. *Turk Patholoji Derg* 2019;35:185-192.
 23. Kim JJ, Kim T, Lee H, et al. Prediction of unilateral prostate cancer by the combination of transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy and multi-parametric magnetic resonance imaging: A real-life experience. *PLoS One* 2018;13:e0202872.

Clinical significance of inflammatory indexes in patients with epithelial ovarian cancer

Epitelyal over kanserli hastalarda inflamatuvar indekslerin klinik önemi

Ali Yılmaz¹, Salim Başol Tekin¹, Mehmet Bilici¹, Hatice Yılmaz²

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Erzurum

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Aydın

Dergiye Ulaşma Tarihi: 03.04.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 11.05.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.38981

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sistemik inflamasyon ve immün yanıt kanser prognozu ile yakından ilişkilidir. Sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), prognostik nutrisyonel indeks (PNI) ve C-reaktif protein / albümin oranının (CAO) çeşitli kanserlerde prognostik olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, epitelyal over kanseri (EOK) vakalarında, inflamatuvar indeksler hakkında çok az bilgi vardır. Bu nedenle biz bu çalışmada EOK hastalarında SII, PNI ve CAO gibi inflamasyon temelli indekslerin prognostik önemini araştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: EOK'lu 273 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Klinik değişkenlerle progresyonsuz yaşam süresi (PYS) ve genel sağkalım (GS) arasındaki ilişki Kaplan – Meier yöntemi ile analiz edildi. En iyi sınır değerler ROC eğrisi analizi kullanılarak belirlendi. SII, PNI ve CAO sırasıyla 1559, 42.1 ve 3.11 kesme noktalarına göre sınıflandırıldı. GS için değişkenlerin prognostik önemi Cox regresyon modeli ile belirlendi.

BULGULAR: EOK hastalarında düşük SII (<1559), yüksek PNI (≥42.1) ve düşük CAO (<3.11) daha uzun PYS ve GS süreleri ile ilişkili bulundu. Tek değişkenli analizde yaş, menopoz durumu, ECOG skoru, epitelyal alt tip, evre, SII, PNI ve CAO'nun GS ile anlamlı ilişkisi vardı. Çok değişkenli analizde evre, SII ve PNI, GS için bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu (p <0.001, p <0.024, p <0.006, sırasıyla).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Tedavi öncesi SII ve PNI, EOK hastalarında GS'yi predikte etmek için kullanılabilir prognostik biyobelirteçlerdir.

Anahtar Kelimeler: C-reaktif protein/albumin oranı, epitelyal over kanseri, prognostik nutrisyonel indeks, sistemik immün-inflamasyon indeksi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Systemic inflammation and immune response are closely related to cancer prognosis. Systemic immune-inflammation index (SII), prognostic nutritional index (PNI) and C-reactive protein/albumin ratio (CAR) are known to be prognostic in various cancer. However, in epithelial ovarian cancer (EOC) cases, there is little information about inflammatory indexes. Therefore, we investigated the prognostic importance of inflammation-based indexes such as SII, PNI and CAR in EOC patients.

METHODS: Two hundred and seventy three patients with EOC were included in this study retrospectively. Relationship between clinical variables with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed via Kaplan–Meier method. The best cut-off points were determined using a receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. SII, PNI, and CAR were classified based on cutoff points 1559, 42.1 and 3.11, respectively. Prognostic importance of the variables for OS was determined with the Cox regression model.

RESULTS: Low SII (<1559), high PNI (≥42.1) and low CAR (<3.11), were found to be associated with longer PFS and OS times in patients with EOC. In univariate analysis, age, menopausal status, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, epithelial subtype, stage, SII, PNI and CAR were significantly associated with OS. In multivariate analysis stage, SII and PNI were found to be independent prognostic factors for OS (p <0.001, p <0.024, p <0.006, respectively).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Pre-treatment SII and PNI are prognostic biomarkers that can be used to predict OS in patients with EOC.

Keywords: C-reactive protein/albumin ratio, epithelial ovarian cancer, prognostic nutritional index, systemic immune-inflammation index

INTRODUCTION

Ovarian cancer (OC) is one of the most frequently seen gynecological malignancies in

women worldwide and common cause of gynecological cancer-related mortality [1]. Ninety-95 percent of ovarian malignancies

originate from epithelial cells, while others from non-epithelial cell types (sex cord-stromal tumors, germ-cell tumors, etc.) [2]. The standard treatment of OCs, especially epithelial ovarian cancers (EOC), is surgery and then platinum-based chemotherapy regimens. However, 5-year survival is still below 50% due to delayed diagnosis and early metastasis. Although previously, some markers as survivin, topoisomerase II α , and Ki-67 were used as the indicators of early diagnosis, and prognosis, promising results could not be obtained [3]. Therefore, it has become a necessity to use some biomarkers to determine the prognosis of patients with EOC and the course of the disease prior to treatment.

As is known, inflammation plays a fundamental role in tumorigenesis [4]. Systemic inflammation inhibits apoptosis, whereas it stimulates tumor proliferation, invasion, and angiogenesis [4]. Neutrophil, lymphocyte, monocyte, platelet counts and their relationship with each other are being used as systemic inflammatory indicators. Several immunoinflammatory based prognostic indexes, such as lymphocyte-monocyte ratio (LMR), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLR) have been shown to predict cancer recurrence in some solid tumors as prognostic factors [4]. Systemic immunoinflammation index (SII) is calculated by the combination of platelet, neutrophil and lymphocyte counts and reflects the balance between the host's inflammatory-immune condition. SII is a promising index for hepatocellular carcinoma (HCC), gastric cancer (GC), small-cell lung cancer (SCLC) and prostate cancer [5,6]. However, there are few data on the prognostic importance of SII in EOC [7]. Another marker, prognostic nutritional index (PNI), reflects the nutritional condition of the body as well as its immunological status and is calculated by a formula based on serum albumin concentration and lymphocyte count. The prognostic and predictive value of PNI has been demonstrated in some solid organ cancers, such as non-small cell lung cancer (NSCLC), HCC and GC, however there are limited number studies on EOC [8-10]. The C-reactive protein (CRP) to albumin ratio (CAR) is an immunoinflammatory indicator based on CRP and albumin that have active roles in tumor inflammation [11, 12]. CAR was initially identified to be related to prognosis of sepsis

[13]. Recently, the prognostic ability of CAR has been demonstrated in HCC, GC and esophageal carcinoma and high CAR values has been associated with the poor prognosis of patients [14-16]. However, the role of CAR in EOC is still unclear [17]. Therefore, in this investigation, we aimed to evaluate the prognostic impact of pre-treatment SII, PNI and CAR in EOC patients.

METHODS

Two hundred seventy three patients followed up for at least 6 months with the diagnosis of EOC between 2001 and 2018 in our center were included in the study. The files of the patients were retrospectively reviewed. Patients with a history of hematologic malignancy, active inflammatory disease, autoimmune disease, or history of another malignancy were excluded from the study. In addition, patients without CRP and albumin test results were excluded. Clinical variables such as menopausal status, age group, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage, disease progression and laboratory results such as neutrophil, albumin, CRP at the time of diagnosis were derived from data registry system. Pathological results such as subtype, estrogen and progesterone receptor status, were obtained from the pathology department data registry.

SII was obtained with the formula "platelet (P) x neutrophil (N) / lymphocyte (L)" and CAR values by using (CRP (mg/L) / albumin (g/dL)) formula. PNI results were obtained using the formula '(10 \times albumin (g / dL) + (0.005 \times total lymphocyte count))'.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and national research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The study protocol was approved by the local ethics committee.

Statistics

Overall survival (OS) was defined as the time from diagnosis to death or the time from diagnosis to last follow-up for living patients. Progression-free survival (PFS) was defined as the time from diagnosis to death or recurrence, and the time from diagnosis to last follow-up for

patients without recurrence. The association among clinicopathologic characteristics, PFS and OS was analysed using the Kaplan–Meier curves and log-rank tests. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to determine the best cut-off points for parameters. Area under curve (AUC) values for SI, PNI and CAR % 76, 79, 63 sensitivity and % 69, 71, 61 specificity were found in ROC analysis. The cut-off values for the highest sensitivity, specificity for SII, PNI, CAR were 1559, 42.1 and 3.11 respectively.

Cox regression analyses were used to evaluate the prognostic value of SII, PNI and CAR adjusted by menopausal status, age group, ECOG, histologic type of the EOC (serous, mucinous, other) and stage. Hazard ratios and 95% confidence intervals (CIs) were estimated with Cox regression analysis. Statistical analysis was performed with SPSS 21 (SPSS IBM Corp. Armonk, NY, USA). $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

The median age of the 273 female patients enrolled in the study was 56 (19-86) years, including 79 (28.9%) premenopausal and 194 (71.1%) postmenopausal women. There were 42 (15.4%) patients with ECOG performance status 0, 120 (44%) patients with I, 76 (27.8%) patients with II and 35 (12.8%) patients with III-IV. The patients had serous ($n=220$: 80.6%), mucinous ($n=24$: 8.8%) and other type ($n=29$: 10.6%) EOCs. The patients had undergone curative surgery ($n=176$: 64.5%), debulking surgery ($n=44$: 16.1%), only biopsy ($n=53$: 19.4%). Patients were in stages I ($n=64$: 23.4%), II ($n=38$: 13.9%), III ($n=89$: 32.6%), and IV ($n=82$: 30%) according to FIGO staging system. Sociodemographic and clinico-pathologic characteristics of the patients are shown in Table 1.

Table 1: Sociodemographic and clinico-pathologic characteristics of the patients

Parameters	n / (%)	
Age	<65	207 (75.8)
	≥65	66 (24.2)
Menopausal Status	Premenopausal	79 (28.9)
	Postmenopausal	194 (71.1)
ECOG	0	42 (15.4)
	I	120 (44)
	II	76 (27.8)

Smoker	III-IV	35 (12.8)
	Yes	55 (20.1)
	No	218 (79.9)
Type of Surgery	Curative	176 (64.5)
	Debulking	44 (16.1)
	Biopsy	53 (19.4)
Lymph Node Dissection	Present	195 (71.4)
	Absent	78 (28.6)
Estrogen Receptor	Positive	204 (74.7)
	Negative	69 (25.3)
Progesterone Receptor	Positive	132 (48.4)
	Negative	141 (51.6)
Epithelial Histology	Serous	220 (80.6)
	Mucinous	24 (8.8)
	Other	29 (10.6)
Platinum Resistance	Yes	49 (17.9)
	No	195 (71.4)
	Unknown	29 (10.6)
FIGO Stage	I	64 (23.4)
	II	38 (13.9)
	III	89 (32.6)
	IV	82 (30)
Progression	Yes	176 (64.5)
	No	97 (35.5)
Status	Alive	144 (52.7)
	Death	129 (47.3)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

The median period of follow-up was 39 (3-142) months while 176 (64.5%) cases progressed and 129 (47.3%) patients died. At the time of analysis, the median PFS and OS were 24 and 53 months, respectively. According to the age groups; There was a statistically significant difference between <65 and ≥ 65 groups in terms of PFS (28 vs. 12, $p < 0.001$, respectively) and OS times (63 vs. 26, $p < 0.001$, respectively). PFS / OS times in premenopausal women were 63 / 102 months which were longer relative to postmenopausal (18 / 41 months) women with a statistically significant intergroup difference ($p < 0.001$, $p < 0.001$). PFS / OS were 36 / 69, 28 / 72, 20 / 36, 11 / 31 months in ECOG 0, I, II, III-IV groups respectively, and the difference between the groups was significant ($p: 0.001$, $p < 0.001$). Overall and progression-free survival times for clinicopathological parameters and SII, PNI, CAR are shown in Table 2. According to the epithelial subtype, the median PFS and OS times for mucinous and other group were not

reached, but there were a statistically significant difference between the epithelial subtypes for both PFS and OS ($p < 0.001$, $p: 0.010$). The longest PFS / OS times (66 / 104 months) were detected in stage I, followed by stages II (46 / 102 months), III (20 / 37 months), IV (8 / 21 months) , and these PFS and OS times were significant ($p < 0.001$, $p < 0.001$).

The highest sensitive and specific cut off values for SII, PNI and CAR were determined with ROC analysis. Among the prognostic parameters, the PNI has the highest AUC (0.79). AUC values for SII (0.76) and CAR (0.63) were found as indicated. Median SII, PNI and CAR are 1566.6, 42.5, 4.2 respectively. The cases with low SII had longer PFS (38 vs 18 months, $p < 0.001$) and OS (102 vs 32 months, $p < 0.001$) times when compared to those with higher SII values. Patients with a PNI score of ≥ 42.1 had significantly longer PFS / OS times (PFS: 41 vs. 18 months, $p <$

0.001, OS: 102 vs 30 months, $p < 0.001$) (Fig. 1). The cases with low CAR had longer PFS (36 vs 19 months, $p < 0.001$) and OS (49 vs 36 months, $p < 0.001$) times when compared to those with higher CAR values. OS curves of SII, PNI, CAR are shown in Fig 2.

In the multivariate analysis FIGO stage (HR: 1.773; 95% CI: 1.431-2.197; $p < 0.001$), SII (HR: 1.607; 95% CI: 1.066-2.423; $p: 0.024$) and PNI (HR: 0.551; 95% CI: 0.361-0.842; $p: 0.006$) were found to be independent prognostic factors for OS. But multivariate analysis showed that age (HR: 1.220; 95% CI: 0.817-1.822; $p: 0.331$), menopausal status (HR: 1.171; 95% CI: 0.702-1.953; $p: 0.545$), ECOG (HR: 1.157; 95% CI: 0.934-1.433; $p: 0.182$), epithelial histology (HR: 1.010; 95% CI: 0.688-1.483; $p: 0.958$) and CAR (HR: 1.250; 95% CI: 0.831-1.881; $p: 0.283$) were not associated with OS (Table 3).

Table 2: Overall and progression-free survival times according to clinical-pathological parameters and, SII, PNI, CAR

	Total (n)	Total (%)	PFS			OS		
			Mean	Median	p	Mean	Median	p
Age								
<65	207	75.8	59.9	28	<0.001	76.3	63	<0.001
≥ 65	66	24.2	30.1	12		46.1	26	
Menopausal Status								
Premenopausal	79	28.9	78.8	63	<0.001	94	102	<0.001
Postmenopausal	194	71.1	39.9	18		55.8	41	
ECOG								
0	42	15.4	51.7	36	0.001	73.9	69	<0.001
I	120	44	64	28		81.7	72	
II	76	27.8	31.7	20		45.6	36	
III-IV	35	12.8	21	11		36.1	31	
Smoker								
Yes	55	20.1	66.5	28	0.070	77.3	63	0.152
No	218	79.9	47.6	23		64.8	49	
Estrogen Receptor								
Positive	204	74.7	63.7	27	0.116	67.6	60	0.943
Negative	69	25.3	47.3	23		65.7	49	
Progesterone Receptor								
Positive	132	48.4	50.6	21	0.504	72.5	60	0.161
Negative	141	51.6	51.8	27		62.7	49	
Epithelial Histology								
Serous	220	80.6	42.5	21	<0.001	61.3	45	0.010
Mucinous	24	8.8	62.5	nr		62.6	nr	
Other	29	10.6	98.6	nr		104.8	nr	
FIGO Stage								
I	64	23.4	91.8	66	<0.001	93.5	104	<0.001

II	38	13.9	81.5	46		90.2	102	
III	89	32.6	28.5	20		47	37	
IV	82	30	15.5	8		38.1	21	
SII								
<1559	136	49.8	67.5	38	<0.001	91.8	102	<0.001
≥1559	137	50.2	37.9	18		50.2	32	
PNI								
<42.1	132	48.4	35	18	<0.001	46.7	30	<0.001
≥42.1	141	51.6	69.2	41		92.8	102	
CAR								
<3.11	116	42.5	64.2	36	<0.001	88.3	49	<0.001
≥3.11	157	57.5	41.1	19		51.7	36	
Overall	273	100	51.5	24		67.9	53	

Statistically significant *p* values are in bold (*p* < 0.05), nr: not reached, PFS: Progression-Free Survival, OS: Overall Survival, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics, SII: Systemic Immune-Inflammation Index, PNI: Prognostic Nutritional Index, CAR: CRP /Albumin Ratio

Table 3: Univariate and multivariate analysis of potential prognostic factors for overall survival

Parameters	Multivariate		Univariate	
	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>
Age (<65 vs ≥65)	2.084 (1.442-3.0122)	<0.001	1.220 (0.817-1.822)	0.331
Menopausal Status (pre vs post)	2.494 (1.590-3.911)	<0.001	1.171 (0.702-1.953)	0.545
ECOG (0 vs I vs II vs III-IV)	1.530 (1.260-1.858)	<0.001	1.157 (0.934-1.433)	0.182
Smoker	0.718 (0.453-1.136)	0.157	-	-
Estrogen Receptor	1.014 (0.685-1.501)	0.943	-	-
Progesterone Receptor	0.780 (0.550-1.108)	0.165	-	-
Epithelial Histology (serous vs mucinous vs other)	0.576 (0.397-0.836)	0.004	1.010 (0.688-1.483)	0.958
FIGO Stage	2.118 (1.747-2.567)	<0.001	1.773 (1.431-2.197)	<0.001
SII (<1559 vs ≥1559)	2.677 (1.832-3.911)	<0.001	1.607 (1.066-2.423)	0.024
PNI (<42.1 vs ≥42.1)	0.321 (0.219-0.469)	<0.001	0.551 (0.361-0.842)	0.006
CAR (<3.11 vs ≥3.11)	2.158 (1.493-3.117)	<0.001	1.250 (0.831-1.881)	0.283

Statistically significant *p* values are in bold (*p* < 0.05) PFS: Progression-Free Survival, OS: Overall Survival, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics,

SII: Systemic Immune-Inflammation Index, PNI: Prognostic Nutritional Index, CAR: CRP/Albumin Ratio

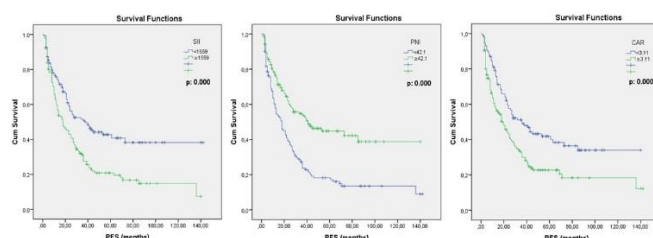


Fig 1: Kaplan-Meier PFS Curves for SII, PNI and CAR. SII: Systemic Immune-Inflammation Index, PNI: Prognostic Nutritional Index, CAR: CRP /Albumin Ratio

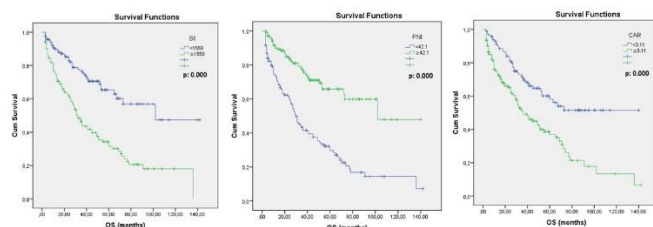


Fig 2: Kaplan-Meier OS Curves for SII, PNI and CAR. SII: Systemic Immune-Inflammation Index, PNI: Prognostic Nutritional Index, CAR: CRP /Albumin Ratio

DISCUSSION

Recently, increasing amount of evidence asserted that systemic inflammatory response plays a critical role in the carcinogenesis and increases the risk of tumor development, triggers genetic mutations and promotes tumor progression and metastasis [18]. These evidence suggest that the inflammatory parameters might be good predictors of prognosis in cancer patients. Therefore, we investigated to evaluate the prognostic importance of inflammatory indices in EOC. We found that stage, SII and PNI were independent prognostic factors in both

univariate and multivariate analysis for OS but CAR was only in univariate analysis. Our results are important in predicting prognosis and guiding the treatment strategy in EOC.

The tumor microenvironment triggers systemic inflammation through proinflammatory mediators. This condition results in proliferation of tumor cells, stimulation of angiogenesis and inhibition of apoptosis. Neutrophils in peripheral blood are indicators of both acute and chronic inflammatory processes. Neutrophils not only suppress the activity of Natural Killer cells and lymphocytes, but also inactivate already activated T cells, which is the basis for the suppression of the immune system by neutrophils. Besides, neutrophils also activate oncogenic cytokines and chemokines such as vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-9, interleukin (IL)-1 β , IL-12, IL-6 and tumor necrosis factor (TNF) - α and indirectly regulate the tumor microenvironment to stimulate tumor growth [19]. On the other hand, lymphocytes induce cytotoxic cell death and play a critical role in clearing tumor cells by inhibiting the proliferation of tumor cells. Platelets can mediate the growth, survival and spread of tumor cells into distant regions. It is thought that they exert these functions by increasing the synergistic effect between TGF β 1 / Smad and NF-stress pathways, providing epithelial-mesenchymal passage and by protecting circulating tumor cells from fragmentation stress in the circulation [20].

SII is an index based on the correlation of inflammatory markers including platelets, neutrophils and lymphocytes. SII is calculated based on three inflammatory cell types and may be a more sensitive marker reflecting the host's inflammatory-immune balance when compared with scorings assessed by the ratio of two types of inflammatory cells, such as NLR, LMR and PLR. Hu et al. demonstrated that in patients diagnosed as HCC with SII scores over 330 had increased recurrence and decreased survival rates [6]. In two studies of lung cancer patients, SII was found to be an independent prognostic factor for OS in 919 SCLC cases [5], whereas in 140 NSCLC cases SII was found to be an independent prognostic factor for both PFS and OS [21].

Yang et al. published a meta-analysis including 7196 patients and demonstrated that SII has

prognostic significance for both PFS and OS in various types of cancer including esophageal carcinoma, gastric and renal cancer [22]. In a study conducted with 375 patients with EOC, the patients who received chemotherapy alone in the first-line treatment were compared with those who received bevacizumab in combination with chemotherapy and SII was shown to be a predictor of bevacizumab activity. In this study, it was shown that receiving chemotherapy with bevacizumab in patients with high SII (cut-off: 730) scores did not provide survival advantage over monotherapy [23]. Nie et al. found that high SII (≥ 612) was associated with PFS and OS in EOC and found SII as an independent prognostic factor for PFS/OS [7]. In our study, we showed that patients with SII ≥ 1559 in EOC cases had shorter PFS and OS similar to the results of other studies. We found SII to be an independent prognostic factor in multivariate analysis for OS. However, there is limited data on the importance of SII in patients with EOC, and these results should be confirmed with other studies.

PNI is another inflammatory based index reflects the nutritional and immunological condition of the person in combination of albumin and total lymphocyte counts. Albumin synthesis is often used to assess the patient's nutritional status and severity of the disease because its levels decrease in cases of malnutrition and inflammation [24]. In recent years, PNI has been used as a prognostic and predictive marker in various cancer types. In a study of patients with colorectal cancer (CRC), Mohri et al showed that the incidence of postoperative complications increased while survival rates decreased in patients with PNI indexes lower than 45 [25]. In a meta-analysis 3203 GC patients, it was shown that the lower PNI scores were associated with decreased OS rates compared to those with higher PNI scores [10]. The data on OC about PNI are limited. Miao et al. found that patients with lower PNI (<45) scores had shorter PFS and OS times in 344 patients with EOC [26]. In a study conducted with 875 cases with high grade serous OC, low PNI (cut-off: 45.45) was found to be correlated with advanced stage, increased CA125, widespread ascites, residual disease, platinum resistance and decreased survival rates [27]. In another study by Zhang et al, 237 patients with stage III OC, the lower PNI score

(cut-off: 47.2) was shown to be a poor prognostic factor for PFS and OS [28]. Similar to previous studies, we found that in patients with EOC, higher PNI scores had provided significant advantage as for PFS and OS compared to those with lower PNI scores. Both univariate and multivariate analyses showed that PNI was prognostic for OS.

Another inflammation-based marker CAR, which is obtained from the ratio of CRP and albumin, may reflect both the inflammatory and nutritional status. As an acute phase reactant CRP is one of the important markers of inflammation and has a negative correlation with albumin that reflects the nutritional status of the host [29]. Recently, the CAR has been used as a prognostic factor for many solid organ malignancies such as gastric and pancreatic cancer [13]. In a study of 240 patients with oral squamous cell carcinoma, pre-treatment high CAR (≥ 0.525) was shown to be poor prognostic factor for OS and disease-free survival (DFS) [13]. In a meta-analysis of approximately 3000 patients, in esophageal cancer, low CAR has been shown to provide significant OS and DFS advantage [11]. In another meta-analysis, 1942 patients with CRC were involved, and a high pretreatment CAR was associated with poor prognosis in CRC [30]. However, there are limited studies investigating the predictive importance of CAR in patients with OC. In only one study, Liu et al. found that preoperative CAR (cut-off: 0.68) was an independent prognostic factor for OS in 200 patients with OC. Additionally they demonstrated that CAR shows superior prognostic ability compared to the established inflammatory indices such as glasgow prognostic score and PNI [17]. In our study we showed that lower CAR (<3.11) associated with longer PFS and OS in patients with OC. However, in multivariate analysis we found that CAR was not an independent prognostic factor for OS. In addition, PNI had the highest AUC (0.79) among the inflammation-based indexes, unlike Liu et al. Therefore, PNI was found as a superior predictive factor than SII and CAR for survival in patients with EOC.

In this study, for the first time, the prognostic significance of the three inflammatory indexes were evaluated all together. Finally, SII and PNI, especially PNI, are important markers for predicting survival and determining treatment strategy in patients

with EOC. However, we think it would be beneficial to confirm these results with future prospective studies.

There were several important limitations to our study. Firstly, our study is a retrospective trial. Secondly, there was no healthy control group in our study.

CONCLUSION

EOC which is most common histologic type of the OCs, is still an important cause of mortality and morbidity. Therefore, it is important to predict prognosis to determine treatment strategies in EOC. SII and PNI are independent prognostic factors for OS in patients with EOC. Moreover, compared to other inflammation based indexes, PNI shows superior prognostic ability. PNI is an easy and reproducible biomarkers that can be used in routine practice.

Acknowledgements

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

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

References

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64:9
2. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds). Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
3. Kucukgoz Gulec U, Gumurdulu D, Guzel AB, et al. Prognostic importance of survivin, Ki-67, and topoisomerase II α in ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289(2):393–8
4. Kargin S, Cakir M, Gundes E, et al. Relationship of preoperative neutrophil lymphocyte ratio with prognosis in gastrointestinal stromal tumors. *Ulus Cerrahi Derg.* 2015;31(2):61–4.
5. Hong X, Cui B, Wang M, et al. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J. Exp. Med.* 2015; 236(4), 297–304.
6. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20(23): 6212–22.
7. Nie D, Gong H, Mao X, et al. Systemic immune-inflammation index predicts

- prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A retrospective study. *Gynecologic Oncology*. 2019; 152(2):259-264.
8. Tomitaa M, Ayabea T, Maedaa R, et al. Comparison of Inflammation-Based Prognostic Scores in Patients undergoing Curative Resection for Non-small Cell Lung Cancer. *World J Oncol*. 2018; 9(3):85-90.
 9. Wang Z, Wang J, Wang P. The prognostic value of prognostic nutritional index in hepatocellular carcinoma patients: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2018; 13(10):e0202987.
 10. Wang SH, Zhai ST, Lin H. Role of Prognostic Nutritional Index in patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Minerva Med*. 2016;107(5):322-7.
 11. Wang Y, Hu X, Huang Y, et al. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Kaohsiung J Med Sci*. 2020 Jan;36(1):54-61.
 12. Forrest LM, McMillan DC, McArdle CS, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2003; 89(6):1028–30.
 13. Wang Q, Song X, Zhao Y, et al. Preoperative high c-reactive protein/albumin ratio is a poor prognostic factor of oral squamous cell carcinoma. *Future Oncol*. 2019;15(19):2277-2286.
 14. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):803–10.
 15. Liu X, Sun X, Liu J, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Transl Oncol*. 2015;8(4):339-45.
 16. Wei XL, Wang FH, Zhang DS, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer*. 2015;15:350.
 17. Liu Y, Chen S, Zheng C, et al. The prognostic value of the preoperative c-reactive protein/albumin ratio in ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2017;17(1):285.
 18. Ostan R, Lanzarini C, Pini E, et al. Inflammaging and Cancer: A Challenge for the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2015; 7(4):2589-2621.
 19. Bausch D, Pausch T, Krauss T, et al. Neutrophil granulocyte derived MMP-9 is a VEGF independent functional component of the angiogenic switch in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Angiogenesis*. 2011;14(3):235–243.
 20. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces an epithelial-mesenchymal-like transition and promotes metastasis. *Cancer cell* 2011; 20(5):576-590.
 21. Guo D, Zhang J, Jing W, et al. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2018;14(25):2643-2650.
 22. Yang R, Chang Q, Meng X, et al. Prognostic value of Systemic immune-inflammation index in cancer: A meta-analysis. *Journal of Cancer*. 2018; 9(18): 3295-3302.
 23. Farolfi A, Petrone M, Scarpi E, et al. Inflammatory indexes as prognostic and predictive factors in ovarian cancer treated with chemotherapy alone or together with bevacizumab. A multicenter, retrospective analysis by the MITO Group (MITO 24). *Target. Oncol*. 2018;13(4):469-479.
 24. Ballmer PE, Ochsenein AF, Schutzhofmann S. Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease. *Metabolism*. 1994; 43(6):697-705.
 25. Mohri Y, Inoue Y, Tanaka K, et al. Prognostic nutritional index predicts postoperative outcome in colorectal cancer. *World J Surg*. 2013; 37(11): 2688–92.
 26. Miao Y, Li S, Yan Q, et al. Prognostic significance of preoperative prognostic nutritional index in epithelial ovarian Cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Oncol Res Treat*. 2016;39(11):712–9.
 27. Feng Z, Wen H, Ju X, et al. The preoperative prognostic nutritional index is a predictive and prognostic factor of high-grade serous ovarian cancer. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):883.
 28. Zhang W, Ye B, Liang W, et al. Preoperative prognostic nutritional index is a powerful predictor of prognosis in patients with stage III ovarian cancer. *Scientific RePorts*. 2017; 7(1): 9548.
 29. Dolan RD, McSorley ST, Horgan PG, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with advanced inoperable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2017; 116:134–146.
 30. Wang F, Li P, Li FS. Prognostic role of C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: A meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(29):e16064.

The Etiology of Acute Kidney Injury in Patient with Solid Tumor

Solid Tümörlü Hastalarda Böbrek Yetmezliği Nedenleri

İbrahim Yıldırım, Esra Durmuşoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Suam, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı.

Dergiye Ulaşma Tarihi: 31.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 03.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.42275

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanserli hastalarda tümörün kendisine ait ve tedavi ilişkili böbrek yetmezliği gelişebilmektedir. Onkolojik hasta popülasyonunda güncel sınıflama kriterleri ile akut böbrek yetmezliği epidemiyolojine ilişkin düzenli ve sistematik bilgilere ihtiyaç vardır. Bu çalışma kanser hastalarında gelişen böbrek yetmezliklerini etiyojilerine göre sınıflamak ve risk gruplarını belirlemek için planlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya onkoloji servisine herhangi bir nedenle yatmış ve böbrek yetmezliği tespit edilmiş 100 hasta dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak incelendi. Böbrek yetmezliği varlığı RIFLE-AKIN kriterlerine göre belirlendi ve hastalar prerenal, renal ve postrenal böbrek yetmezliği gruplarına ayrıldı. Eşik eden hastalıklar ve böbrek yetmezliğinin spesifik nedenleri bu üç grup baz alınarak chi square istatistiksel yöntemi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Solid tümörlü hastalarda en sık böbrek yetmezliği tipi prerenal nedenlere bağlıydı (%55). Prerenal böbrek yetmezliğinde en sık spesifik neden oral alım azlığı ve gastrointestinal kayıptı. Prerenal, renal ve postrenal böbrek yetmezlik grupları arasında yaş ortalamaları ($p=0.256$), cins ($p=0.259$), diyabetes mellitus ($p=0.739$), hipertansiyon ($p=0.789$) sigara içim ($p=0.945$) ve kemoterapötik ajan kullanıp kullanmama ($p=0.339$) sıklığı açısından önemli bir farklılık tespit edilmedi. Bu popülasyonda iskemik akut tübül nekroz sıklığında bariz bir artış gözlemlendi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kanserli hastalarda böbrek yetmezliği gelişim nedenleri farklılık gösterebilir. Onkolojik hasta popülasyonunda bu nedenlerin iyi dökümente edilmesi, kanserli hastaların sağkalım sürelerini uzatabilir. Gelişmekte olan ülkelerdeki kanserli tüm hastalarda, böbrek yetmezliği etiyojisini güncel bilgilerle değerlendirecek çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: akut böbrek yetmezliği, kemoterapi, kanser

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to evaluate the etiology of renal failure in patients with solid tumor. **METHODS:** The study was included 100 patients with acute renal failure. These patients were selected among hospitalized patients with solid tumor in Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Education and Research Hospital. The data of these patients were analyzed retrospectively. The presence of acute kidney injury was determined according to RIFLE-AKIN criteria. The patients were retrospectively classified into the following 3 groups: Prerenal, renal and postrenal acute kidney injury (AKI) groups. In these groups, specific causes of renal failure and comorbidities such as diabetes, coronary arteria disease etc. were compared using the chi square statistical analyze.

RESULTS: The most common type of renal failure in patients with solid tumor was prerenal acute kidney injury (%55). The most common specific cause in all groups with prerenal AKI was inadequate oral intake and gastrointestinal loss. No significant difference was detected in terms of the average age ($p=0.256$) and in terms of frequency of sex, diabetes mellitus, hypertension, smoking, whether chemotherapeutic agents in three groups ($p=0.259$, $p=0.739$, $p=0.789$, $p=0.945$, $p=0.339$). There was a marked increase in the frequency of ischemic acute tubular necrosis in the study population.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The causes of acute renal failure may differ from actuarial estimates in patients with cancer. Complete documentation of these causes in this population with tumor may increase surveys of these patients. In developing countries, multicenter prospective trials are needed to evaluate the etiology of all renal failure in this population.

Keywords: acute kidney injury, chemotherapy, cancer

GİRİŞ

Günümüzde kanser ilişkili ölüm oranları, yeni ilaçların kullanıma girmesiyle giderek

azalmaktadır. Hasta için en uygun ve en az zarar verici etkiye sahip yaklaşımlarla tedaviye olan hasta uyumu eskiye nazaran artmaktadır. Vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörleri

gibi hedefe yönelik ajanların da kanser kemoterapisine eklenmesi, kanserle mücadeleye yeni bir boyut kazandırmıştır. Benzer olumlu gelişmeler kemoterapötik ilaçların bulantı, kusma gibi diğer sistemler üzerinde istenmeyen etkilerin azaltılması alanında da olmuştur. Bu olumlu gelişmelerin yanı sıra tetkik ve tedavi sırasında kullanılan ilaçların hastalar üzerindeki olumsuz etkileri halen devam etmektedir.

Hasta sağkalımı açısından en önemli - tedavi ilişkili- yan etkilerden biri kanserli hastalarda böbrek yetmezliği gelişimidir. Çoğu kanser tiplerinin ileri yaş hastalarında görülmesi de böbrek yetmezliği gelişimini kolaylaştıran bir etkidir. Maligniteli hastalar aynı anda birçok sistemle ilişkili sorunları barındırabilir ve bu hastalarda böbrek yetmezliğinin farklı sebepleri olabilir (1). İntravasküler volümün azalması, kemoterapötik ilaçlarla beraber analjezik gibi diğer nefrotoksik ajanların kullanılması, idrar yolu obstrüksiyonları, kanserin kendisine ya da diğer komorbid hastalıklara bağlı böbrek tutulumları böbrek yetmezliği gelişimine zemin hazırlamaktadır. Hastaların yaşlarının ileri olması, daha önceden böbrek hastalığı bulunması ilave risk faktörleri arasındadır (1).

Genel popülasyonda böbrek yetmezliği nedenleri iyi dökümente edilmiştir ve gelişmekte olan ülkelerde en sık etken olarak prerenal faktörler gösterilmiştir (2). Hastaneye yatan tüm hastalar için ABY insidansı %1,9 olarak bildirilmiştir (3). ABY olan çoğu hastada da sepsis ve böbrek dışında multiorgan tutulumu yapan sistemik bir problem rapor edilmektedir. ABY gelişen hastaların %7,5'ünde renal replasman ihtiyacı olmaktadır ve ABY gelişen hastalarda mortalite oranı %2,3 olarak hesaplanmıştır (3). Son zamanlarda yapılan diğer araştırmalarda serum kreatinin düzeyindeki 0,3 mg/dl'lik artışların bile düzeltilmiş mortalite riskinde önemli artışlara yol açtığı vurgulanmaktadır (4).

Onkolojik hasta popülasyonunda ise ABY epidemiyolojisine ilişkin daha düzenli ve sistematik bilgilere ihtiyaç vardır. Bu hastalarda sitotoksik ilaçlara bağlı nefrotoksisite önemli bir böbrek yetmezliği nedeni gibi gözükse de böbrek yetmezliğinin diğer nedenleri çok irdelenmemiştir ve yeni kemoterapötik ajanların böbrek yetmezliğine etkisi de az bilinmektedir. Bu çalışma, solid organ kanserli ve tıbbi onkoloji takipli hastalarda böbrek

yetmezliği gelişme sıklığı, şiddeti, böbrek yetmezliği gelişim nedenleri ve böbrek yetmezliğinin akibetinin araştırılması için tasarlanmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma 01.04.2019-27.12.2019 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Tıbbi Onkoloji servisine herhangi bir nedenle yatırılan kanser hastalarının verileri retrospektif incelenerek yapıldı. Kontrollerde serum kreatinin değeri bazal değerinden 0,3 mg/dl veya daha fazla yükselen hastalar akut böbrek yetmezliği kabul edilerek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların tüm hastane başvuru kayıtları, ilk teşhis ve tedavi zamanına kadar geriye dönük olarak incelendi. Böbrek yetmezliği nedeni tam olarak belirlenemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, onkoloji bölümüne başvuru gerekçeleri, tanıları, komorbid hastalıkları, tedavileri, serum kreatinin değerleri, tam idrar analizi, renal ultrason raporları ile kemoterapi kür ve tarihleri, hospitalizasyon nedenleri kaydedildi.

Hastalar böbrek yetmezliği gelişim nedenlerine göre; prerenal, renal ve postrenal olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Böbrek yetmezliği evrelemesi için DOQI (Dialysis Outcome Quality Index) sınıflandırması kullanıldı. Böbrek yetmezliği gelişen kanser hastaları, kolorektal kanserler, meme kanserleri gibi tümörün orjin aldığı dokuya göre gruplara ayrıldı ve bu gruplarda böbrek yetmezlik nedenleri incelendi. Yine bu hastalar aldıkları kemoterapötik ilaçlara göre nefrotoksik olduğu bilinen kemoterapötik kullanan ve nefrotoksik olmayan ilaçları kullananlar ve henüz kemoterapi almamış olanlar diye üç gruba bölündü ve tedavi ajanlarının hangi türden böbrek yetmezliği yaptığına bakıldı.

Hastaların maligniteye yönelik tedavi alma durumları ise; tanı konulduktan sonra kemoterapi, radyoterapi veya hedefe yönelik ajan kullanıp da tedavisi 3 aydan uzun süre önce kesilenler “önceden tedavi almış olanlar”, halen kemoterapisi devam ederken böbrek yetmezliği gelişenler “aktif kemoterapi alanlar” ve henüz kemoterapi ya da radyoterapi almamış olanlar ise “önceden tedavi almamış olanlar” şeklinde sınıflandırıldı.

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 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm analizler SPSS yazılımı ile yapıldı (Versiyon 23.0).

SONUÇLAR

Çalışma tıbbi onkoloji polikliniklerine başvuran toplam 1675 hastanın verileri incelenerek böbrek yetmezliği geliştiği saptanan 100 hasta ile tamamlandı.

Böbrek yetmezliği gelişen bu popülasyonda en sık erkeklerde sırasıyla akciğer, mide, kolon, kadınlarda ise sırasıyla meme, over ve kolon kanseri vardı. Dağılımlar şekil 1 de gösterilmiş, sıklıklar ise tablo 1 de verilmiştir. Kemik ve bağ doku tümörleri, mesane tümörleri, nöroendokrin tümörleri, primeri bilinmeyen tümörler, baş, boyun ve beyin tümörleri, mezotelyoma sayıca az olduğu için tabloda gösterilmemiş ve istatistiksel değerlendirilmeye alınmamıştır.

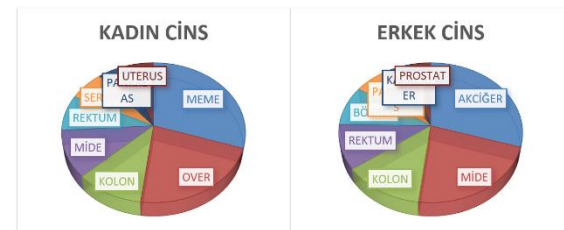
Hastaların yaş ortalaması 60,89 ($\pm 13,018$) idi ve 74 tanesi erkek (%74), 26 tanesi kadını (%26).

Çalışmaya dahil edilen kanser hastalarının 55 tanesinde (%55) prerenal nedenlere bağlı, 37 (%37) tanesinde renal nedenlere bağlı, 8 (%8) tanesinde de postrenal nedenlere bağlı böbrek yetmezliği gelişmişti. Yaş ortalamaları açısından bu üç grup arasında bir fark yoktu ($p=0.256$), cins açısından da anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p=0.259$). Katılımcıların 23 tanesinde diyabetes mellitus (DM), 36 tanesinde hipertansiyon (HT), 20 tanesinde koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü, 47 tanesinde sigara içimi öyküsü vardı. 13 tane hasta ise hastalığın başlamasından en az 5 yıl önce sigara içmesini bırakmıştı. Böbrek yetmezliği alt tipine göre prerenal, renal yada postrenal böbrek yetmezliği gelişen gruplarda; DM ($p=0.739$), HT ($p=0.789$), sigara içimi ($p=0.945$), önceden böbrek yetmezliği ($p=0.735$), ultrason veya tomografi görüntüleme tetkiklerinde renal parankimal hastalık ($p=0.432$) ve nefrotoksik olduğu bilinen kemoterapitik ajan kullanma ($p=0.339$) sıklığı açısından önemli bir farklılık yoktu.

Akciğer, meme, over, mide ve kolorektal kanserli hastalarda prerenal, renal ya da postrenal akut böbrek yetmezliği (ABY) gelişme oranları karşılaştırıldı. Sıklık açısından bu kanser grupları arasında bir fark saptanmadı ($p=0,562$). Bu oranlar tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışma popülasyonundaki kolorektal, pankreas, meme ve over kanserli hastaların hiçbirinde postrenal ABY gözlenmedi. Renal nedenler en sık diğer başlığı altında kalan primeri bilinmeyen kanserler, mesane, kemik ve bağ dokusundan orjin alan gibi kanserlerde gözlemlendi. Ancak bu hastaların sayıları çok düşük olduğu için istatistiksel olarak bir analiz yapılmadı.

22 hastada henüz bir kemoterapi başlanmadan böbrek yetmezliği tespit edildi. Tedavi planlanmış ama henüz kemoterapi başlanmamış hastalar ile önceden kemoterapi almış hastalar arasında böbrek yetmezliği gelişim tipi açısından bir fark tespit edilmedi ($p=0.097$).

Böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz ihtiyacı olan hasta sayısı üç taneydi. İki tanesinde kalıcı diyaliz ihtiyacı olmamıştı. Hemodiyalize devam eden bir hasta vardı o da hastalığın erken döneminde diyaliz hastası olmuştu. Prerenal böbrek yetmezliklerinin tamamı düzelmişti. Çalışma hastalarının 12 tanesinin eks olduğu gözlemlendi. Bunlardan 6 tanesi prerenal, 6 tanesi de renal nedenlerle böbrek yetmezliğine girmişti. Sepsis nedeni ile ölen 4 hastada böbrek yetmezliğinin evresi daha ileri idi.



Şekil 1: Böbrek yetmezliği gelişen solid organ tümürlü hastalardaki tümör dağılım grafiği

Tablo 1: Böbrek yetmezliği gelişen solid organ tümürlü hastalardaki tümör dağılım yüzdeleri

KADIN (n=26)	SIKLIK (%)	ERKEK (n=74)	SIKLIK (%)
Meme malign neoplazm	22	Akciğer malign neoplazmı	23
Over malign neoplazm	16	Mide malign neoplazmı	17
Kolon malign neoplazmı	8	Kolon malign neoplazmı	10
Mide malign neoplazmı	8	Rektum malign neoplazmı	8
Rektum malign neoplazmı	6	Böbrek malign neoplazmı	7
Serviks malign neoplazmı	5	Pankreas malign neoplazmı	5
Pankreas malign neoplazmı	4	Karaciğer skonder neoplazmı	4
Uteri malign neoplazmı	4	Prostat malign neoplazmı	3

Tablo 2: Sık görülen kanserlerde gelişen böbrek yetmezliği tipi oranları

	AKCİĞER	MİDE	KOLON	PANKREAS	REKTUM	MEME	OVER
PRERENAL (%)	76	56	73	63	57	80	100
RENAL (%)	18	31	27	37	43	20	0
POSTRENAL (%)	6	13	0	0	0	0	0
Toplam Hasta (n)	17	16	11	8	7	5	3

Tablo 3: Solit organ tümörlü hastalarda akut böbrek yetmezliği nedenleri

	n	Yüzde
PRERENAL NEDENLER		
Volüm Kaybı		
Oral alım azlığı	24	24
GİS ile kayıp	14	14
Üçüncü boşluğa kayıp	5	5
Renal yolla kayıp	4	4
Venoklüsiv Hastalık	4	4
RENAL NEDENLER		
Toksik ATN		
Nefrotoksik kontrast alımı	12	12
Nefrotoksik antibiyotik alımı	3	3
Nefrotoksik kemoterapotik ajan	5	5
İskemik ATN		
İskemik ATN	9	9
Sepsis	6	6
POSTRENAL NEDENLER		
Hidronefroz	8	8
Retropitoneal fibrozis	0	0

Bu tabloda sadece çalışma hastalarında gözlenen akut böbrek yetmezliği nedenleri yer almaktadır.

TARTIŞMA

Onkolojik hasta popülasyonunda geriye dönük olarak gerçekleştirilen çalışmamız, tüm nedenlere bağlı böbrek yetmezliği gelişen 100 hastanın verileri incelenerek tamamlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda en sık görülen kanser türleri sırasıyla akciğer, kolon ve meme kanseri idi ve katılımcıların %74'ü erkekti. Bu çalışmada erkek cinsiyet oranı diğer çalışmalarda belirtilenlerden fazlaydı. Hastalarımızda gelişen en sık böbrek yetmezliği nedeni ise prerenal nedenlere bağlıydı. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak yapılandırıldığından ve örneklemelerin özel bir popülasyondan alınmasından dolayı komorbid hastalık oranları, hastalıkların cinsiyete göre dağılımları, malign hastalık sıklıkları genel popülasyonla farklılık gösteriyordu. Nitekim ülkemizde 2012 yılı verilerine göre kanser insidansı 100000'de erkeklerde 277, kadınlarda 188, ortalama 233 olarak bildirilmektedir (URL-1,2016. <http://turkkanser.org.tr/news>). Hasta popülasyonunun tümör tiplerine göre dağılımına bakıldığında en sık görülen 3 kanser tipi gelişmiş ülkelerde erkeklerde sırasıyla akciğer-bronş-trakea, prostat, kolorektal, kadınlarda meme, kolorektal, akciğer-bronş-trakea kanserleri, az gelişmiş ülkelerde ise erkeklerde akciğer-bronş-trakea, karaciğer, mide, kadınlarda meme, akciğer-bronş-trakea, serviks uteri kanserleridir (<https://gco.iarc.fr>). Türkiye'deki kanser verilerinde erkeklerde sırasıyla akciğer-bronş-trakea, prostat, kolorektal, kadınlarda meme, tiroid, kolorektal

kanserler ilk üç sırayı almaktadır (<http://turkkanser.org.tr/>). Çalışmamıza dahil edilen kanserli hastaların yaş ortalaması diğer literatür bilgileriyle (60±12) uyuşuyordu (<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2014>).

Genel popülasyonda ABY nedenleri iyi irdelenmiş ve dökümente edilmiştir. Ancak ABY epidemiyolojisi ile ilgili detaylı çalışmaların çoğu gelişmiş ülkelerde ve yeni akut böbrek hasarı tanım kriterlerinden önce yapılmıştır. Gelişmiş ülkelerde yapılan yakın bir çalışmada, mevcut hastalıklarının kanser olup olmamasına bakılmaksızın hastaneye ABY ile yatırılan hastalarda en sık ABY nedeni olarak akut tubüler nekroz (ATN) ve prerenal hastalık bildirilmiştir (5). İspanya'da yapılan 748 böbrek yetmezlikli hastalarda bu araştırmada 13 tane üçüncü basamak hastane merkezindeki datalar incelenmiş ve ABY'nin en sık nedeni %45'lik bir oranla ATN olarak saptanmıştır (5). Prerenal nedenler %21'lik oranla ikinci sırayı almıştır. Aynı makalede obstrüktif nefropatilerin oranı %10, glomerülonefritler veya vaskülitlerin oranı %4, akut interstisyel nefritler %2 ve ateroemboli %1 olarak rapor edilmiştir. %13 oranında ise kronik böbrek yetmezliği (KBY) zemininde gelişen ATN ve prerenal hastalık birlikteliğine rastlanmıştır (5). Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda bu oranlar farklılık göstermektedir ve ATN sıklığı %70'lere kadar yükselmektedir (6). Az gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda prerenal nedenli ABY tüm ABY nedenleri arasında ilk sıradadır (2).

Onkolojik hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda ise böbrek yetmezliği oranları şu şekildedir; kanser nedeniyle sistemik kemoterapi alan 163,071 hastalık bir çalışmada hospitalize edilen hastaların 1/10'unda böbrek yetmezliği tespit edilmiştir (7) 5 yıllık takipte ABY insidansı en yüksek olan kanserler multiple myelom (%26), mesane (%19), lösemi (%15) ve böbrek kanserleri olarak bildirilmiştir (<https://www.uptodate.com>). Sistemik tedaviyi izleyen 90 günlük periyotta ileri evre kanser, zeminde KBY olması ve DM birlikteliği ABY riskini artırıcı etmenler olarak izlenmiştir (7). Diğer çalışmalarda kritik hastalarda, (8) nefrektomi geçiren böbrek tümörlü hastalarda ABY riskinin arttığı gösterilmiştir (9) Ancak bu çalışmaların hiçbirinde böbrek yetmezliği alt grup analizleri yapılmamıştır. Yaptığımız çalışmada biz onkolojik hastalarda böbrek

yetmezliği gelişme sıklığını %15 olarak saptadık. Toplam 55 hastada prerenal, 37 hastada renal, 8 hastada postrenal nedenlere bağlı ABY gelişmişti. Daha detaylı datalar tablo 3'de verilmiştir. Bu oranlar gelişmekte olan ülke profiline daha çok uymaktadır. Gelişmiş ülkelerde genel popülasyonda ABY en sık renal nedenlere bağlıdır (5).

Onkolojik hastalarda vurgulanan diğer bir konu da kemoterapötik ajanların neden olduğu böbrek yetmezlikleridir. Klinik olarak böbrek yetmezliği asemptomatik kreatinin yüksekliğinden renal replasman tedavisine kadar gidebilen bir süreci içerebilir. Kemoterapötik ajanlar hem prerenal hem de renal nedenlerle ABY'e neden olabilir. Renal nedenler daha çok tubüler toksik etkiye bağlıdır ve platin bazlı kemoterapötik ilaçlarla daha sık görülmektedir. Çalışmamızda kontrast ile gelişen nefropatilerin diğer nefrotoksik ajanlarla gelişen renal böbrek yetmezliklerini geride bıraktığı gözlenmiştir. Renal doz ayarlamaları ve daha az toksik kemoterapötiklerin seçilmesi ile bu ajanların nefrotoksik etkilerinden kaçınılmasına olanak sağlamıştır. Ama kontrastlı görüntülemelerin bu tarzda fazla alternatifleri bulunmaması ve sıklıkla aynı hastalarda mükerrer kontrastlı tetkiklerin gerekliliği kontrast nefropati sıklığının yüksek kalmasına neden olmuştur.

Birçok gözlemsel çalışmada ABY gelişen kanserli hastalarda özellikle de renal replasman tedavisi gerekenlerde mortalite riski ABY gelişmeyen kanser hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (6, 8, 10) KBY, kanser tedavisinin ve kanserin kendisinin sık görülen bir komplikasyonudur. 4077 hastalık prospektif bir çalışmada onkolojik hastaların %30'unda eGFR 45-59 mL/dak/1,73 m² %8,3'ünde de 45 mL/dak/1,73 m² altında tespit edilmiştir (11) KBY mevcudiyetinin kanser hastalarında ölüm oranının artırıp artırmadığı tartışmalıdır (12). Bu çalışmada prerenal nedenlere bağlı ABY gelişen 5 hasta, renal nedenlere bağlı gelişen ABY 5 hasta yaşamını yitirmiştir. Bu oranlar renal nedenlere bağlı mortalitenin daha fazla olabileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak onkolojik hastalarda da böbrek yetmezliği gelişimi mortalite oranını yükseltmektedir ve önlenabilir sebepleri tespit etmek bu hastaların daha uzun yaşamalarını

sağlayabilir. Prerenal ve postrenal nedenleri iyi irdelemek ve saptamak ve bunları düzeltmek üzerinde durulması gereken iki büyük konu gibi durmaktadır. Genel popülasyon çalışmalarında daha düşük olan iskemik ATN gelişme sıklığı bizim çalışmamızda daha yüksek oranda gözlenmiştir.

Conflict of interest:None

References

1. Glassock, R.J. and Massry, S.G. Neoplasia Textbook of Nephrology. In: Glassock RJ, Massry SG eds. Williams and Wilkins, 3th ed Baltimore, 1996:1117-1123.
2. Erek E. Böbrek Yetersizliği. Editör Erek E., Nefroloji, 5. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2005:269-278.
3. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL: Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:43-51.
4. Cem S. Akut Böbrek Yetmezliği. Editörler; Nuro A, Melda D. Nefroloji, 2. Baskı. İstanbul, Karakter Color, 2008:257-276.
5. Darmon M, Cioldi M, Thiery G, et al. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. Crit Care 2006;10(2): 211.
6. Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, et al. Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Cancer 2010;116(17):4063-8.
7. Kitchlu A, McArthur E, Amir E, et al. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-Based Cohort Study. J Natl Cancer Inst 2018;111(7):727-736.
8. Libório AB, Abreu KL, Silva GB Jr, et al. Predicting hospital mortality in critically ill cancer patients according to acute kidney injury severity. Oncology 2011;80:160-6.
9. Cho A, Lee JE, Kwon GY, et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3496-501.
10. Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, et al. Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. J Clin Oncol 2006;24:4003-10.
11. Iff S, Craig JC, Turner R, et al. Reduced estimated GFR and cancer mortality. Am J Kidney Dis. 2014; 63:23-30.
12. Yang Y, Li HY, Zhou Q, et al. Renal Function and All-Cause Mortality Risk Among Cancer Patients. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3728.

Evaluation Of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Procedures: A Retrospective Study

Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi İşlemlerinin Değerlendirilmesi: Retrospektif Bir Çalışma

Onur Can Kılınc¹, Nihat Okçu²

¹Haymana Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Ankara, Türkiye

²Medipol Üniversitesi Pendik Hastanesi, Gastroenteroloji, İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 26.08.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.67944

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) pankreatikobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli bir yöntemdir. Bu çalışmada ERCP sonuçlarının, işlem sırasında yapılan müdahalelerin, işlem sonrası gelişen komplikasyonların ve ERCP sırasında yapılan müdahaleler ile komplikasyonlar arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya 574 hastaya yapılan 774 ERCP işlemi dahil edilmiş ve vakalar retrospektif olarak incelenmiştir.

BULGULAR: Endoskopik kanülizasyon %88,4 vakada başarılıydı. İşlem sonrası en çok rapor edilen sonuçlar sırasıyla koledokolitiazis (%39,5), koledokta darlık (%22) ve mikrolitiazis (%20,9) idi. İşlem sonrası klinik olarak anlamlı komplikasyon görülme oranı toplamda %14,8 idi. Pankreatit %9,8, klinik olarak anlamlı kanama %4, kardiyopulmoner komplikasyonlar ise %1,9 oranında görüldü. Mortalite oranı %0,9 olarak bulundu. Başarısız kanülizasyon sonucuna sahip vakalarda daha sık ön kesi yapıldığı tespit edildi (p=0,000). Ön kesi yapılan vakalarda kanama ve pankreatit komplikasyonları daha sık tespit edildi (p=0,009; p=0,007). Pankreatik stent uygulanan vakalarda pankreatit komplikasyonu daha sık tespit edildi (p=0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Post-ERCP pankreatit ve kanama riskini azaltmak adına ön kesi işlemlinden mümkün oldukça kaçınılması; başarısız kanülizasyon halinde papillayı daha fazla travmatize etmek yerine işlemin sonraki bir seansa ertelenmesi; PEP riskini azaltmak amacı ile pankreatik stent takılması işleminin ise sadece bu konuda çok deneyimli merkezlerce gerçekleştirilmesi uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, sonuçlar, komplikasyonlar, pankreatit, profilaktik stentleme

ABSTRACT

INTRODUCTION: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is an important procedure in diagnosis and treatment of pancreaticobiliary diseases. In this study we aimed to evaluate outcomes, procedural interventions, complications and relations between procedural interventions and complications of ERCP procedures.

METHODS: A total of 774 ERCP procedures performed on 574 patients were included and investigated retrospectively in this study.

RESULTS: Endoscopic cannulation was successful in 88.4% of the cases. The most reported outcomes were choledocholithiasis (39.5%), stenosis in the common bile duct (22%) and microlithiasis (20.9%). The incidence of clinically significant procedure related complications was 14.8% in total. Pancreatitis was observed in 9.8% of the cases, clinically significant bleeding was observed in 4% of the cases, and cardiopulmonary complications were observed in 1.9% of the cases. The mortality rate was found to be 0.9%. Pre-cut sphincterotomy technique was found to be more frequently applied in failed cannulation cases (p=0.000). Post-ERCP bleeding and pancreatitis were observed more frequently in cases which pre-cut sphincterotomy technique was applied (p=0.009; p=0.007). Post-ERCP pancreatitis was found to be more frequent in cases which pancreatic stent implantation was performed (p=0.001).

DISCUSSION AND CONCLUSION: It would be appropriate to avoid pre-cut sphincterotomy as much as possible in order to reduce the risk of post-ERCP pancreatitis and bleeding; to postpone the procedure to a latter session in case of failed cannulation instead of traumatizing the papilla further; and prophylactic pancreatic stenting should only be performed in highly experienced centers.

Keywords: endoscopic retrograde cholangiopancreatography, outcome, complications, pancreatitis, prophylactic stenting

INTRODUCTION

Since its first description in 1968 by McCune et al., endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has become an important and widely used procedure in diagnosis and treatment of pancreaticobiliary diseases (1, 2). With the introduction of endoscopic sphincterotomy in 1974, therapeutic use of ERCP has increased (2, 3). Over the years, ERCP has become more of a treatment method than a diagnostic method (4). Approximately 500,000 ERCP procedures are performed annually in the United States, with complications ranging from 4% to 10% and mortality ranging from 0.05% to 1%. Since ERCP is a complicated endoscopic procedure with possible serious complications, purely diagnostic ERCP procedures are now less preferred and has been replaced by less or non-invasive diagnostic methods such as endoscopic ultrasonography (EUS) and MR cholangiopancreatography (MRCP) (5). Although it has higher morbidity and mortality rates compared to other endoscopic procedures, it is possible to accept ERCP a safer procedure compared to surgery.

ERCP can be used in diagnosis and treatment of diseases of the bile duct, pancreatic diseases and ampullary tumors. One of the most common indication of ERCP is choledocholithiasis, which is the most common cause of biliary obstructions. Even though small stones may occasionally be missed, the sensitivity and the specificity of ERCP for detecting common duct stones is over 95%. Endoscopic sphincterotomy and stone extraction is highly successful in these cases in experienced centers (2).

Post-ERCP complications include post-ERCP pancreatitis (PEP), bleeding, perforation, infectious complications such as cholangitis and cholecystitis, cardiopulmonary complications, death and other rare complications such as pneumothorax, contrast allergy and post-sphincterotomy stenosis. PEP is the most common serious post-ERCP complication and is estimated to result in costs exceeding 150 million dollars in the United States annually. With appropriate patient selection, incidence of PEP may decrease. EUS and MRCP are almost equal in detection of pancreaticobiliary diseases such as choledocholithiasis and do not possess the risk

of PEP. Therefore it would be appropriate to perform ERCP only if the possibility of therapeutic intervention is high (6).

MATERIALS AND METHODS

A total of 774 ERCP procedures performed on 574 patients between January 2013 and December 2015 in Endoscopy Unit of Gastroenterology Clinic of [Hidden for Blind Review] University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine were included in our study. The demographic characteristics of patients; outcomes, procedural interventions, complications and relations between procedural interventions and complications of ERCP procedures were investigated. This study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of [Hidden for Blind Review] University Faculty of Medicine (No: 2016/6-21) and complies with research and publication ethics.

Complications were mostly defined according to consensus criteria (7). Pancreatitis is defined as new or worsened abdominal pain (clinical pancreatitis) with an increase in serum amylase to more than 3 times the upper limit of normal at more than 24 hours after the procedure that required admission or prolonged the planned admission to at least 2 days. The patient was not accepted as PEP in cases where amylase was already elevated at the admission and this elevation continued after the procedure. Pancreatitis is graded mild if it required 2 to 3 days of hospitalization; moderate if it required 4 to 10 days of hospitalization; and severe if it required more than 10 days of hospitalization, or if hemorrhagic pancreatitis, abscess, phlegmon or pseudocyst developed, or necessitated percutaneous or surgical intervention, or contributed to death. Bleeding is defined as a drop in hemoglobin concentration of at least 2 g/dL or the need for a blood transfusion within 14 days after the procedure. Clinical findings of the bleeding (such as hematemesis or melena) were not considered for the definition. Bleeding is graded mild (clinically insignificant) if there was no need for a transfusion, moderate if 4 or less transfusions were given, and severe if 5 or more transfusions were given or necessitated angiographic intervention or surgery, or contributed to death. Solely endoscopically

observed bleeding is also accepted as mild (clinically insignificant).

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data was performed using the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21 (Armonk, NY: IBM Corp). Continuous data were presented as mean (\pm standard deviation) and the categorical data were presented as frequency and percentage (n, %). Pearson's chi-square test and Fisher's exact test was used to compare groups. Bonferroni correction is applied for more than two group comparisons. P values smaller than 0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

The mean age of the cases was 59.63 ± 18.07 . The youngest patient was 15 years old and the oldest patient was 96 years old at the time of the procedure. 56.2% of the cases (435 cases) were female patients.

Cases were divided into three groups according to patient age; ≤ 40 years old, 41 to 59 years old, and ≥ 60 years old. There were 145 cases (18.7%) in the age group of 40 years and below, 192 cases (24.8%) in the age group of 41 to 59 years, and 437 cases (56.5%) in the age group of 60 years and above.

ERCP was performed only once in 451 (78.6%) of 574 patients who underwent ERCP, and 123 (21.4%) patients had more than one ERCP.

Papillary biopsy was performed in 34 cases (4.4%). Pre-cut sphincterotomy was performed in 54 cases (7%), biliary sphincterotomy was performed in 365 cases (47.2%), and in 36 cases (4.7%) previously existing biliary sphincterotomy was expanded. Pancreatic sphincterotomy was performed in 5 cases (0.6%). Lithotripsy was performed in 20 cases (2.6%). Biliary stent implantation was performed in 282 cases (36.4%) and pancreatic stent implantation was performed in 10 cases (1.3%).

Only single outcome was reported in 721 cases, and in the remaining 53 cases two or three outcomes were reported (e.g. "papillary tumor + choledocholithiasis"). Endoscopic cannulation was successful in 684 cases (88.4%). Only 24 cases (3.1%) were reported to be normal; the remaining 750 cases were reported to have at least one pathologic

outcome. The most reported outcomes were choledocholithiasis, stenosis in the common bile duct, and microlithiasis. Outcomes of ERCP was shown in Table 1.

Table 1. Outcomes of ERCP

	n	%
Choledocholithiasis	306	39,5
<u>Stenosis in the common bile duct</u>	170	22
- Stenosis in the distal part of common bile duct	90	11,6
- Stenosis in the middle part of common bile duct	30	3,9
- Stenosis in the proximal part of common bile duct	17	2,2
- Stenosis in the hilar part of common bile duct	32	4,1
- Multiple stenosis in the common bile duct	1	0,1
Microlithiasis	162	20,9
Failed cannulation	90	11,6
Papillary tumor	30	3,9
Normal	24	3,1
Contrast leakage	10	1,3
Choledochal cyst	6	0,8
Stenosis in intrahepatic bile ducts	5	0,6
Other	27	3,5

No procedure related complication was seen in 571 cases (73.8%), and in the remaining 203 cases (26.2%) at least one procedure related complication (clinically significant and insignificant in total) was seen. Of these 203 cases, only single complication was seen in 171 cases, and in the remaining 32 cases two, three or four complications were seen simultaneously. The most seen procedure related complications was bleeding with 119 cases (15.4%), although 4% were clinically significant and 11.4% were clinically insignificant. The second one was pancreatitis and the third one was cardiopulmonary complications. The mortality rate was found to be 0.9% (7 cases). The cause of death was pancreatitis in two cases, bleeding in two cases, cholangiosepsis in two cases, and cardiopulmonary in one case. Complications of ERCP was shown in Table 2.

When the outcomes of ERCP were evaluated according to gender, stenosis in the distal part of the common bile duct was found to be significantly more frequent in males ($p=0.004$), and papilla tumor was found to be significantly more frequent in females ($p=0.002$). Apart from these two outcomes, no significant difference was found between genders.

When the complications of ERCP were evaluated according to gender, no significant difference was found between genders.

When the outcomes of ERCP were evaluated according to age groups, failed cannulation ($p=0.004$) and stenosis in the distal

part of the common bile duct ($p=0.017$) were found to be significantly less frequent in the age group of 40 years and below. Microlithiasis was found to be significantly more frequent in the group of 40 years and below compared to the group of 60 years and above ($p=0.004$). Normal outcome was found to be significantly more frequent in the group of 41-59 years old compared to the group of 60 years and above ($p=0.004$). Papillary tumor was found to be significantly more frequent in the group of 60 years and above compared to the group of 40 years and below ($p=0.005$). Apart from these outcomes, no significant difference was found between age groups.

Table 2. Complications of ERCP

	n	%
Bleeding	119	15,4
- Mild (Clinically insignificant)	88	11,4
- Moderate	28	3,6
- Severe	3	0,4
Pancreatitis	76	9,8
- Mild	42	5,4
- Moderate	30	3,9
- Severe	4	0,5
Cardiopulmonary	15	1,9
Cholangitis	13	1,7
Death	7	0,9
Cholecystitis	3	0,4
Perforation	3	0,4
Stone impaction	3	0,4
Biloma	1	0,1
Pancreatic abscess	1	0,1

When the complications of ERCP were evaluated according to age groups, pancreatitis was found to be significantly more frequent in the group of 41-59 years old compared to the group of 60 years and above ($p=0.015$). Apart from this, no significant difference was found between age groups.

There were no significant relationship between papillary biopsy and bleeding ($p=0.117$), pancreatitis ($p=0.567$), or perforation ($p=0.567$).

Pre-cut sphincterotomy was found to be more frequently performed in failed cannulation cases ($p=0.000$).

Bleeding and pancreatitis were observed more frequently in cases which pre-cut sphincterotomy was performed ($p=0.009$; $p=0.007$).

There were no significant relationship between biliary sphincterotomy and bleeding or pancreatitis ($p=0.289$; $p=0.223$). There were also no significant relationship between

pancreatic sphincterotomy and bleeding or pancreatitis ($p=1.000$; $p=0.404$).

There was no significant relationship between biliary stent implantation and pancreatitis ($p=0.093$). Pancreatitis was observed more frequently in cases which pancreatic stent implantation was performed ($p=0.001$).

DISCUSSION

A deep, successful cannulation of the common bile duct and/or pancreatic duct is necessary to perform diagnostic and therapeutic procedures. The rate of successful cannulation in our study was consistent with the literature, given the fact that failed cannulation during ERCP is known to occur 5%-20% of all cases (8).

Only 3.1% of the cases were reported to be normal in our study due to the fact that not diagnostic, but therapeutic ERCP procedures were more commonly performed.

The most reported outcome was choledocholithiasis, and microlithiasis was in the third line in our study. The most common indication for ERCP is choledocholithiasis in the literature. In a study that investigated 1072 ERCP procedures, 46.6% of the procedures were performed with indication for choledocholithiasis (5). Our results were also consistent with other studies, as well (9, 10).

The second most reported outcome was stenosis in the common bile duct. Given the fact that pancreaticobiliary malignancies are more frequently seen over 60 years of age (11) and that more than half of our cases were over 60 years of age, it is reasonable to have this result.

Rate of overall procedure related complications is generally accepted to be between 5% and 10% (11-14). However the definitions used for post-ERCP pancreatitis and bleeding differ in the literature, which naturally affects the ratios. The incidence of procedure related complications was 26.2% in total in our study. The incidence of bleeding (clinically significant and insignificant in total) was 15.4%. The reason of the higher rate of complications seen in our study compared to the literature was because clinically insignificant bleedings were included. When we exclude this, overall incidence of procedure related complications becomes 14.8%, which can be considered acceptable given the fact

that this university hospital is the highest level healthcare institution in its region and therefore the patient population has a relatively higher risk.

PEP and its severity were defined using the consensus criteria (7). The incidence of PEP is generally accepted to be between 3% and 10% (6, 11, 14-16). However, it can be as high as 42% in high-risk patients (17). The incidence of PEP was 9.8% in our study which was consistent with the literature. In a meta-analysis performed by Kochar et al. (18), 13,296 ERCP procedures were examined and the incidence of PEP was found to be 9.7%, similar to our study.

For the definition of bleeding we have adopted an inhouse criteria. Even though our criteria was similar to the consensus criteria (7), the clinical findings of the bleeding (such as hematemesis or melena) was considered a must be in the consensus criteria, unlike ours. Again, unlike the consensus criteria, the amount of decrease in hemoglobin concentration was accepted as two units instead of three to call it a bleeding in our study. In this respect, the definition of bleeding we used was wider and similar to what Freeman and his colleagues used in their study (19).

It is generally accepted that it is possible to see bleeding endoscopically in 10% to 30% cases after sphincterotomy and this is not accepted as a procedural complication if there is not any clinical findings of the bleeding or a need for blood transfusion (20). Since our study was a retrospective designed study, we have reached the post-procedural clinical status of in-patients by examining their epicrisis reports, and we were not able to reach the post-procedural clinical status of out-patients. In epicrisis reports we have examined, not all of them specified if there was a clinical finding of the bleeding. Due to these reasons we had to keep our bleeding definition wide as possible and accept endoscopically seen bleedings as a complication. To compensate this, the cases in which there was a two or more levels of drop in hemoglobin concentration yet did not require a blood transfusion or an intervention and the cases in which the bleeding was seen endoscopically yet did not require a blood transfusion or an intervention were accepted as clinically insignificant.

The incidence of bleeding is accepted to be between 0.2% and 5% in the literature (15). The incidence of bleeding was found to be 15.4% in our study, however the rate of clinically significant bleeding was 4%. This value was consistent with the literature.

The incidence of cardiopulmonary complications, infectious complications (i.e. cholangitis and cholecystitis), perforation and mortality in our study were also consistent with the literature.

In our study, stenosis in the distal part of the common bile duct was found to be more frequent in males and papilla tumor was found to be more frequent in females. When the complications of ERCP were evaluated according to gender, no significant difference was found between genders. Considering the fact that cholangiocellular carcinomas and pancreatic carcinomas are largely responsible for choledochal strictures and that these two malignancies are more frequent in males (11, 21), it is reasonable to see stenosis in the distal part of the common bile duct more frequently in males. When the epidemiology of papilla tumors is examined, it has been reported that papilla tumors are seen more frequently in males (22), unlike in our study. Although it has been reported that female gender is a risk factor for the development of PEP (6, 18), there was no significant difference in the incidence of PEP between genders in our study.

Failed cannulation and stenosis in the distal part of the common bile duct were found to be less frequent in the age group of 40 years and below in our study. In a study examining the ERCP in the elderly pointed out that failed cannulation is more common in elder patients (23), which was consistent with our study. Considering the fact that neoplasms that cause stenosis in the common bile duct increases with age, it is reasonable that we found stenosis in the distal part of the common bile duct less frequent in the age group of 40 years and below.

Pre-cut sphincterotomy is a technique that is used for difficult cannulations to increase the success of cannulation. It is accepted that pre-cut sphincterotomy increases the incidence of PEP and bleeding (24, 25). In our study, pre-cut sphincterotomy was more frequently performed in cases with failed cannulation, and the incidence of PEP and

bleeding was higher in this cases, which is consistent with the literature.

Placing pancreatic stents in high-risk patients to reduce the risk of PEP is an increasing approach in recent years (24). Prophylactic pancreatic stent placement was shown to decrease PEP rates in two meta-analyses (26, 27). However, when the papilla is traumatized in cases such as repeated cannulation trials, placing a pancreatic stent to keep the canal open does not reduce the incidence of pancreatitis (28). When the pancreatic stent placement attempt fails, the incidence of pancreatitis increases significantly (29). In our study, PEP was observed more frequently in cases which pancreatic stent implantation was performed. Of the 774 procedures we investigated, only 10 cases involved pancreatic stent implantation and five of them had developed PEP. Although the rate of PEP in patients treated with pancreatic stents was found to be statistically significant, the number of cases with pancreatic stents was low and this was an obstacle for satisfactory

interpretation. Still, this might have resulted from operators not having sufficient experience on this method.

In conclusion, in order to obtain higher successful cannulation rates and to reduce procedure related complications, the procedure should be performed in experienced centers. However, no matter how experienced the endoscopist is, it is inevitable to see complications and mortality in a certain extent. For this reason, it is very important to choose patients carefully, and to choose to perform this procedure particularly if the possibility of therapeutic intervention is high.

In order to reduce the risk of post-ERCP pancreatitis and bleeding, it would be appropriate to avoid pre-cut sphincterotomy as much as possible and to postpone the procedure to a latter session in case of failed cannulation instead of traumatizing the papilla further. Prophylactic pancreatic stenting for the prevention of post-ERCP pancreatitis should only be performed in highly experienced centers.

REFERENCES

1. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968;167:752-6.
2. Adler DG, Baron TH, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:1-8.
3. Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Kohli Y, Nakajima M. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc.* 1974;20:148-51.
4. Johnson KD, Perisetti A, Tharian B, et al. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography-Related Complications and Their Management Strategies: A "Scoping" Literature Review. *Dig Dis Sci.* 2020;65:361-75.
5. Coelho-Prabhu N, Shah ND, Van Houten H, Kamath PS, Baron TH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: utilisation and outcomes in a 10-year population-based cohort. *BMJ Open.* 2013;3(5):e002689.
6. Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:32-47.
7. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc.* 1991;37:383-93.
8. Swan MP, Bourke MJ, Williams SJ, et al. Failed biliary cannulation: Clinical and technical outcomes after tertiary referral endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4993-8.
9. Kırac CO, Asıl M, Demir A. 4 yıllık endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi vakalarımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg.* 2016;26:53-7.
10. Atamanalp SS, Yıldırğan Mİ, Kantarcı A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): outcomes of 3136 cases over 10 years. *Turk J Med Sci.* 2011;41:615-21.
11. Webster GJM, Pereira SP. Diagnostic and interventional endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: Hawkey CJ, Bosch J, Richter JE, Garcia-Tsao G, Chan FKL, eds. *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2012:951-60.
12. Jowell PS, Baillie J, Branch MS, Affronti J, Browning CL, Bute BP. Quantitative assessment of procedural competence: a prospective study of training in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Ann Intern Med.* 1996;125:983-9.
13. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:S273-82.
14. Stapfer M, Selby RR, Stain SC, et al. Management of duodenal perforation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Ann Surg.* 2000;232:191-8.
15. National Institutes of Health. NIH state-of-the-science statement on endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) for diagnosis and therapy. *NIH Consens State Sci Statements.* 2002;19:1-26.
16. Talukdar R. Complications of ERCP. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30:793-805.



17. Dubravcsik Z, Hritz I, Szepes A, Madácsy L. Risk factors of post-ERCP pancreatitis in high-risk patients despite prevention with prophylactic pancreatic stents. *Scand J Gastroenterol.* 2019;55:95-9.
18. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:143-9.e9.
19. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med.* 1996;335:909-18.
20. Guda NM, Reddy DN, Kumar A. Complications of ERCP. *Indian J Gastroenterol.* 2014;33:1-9.
21. Ilic M, Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:9694-705.
22. Panzeri F, Crippa S, Castelli P, et al. Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery. *World J Gastroenterol.* 2015;21:7970-87.
23. Mohammad Alizadeh AH, Afzali ES, Shahnazi A, Sanati A, Mirsattari D, Zali MR. Utility and safety of ERCP in the elderly: a comparative study in Iran. *Diagn Ther Endosc.* 2012;2012:439320.
24. Freeman ML, Guda NM. Prevention of post-ERCP pancreatitis: a comprehensive review. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:845-64.
25. Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:417-23.
26. Choudhary A, Bechtold ML, Arif M, et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2011;73:275-82.
27. Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol.* 2014;49:343-55.
28. Huibregtse K. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention. *N Engl J Med.* 1996;335:961-3.
29. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:8-14.

Evaluation of Antioxidant Capacity in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserlerinde Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi

Mutlu Hızal¹, Mehmet Ali Sendur¹, Burak Bilgin¹, Gözde Kart Bayram², Doğan Bayram², Muhammed Bulent Akıncı¹, Didem Sener Dede¹, Salim Neselioglu³, Ozcan Erel³, Bülent Yalcın¹

¹Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:07.07.2020 Dergiye Kabul Tarihi:16.09.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.35582

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Akciğer kanseri, 2018 yılı verilerine göre tüm dünyada iki milyonun üstünde yeni vakayla en sık görülen kanser tipidir ve kansere bağlı ölümlerin %18,4'ünü oluşturur. Oksidatif stres, karsinogenezin tüm basamaklarında rol oynayabilir. Bu çalışmada, KHDAK hastalarında tanı anında antioksidan kapasitenin bir göstergesi sayılabilecek tiyol-disülfid dengesinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Yeni tanı ileri evre KHDAK olan 43 hasta ve hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 50 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastaların tiyol-disülfid homeostaz analizi için gerekli olan kan örnekleri tanı anında elde edildi. Hasta ve kontrol grubunun serum tiyol ve disülfid örnekleri otomatik spektrofotometrik metod ile ölçüldü. Hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi.

BULGULAR: Doğal tiyol ve toplam tiyol değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğu gösterildi ($p<0,001$). Disülfid düzeyleri ve antioksidan kapasite göstergelerinden disülfid / doğal tiyol oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ortanca genel sağkalm 9,1 ay (1,2 - 37,9 ay) olarak tespit edildi. Tiyol ve disülfid değerlerinin sağkalm üzerine etkisi saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Non-enzimatik antioksidan bileşiklerin başında gelen tiyol bileşiklerinin hasta grubundaki düşük seviyeleri KHDAK patogenezinde üretimi artan ROS'nin eliminasyonu için gösterilen artmış kullanıma bağlı olabilir. Süreç içerisinde miktarı azalan antioksidan tiyol bileşikleri aynı zamanda ROS artışının hem nedeni hem sonucu olabilir. Disülfid değerlerinin artmaması artmış hücre döngüsüyle ilişkilendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: tiyol, disülfid, antioksidan, akciğer kanseri

ABSTRACT

INTRODUCTION: According to 2018 data, lung cancer is the most common cancer type with more than two million new cases worldwide and responsible for 18.4% of cancer-related deaths. Oxidative stress have a major role in every steps of carcinogenesis. In this study, we aimed to evaluate the thiol-disulfide balance, which can be considered as an indicator of antioxidant capacity, in NSCLC patients and to compare it with healthy controls.

METHODS: 43 patients with advanced NSCLC and 50 healthy controls enrolled to study. Blood samples for the analysis of thiol-disulfide homeostasis were obtained at the time of diagnosis in patient group. Serum thiol and disulfide samples of the patient and control groups were measured by automatic spectrophotometric method. Clinical, radiological and laboratory features of the patients were recorded.

RESULTS: Natural thiol and total thiol levels were significantly lower in the patient group compared to the control group ($p<0.001$). There was no significant difference between the groups in terms of disulfide levels and disulfide / natural thiol ratio which was an indicator of antioxidant capacity. Median overall survival was determined to be 9.1 months (1.2 - 37.9 months). Thiol and disulfide levels had not an effect on survival, significantly.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Lower thiol level in patient group might be due to the increased usage for the elimination of ROS which contributes NSCLC pathogenesis. The amount of antioxidant thiol compounds that decrease in the process could be both the cause and the result of the ROS increase. The reason for disulfide values not increasing may be related to increased cell cycle.

Keywords: thiol, disulfide, antioxidant, lung cancer

GİRİŞ

Akciğer kanseri, 2018 yılı verilerine göre tüm dünyada iki milyonun üstünde yeni vakayla en sık görülen kanser tipi ve kansere bağlı ölümlerin %18,4'ünü oluşturarak önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir (1). Küçük hücre dışı akciğer kanserleri (KHDAK) tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır. Adenokanserler %40 ve Skuamöz hücreli kanserler ise %25-30 ile akciğer kanserlerinin en sık görülen iki histolojik alt tipidir (2).

Oksidatif stres, başlangıç ve promosyon aşamaları dahil karsinogenezin tüm basamaklarında rol oynayabilir ve hastalığın progresyonuna neden olabilir (3). Reaktif oksijen türleri (ROS), hücre içi başlıca kaynağı olan mitokondri ve diğer enzim sistemleri (NADPH oksidaz, Sitokrom P450, Aldehit oksidaz, Nitrik oksit sentaz vs.) tarafından hücre metabolizmasının doğal ürünleri olarak ortaya çıkabilirler. Ayrıca sigara gibi çevresel toksinlere, inflamasyona, artmış sitokin sentezine, büyüme faktörlerine, kemoterapi ve radyoterapi gibi sitotoksik tedavilere yanıt olarak da meydana gelebilirler (4, 5).

Fizyolojik koşullar altında, meydana gelen ROS farklı enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemler tarafından dengelenirler (6). Ancak bu sistemlerin kapasitesinin aşılması, etkisiz hale getirilemeyen ROS'nin oksidatif stres denilen tabloya yol açmasına neden olur. Antioksidan enzimleri başlıca Süperoksit dismutaz, Katalaz ve Glutasyon peroksidaz oluştururken; non-enzimatik antioksidanların başında sülfidril grubu içeren tiyol bileşikleri gelir (7).

Tiyol grupları, ROS'nin nötralize edilmesinde rol oynayan oldukça güçlü antioksidanlardır. Oksidasyon reaksiyonlarına giren tiyol grupları, disülfid (DS) bağları kurarlar ve bu DS bağları sonrasında normal fizyolojik koşullar altında yeniden tiyol gruplarına indirgenebilirler (7). Antioksidan kapasitenin bir göstergesi sayılabilecek tiyol ve DS grupları arasındaki bu karşılıklı etkileşim ve dönüşüm hücre sinyal mekanizmaları, apoptosis, protein sentezi gibi hücre için hayati

fonksiyonlara sahip yolları kapsamlı şekilde etkileyebilir (8). Dinamik tiyol-disülfid dengesinin bozulmasının birçok kronik hastalığın ve akciğer kanseri de dahil olmak üzere farklı kanser tiplerinin patogenezinde rol oynayabileceği gösterilmiştir (9-11).

Bu çalışmada, KHDAK hastalarında tanı anında antioksidan kapasitenin bir göstergesi sayılabilecek tiyol-disülfid dengesinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2015-2016 yıllarında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıbbi Onkoloji bilim dalındakibe giren, daha önce tedavi almamış, yeni tanı ileri evre KHDAK olan 43 hasta ve hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 50sağlıklı kontrol 2017 yılında çalışmaya dahil edildi. Hastalar 18 yaşın üstündeydi ve KHDAK tanısı patolojik olarak doğrulanmıştı. Küçük hücre dışı akciğer kanserleri evrelemesi için Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) 7. baskısı kullanıldı. Lokal ileri evre ve metastatik hastalar çalışmaya dahil edildi. Erken evre hastalar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, aktif inflamasyon veya enfeksiyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı. Ayrıca hedef tedaviye uygun EGFR, ALK veya ROS mutasyonu olduğu bilinen hastalar çalışmadan dışlandı. Hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri kaydedildi. Sigarayı bırakmış olarak sınıflandırılabilmek için bıraktıktan sonra en az 6 aydır hiç sigara içmemiş olmak kriter kabul edildi.

Hastaların tiyol-disülfid homeostaz analizi için gerekli olan kan örnekleri tanı anında rutin kan testleri için perifer venöz yolla örnek alınırken elde edildi ve bu yüzden hastalara ek girişim uygulanmadı. Gerek kontrol gerekse hastaların kan örnekleri sabah saatlerinde elde edildi ve 1500g ile 10 dakika boyunca santrifüj edilerek ayrılan serum örnekleri -80 C sıcaklıkta analize kadar bekletildi.

Serum tiyol ve DS örnekleri Erel ve Neşelioğlu tarafından geliştirilen otomatik

spektrofotometrik metod ile ölçüldü (12). Buna göre dinamik DS bağlarını fonksiyonel serbest tiyol gruplarına indirgemek için sodyum borohidrit kullanıldı. İndirgenmiş sodyum borohidritin, ditiyonit-2 nitrobenzoik bileşiğine indirgenmesini önlemek için NaBH₄, formaldehit ile ortamdan uzaklaştırıldı. Ditiyonit-2 nitrobenzoik ile reaksiyondan sonra doğal tiyol (DT) ve toplam tiyol (TT) seviyeleri ölçüldü. Doğal tiyol miktarının, TT içeriğinden çıkarılmasıyla elde edilen sonucun farkının yarısı DS seviyesini gösterdi. Tiyol-disülfid homeostazının yani antioksidan kapasitenin göstergesi için en iyi belirteç olan Disülfid / Doğal tiyol (DS / DT) oranı hesaplandı.

Analizler IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik analiz paket programında yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum değerleri ile birlikte kategorik değişkenler; frekans tabloları ve yüzdeleri ile verildi. Kategorik değişkenler çapraz tablolarda Pearson Ki-kare veya Fischer Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin kıyaslanması için normal dağılıma uyması halinde Bağımsız Örneklem T Testi, uymaması halinde Mann-Whitney U Testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p <0,05 değeri kriter olarak kabul edildi.

Üniversitenin Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.(14.06.2017, No:126)

SONUÇLAR

Hasta Özellikleri

Çalışmaya toplam 43 hasta ve 50 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubu 3 kadın ve 40 erkek, kontrol grubu ise 3 kadın ve 47 erkek katılımcıdan oluşuyordu. Hasta grubunun ortalama yaşı 60 (23-78), kontrol grubunun ise ortalama yaşı 60,5 (38-78) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların %98'inin hayat boyu sigara maruziyeti mevcuttu. Özellikle tanı anında aktif olarak sigara içenlerin oranının %77'ye ulaştığı görüldü.

Hasta grubunun özellikleri incelendiğinde %56'sının en az bir komorbiditesi olduğu, %61 ile büyük kısmının hastalığının adenokanser alt tipinde olduğu, 6

hastanın lokal ileri (evre IIIB ve üstü) evrede olduğu, en sık metastaz bölgelerinin ise kemik, karaciğer ve beyin olduğu görüldü (Tablo.1). Ayrıca çalışmaya alınan bir hastada sonradan pozitif olduğu anlaşılan EGFR ekzon 21 mutasyonu mevcuttu. Dokuz hastada (%21) kemoradyoterapi tedavisiyle başlanırken, birinci basamak kemoterapi alan hastaların (n=37) tedavi protokollerininin %51'ini platin ve pemetrekset kombinasyonu, %22'sini platin ve taksan kombinasyonu ve %13'ünü platin ve gemcitabin kombinasyonu oluşturmaktaydı.

Antioksidan Kapasitenin Değerlendirilmesi

Hastaların tanı anında elde edilen doğal tiyol, toplam tiyol ve disülfid ortalama değerleri sırasıyla 358, 398 ve 20,9µmol/L olarak saptandı. Kontrol grubu için bu ortalama değerler sırasıyla 429, 464 ve 20 µmol/L olarak bulundu. Gerek doğal tiyol gerek toplam tiyol değerlerinin hastalarda anlamlı şekilde düşük olduğu gösterildi (p<0,001).

Disülfid düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Disülfid düzeyleriyle doğrudan bağlantılı olarak antioksidan kapasitenin göstergelerinden olan DS/DT oranları bakımından gruplar arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (p=0,08).

Genel Sağkalım ve Antioksidan Kapasite

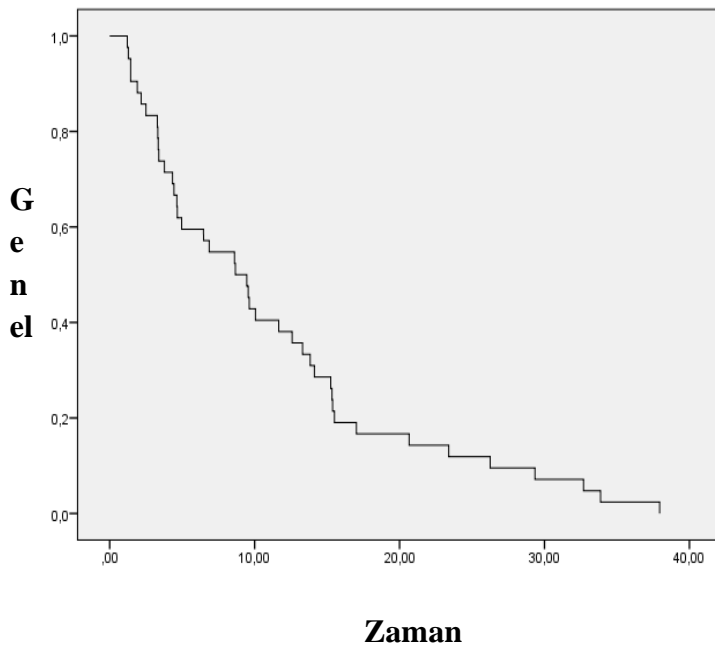
Ölen 42 hastaya (%98) karşılık hastaların sadece bir tanesi yaşamını sürdürüyordu. Ortanca genel sağkalım 9,1 ay (1,2 - 37,9 ay) olarak tespit edildi (Şekil 1). Hastalar DT, TT, DS ve DS/DT oranlarının ortalama değerleri üzerinden düşük ve yüksek olarak ikiye ayrılarak karşılaştırıldıklarında herhangi bir değişken için sağkalım açısından düşük ve yüksek gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişken	Değer (n, %)	Değişken	Değer (n, %)
Yaş Ortanca (min-maks.)	60 (23-78)	Evre Lokal İleri Metastatik	6 (%14) 37 (%86)
Cinsiyet Kadın Erkek	3 (%7) 40 (%93)	Metastaz Bölgeleri SSS Karaciğer Sürrenal Kemik	12 (%28) 12 (%28) 9 (%21) 13 (%30)
Komorbiditeler Diyabet Hipertansiyon KOAHA KAHA	8 (%19) 9 (%19) 7 (%16) 6 (%14)	Sigara Öyküsü Aktif içiyor Bırakmış Hiç içmemiş	33 (%77) 8 (%19) 2 (%4)
Histolojik Alt Tip Adenokanser Skuamöz hücreli NOS	26 (%61) 13 (%30) 4 (%9)	1.Basamak Tedavi Kemoradyoterapi Kemoterapi	9 (%21) 37 (%86)

Tablo 2. Hasta ve Kontrol Grubunun Tiyol ve Disülfid Değerleri

Değişken	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
	Ortanca (min-maks)	Ortanca (min-maks)	
Doğal Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	358 (216-3261)	429 (313-607)	<0,001
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	20,9 (0,05-55)	20,0 (8,4-37)	0,98
Toplam Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	398 (253-573)	464 (354-632)	<0,001
Disülfid / Doğal Tiyol	0,059 (0,01-0,19)	0,046 (0,02-0,14)	0,08

Şekil 1. Hastaların Genel Sağkalım Analizi

TARTIŞMA

Bu çalışmayla ileri evre KHDAK hastalarında tanı anında tiyol değerlerinin normal populasyona kıyasla anlamlı şekilde düşük olduğunu gösterdik. Ancak disülfid değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Bununla beraber, hasta ve kontrol grupları arasındaki disülfid değerlerinde farklılık olmamasıyla doğrudan ilişkili olarak antioksidan kapasitenin göstergesi DS/DT oranındaki değişiklik istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Farklı kanser türleri arasında KHDAK, oksidatif stresin patogeneze katkısı en çok araştırılmış kanser alt tiplerinin başında gelir. Antioksidan-oksidan dengesinin oksidan lehine bozulduğu her durumu ifade etmek için kullanılan bu durum yaşlanma, kronik hastalıklar, dejeneratif hastalıklar ve kanser gibi birçok olgunun patogeneze katkıda bulunabilir (5).

Tartışmanın anlam kazanabilmesi için en başından vurgulamak gerekir ki oksidatif stresin bir çatı kavram olarak kapsayıcılığı artıkça, farklı hastalıkların patogeneze yaptığı niteliksel ve niceliksel katkıyı objektif ve standardize edilmiş olarak ölçümlemek zorlaşmaktadır. Kanser tek bir hastalık olarak düşünülemez gerçeği üzerinden dekatlar geçmesi bir yana; bir kanser alt tipi olan KHDAK halihazırda oldukça heterojen moleküler alt gruplara sahip, farklı patogenetik yollardan köken alabilen geniş bir çalışma sahasıdır (13). Diğer taraftan moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla KHDAK patogenezindeki rolü keşfedilen oksidatif stresle ilişkili sayısız molekül ve/veya yolakların her birinin hastalığın oluşumu ve gelişimine klinik anlamda ne kadar katkı yaptıkları ayrı bir tartışma konusu oluşturmaktadır (14).

Çalışmamızda hasta grubunda tiyol değerlerinin kontrol grubuna göre düşük olması hem bir neden hem de bir sonuç olarak ele alınabilir. Hücre içi temel ROS kaynağı aerobik solunumun merkezi organeli konumundaki mitokondridir. Bununla beraber diğer intrinsik ROS üreten kaynaklar arasında NADPH oksidaz, Sitokrom P450, Aldehit oksidaz, Nitrik oksit sentaz gibi enzimatik sistemler yer alır (4). Sadece doğal intrinsik kaynakları olmayan ROS, aynı zamanda akciğer kanserinin etiyolojisinde ve

patogenezinde yer alan sigara, çevresel toksinler, inflamasyon, artmış sitokin sentezi ve büyüme faktörlerine bağlı olarak da artış gösterebilir. Antioksidan sistemleriyle elimine edilmemiş ROS artışının yarattığı oksidatif stres DNA hasarına katkıda bulunabilir. Oksidatif DNA hasarı tek veya çift-iplik kırıklarına, baz modifikasyonlarına, çapraz bağ oluşumlarına, transkripsiyon uyarılmasına, replikasyon hatalarına kadar uzanan ve genomik instabiliteye yol açan birçok duruma neden olarak küçük hücre-dışı akciğer karsinogeneze katkıda bulunabilir (14). Ayrıca ROS'nin birincil sonuçlarından lipid peroksidasyonu ve son ürünlerinin artışı, bununla beraber reaktif nitrojen türlerinin KHDAK patogenezindeki yeri önceki çalışmalarla gösterilmiştir (15, 16).

Bu ROS'ni dengelemek, elimine etmek ve vereceği zararı azaltabilmek için kullandığımız enzimatik sistemlerin (Süperoksit dismutaz, Katalaz ve Glutasyon peroksidaz vb.) yanısıra non-enzimatik antioksidan bileşikler mevcuttur (7, 17). Non-enzimatik antioksidan bileşiklerin başında gelen tiyol bileşiklerinin hasta grubundaki düşük seviyeleri KHDAK patogenezinde üretimi artan ROS'nin eliminasyonu için gösterilen artmış kullanıma bağlı olabilir. Süreç içerisinde miktarı azalan antioksidan tiyol bileşikleri aynı zamanda ROS artışının hem nedeni hem sonucu olabilir.

Bir diğer göz önünde bulundurulması gereken faktör hasta grubunun %77'sinin aktif olarak sigara içiyor olmasıdır. Sigaranın birçok antioksidanın düzeyini düşürdüğü önceki çalışmalarda gösterilmiştir (18). Akciğerler söz konusu olduğunda sigara sistemik etkisinin yanısıra doğrudan epitel hasarıyla akciğerlerde oksidatif strese neden olmaktadır (19). Sigaranın KHDAK etiyolojisindeki bir numaralı risk faktörü olması, ayrıca yarattığı oksidatif stresin de DNA'da kovalent bağlar oluşumuna ve DNA kırıklarına yol açarak yine akciğer kanseri patogeneze katkıda bulunması hasta grubundaki tiyol düşüklüğünü hem bir neden hem de bir sonuç olarak açıklamaya katkıda bulunabilir (19).

Literatürde benzer bir hasta grubuyla yapılan ve 2015'te yayınlanan başka bir çalışmada, sonuçlarımıza benzer şekilde ileri evre KHDAK hastalarının (n=35), kontrol grubuna göre tanı anında anlamlı şekilde düşük

tiyol seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir (10). Bu çalışmada ayrıca DT değerlerinin genel sağkalımla (OS) korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Çalışmamızda ise tiyol değerleriyle OS arasında korelasyon gösterilmedi. İki çalışma arasında hasta grupları arasındaki en belirgin fark ise adenokarsinom alt tipinin çalışmamızda %61, diğer çalışmada ise %25 oranında bulunmasıydı (10).

Küçük hücreli akciğer kanserlerinin (%22) de dahil edildiği ve hastaların %86'sının evre 3B-4 olduğu, 50 hasta içeren bir başka çalışmanın bulguları sonuçlarımızla benzerlik göstermektedir (20). Bu çalışmada da DT ve TT seviyeleri hasta grubunda anlamlı şekilde düşük gösterilmiş ancak tıpkı çalışmamızdaki gibi disülfid değerlerinde anlamlı fark saptanmamış ve gerek OS gerekse diğer klinik parametrelerle anlamlı ilişki saptanamamıştır (20).

Çalışmamızda disülfid değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı, hatta ortalama değerler hasta ve kontrol grubu arasında oldukça benzerdi. Oksidanların tiyol gruplarıyla etkisiz hale getirildiği reaksiyonlarda tiyol grupları kovalent bağlarla disülfid gruplarına dönüşürler. Fizyolojik koşullar sağlandığında ise disülfid grupları yeniden tiyol gruplarına dönüşebilir. Oksidan maruziyetinin arttığı diyabet, obezite gibi hastalıklarda tiyol gruplarının disülfite doğru kayması önceki çalışmalarda gösterilmiştir (21, 22). Oksidatif stres altında olan ve tiyol gruplarının azaldığı KHDAK hastalarında da disülfid miktarının artması beklenebilir. Bununla birlikte, multipl myelom gibi proliferatif hastalıklarda veya renal hücreli karsinom, mesane kanseri, kolon kanseri gibi soliter malignitelere disülfid değerlerinin normal popülasyona kıyasla düşük olduğu gösterilmiştir (12). Bizim çalışmamızda da KHDAK hastalarında disülfid değerleri normal popülasyonla aynı değerlerde bulunmuştur. Tıpkı diğer kanser tiplerinde olduğu gibi değerlerin kontrol grubuna göre yüksek bulunmamış olması artmış hücre döngüsüyle ilişkilendirilebilir. Bir gelecek perspektifi olarak disülfid değerlerinin birçok kanserde sağlıklı kontrollere kıyasla normal, hatta düşük bulunuyor oluşu disülfid değerleri için malign-benign durumlar arasında bir ayrıma gidilmesi gerekliliğini önümüze koymaktadır. Yine

antioksidan kapasitenin göstergelerinden sayılan ve disülfid değerlerinin doğrudan belirleyicilerinden olduğu DS/DT oranı da malign hastalıklar için ayrı bir şekilde refere edilebilir.

Çalışmamıza alınan hastaların ileri evre, büyük bir kısmının ise metastatik oluşu, tümör yükünün fazla olması sonuca katkıda bulunan diğer faktörler olabilir. Bununla doğrudan ilişkili olarak bu gerçek yaşam hastalarının performans, yaş ve komorbiditelerine bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmesi aynı zamanda randomize kontrollü çalışmalara kıyasla daha kısa sayılabilecek ortalama 9,1 aylık genel sağkalımın da nedenini oluşturmaktadır. Ayrıca sonuçlar değerlendirilirken hasta grubunun diyabet, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve koroner arter hastalığı gibi hemen hepsi antioksidan kapasitenin tüm göstergelerini etkileme potansiyeli içeren komorbiditelere sahip olduğu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (21, 23-25).

Daha ötesi oldukça karmaşık patogenetik yolların hakim olabileceği böylesine heterojen bir hastalıkta gerek tiyol değerlerinin neden-sonuç ilişkisi içinde anlamlandırılabilmesi gerekse disülfid değerlerinin kontrol grubuyla benzer olarak bulunması, kesitsel olarak tanı anı değerlerini inceleyen çalışmamızın sınırlarını da belirlemektedir.

Oksidan-antioksidan dengesini oluşturan farklı yolların ve bileşiklerin keşfi ve bu yolları ve birbirleriyle ilişkilerini düzenleyen genomik değişikliklerin daha iyi aydınlatılması hedeflenmiş ajanlar başta olmak üzere yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ön ayak oluşturabilir (14).

Çıkar Çatışması

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

REFERANSLAR

1. 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(6):394-424.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-40.



3. Masri F. Role of nitric oxide and its metabolites as potential markers in lung cancer. *Ann Thorac Med.* 2010;5(3):123-7.
4. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress : relationship with exercise and training. *Sports Med.* 2006;36(4):327-58.
5. Filaire E, Dupuis C, Galvaing G, Aubret S, Laurent H, Richard R, et al. Lung cancer: what are the links with oxidative stress, physical activity and nutrition. *Lung Cancer.* 2013;82(3):383-9.
6. Lawless MW, O'Byrne KJ, Gray SG. Oxidative stress induced lung cancer and COPD: opportunities for epigenetic therapy. *J Cell Mol Med.* 2009;13(9A):2800-21.
7. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2010;48(6):749-62.
8. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(5):551-64.
9. Hanikoglu F, Hanikoglu A, Kucuksayan E, Alisik M, Gocener AA, Erel O, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis before and after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *Free Radic Res.* 2016;50(sup1):S79-S84.
10. Dirican N, Dirican A, Sen O, Aynali A, Atalay S, Bircan HA, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep.* 2016;21(5):197-203.
11. Eryilmaz MA, Kozanhan B, Solak I, Cetinkaya CD, Neselioglu S, Erel O. Thiol-disulfide homeostasis in breast cancer patients. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(5):1062-6.
12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
13. Relli V, Trerotola M, Guerra E, Alberti S. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends in molecular medicine.* 2019;25(7):585-94.
14. Lawless MW, O'Byrne KJ, Gray SG. Targeting oxidative stress in cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2010;14(11):1225-45.
15. Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res.* 2011;711(1-2):193-201.
16. Penta JS, Johnson FM, Wachsman JT, Copeland WC. Mitochondrial DNA in human malignancy. *Mutat Res.* 2001;488(2):119-33.
17. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint Bone Spine.* 2007;74(4):324-9.
18. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest.* 2007;131(5):1557-66.
19. Wise SS, Holmes AL, Wise JP, Sr. Hexavalent chromium-induced DNA damage and repair mechanisms. *Rev Environ Health.* 2008;23(1):39-57.
20. Uzel Şener M SÖ, Keyf İA, et al. Evaluation of Thiol/Disulfide Homeostasis in Lung Cancer. *Turk Thorac J* 2019; DOI: 10.5152/TurkThoracJ.2019.19033.
21. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine.* 2016;51(1):47-51.
22. Mengen E, Uçaktürk SA, Kocaay P, Kaymaz Ö, Neşelioglu S, Erel Ö. The Significance of Thiol/Disulfide Homeostasis and Ischemia-modified Albumin Levels in Assessing Oxidative Stress in Obese Children and Adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2020;12(1):45-54.
23. Altıparmak İH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiologia polska.* 2016;74(11):1346-53.
24. Babaoglu E, Kilic H, Hezer H, Dag O, Parlak E, Senturk A, et al. Comparison of thiol/disulphide homeostasis parameters in patients with COPD, asthma and ACOS. *European review for medical and pharmacological sciences.* 2016;20(8):1537-43.
25. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH.* 2016;10(2):159-66.

The Evaluation of Peripheral Neuropathy, Daily Life Activities and Quality of Life in Cancer Patients

Kanser Hastalarında Periferal Nöropati, Günlük Yaşam Aktiviteleri ve Yaşam Kalitesinin İncelenmesi

Gülsüm Sacid¹, Fatma Arıkan²

¹Anadolu Sağlık Meslek Lisesi, Antalya

²Hemşirelik Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 17.03.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 03.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.48992

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışma, kemoterapi uygulanan hastalarda, kemoterapiye bağlı periferal nöropati, günlük yaşam aktivitesi ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır

YÖNTEM ve GEREÇLER: Tanımlayıcı tipteki bu araştırmanın örneklemini Mart 2016- Ağustos 2016 tarihlerinde kemoterapi uygulanan 196 kanser hastası oluşturmuştur. Araştırmanın verilerinin toplanmasında, Hasta Tanıtım Formu, Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, EORTC QLQ-30 ve EORTC QLQ – CIPN20 ölçeği kullanılmıştır

BULGULAR: Hastaların %62,2'si 46-65 yaş arasında, %50,5'i kadın, % 83'ü evli, %67,2'si ilköğretim mezundur. Hastaların günlük yaşam aktivitelerinden yıkanma ve giyinmede kısmen bağımlılık düzeyleri yüksektir. Enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinden çamaşır yıkama, ev işi yapmada bağımlılık düzeyleri yüksektir. Tanı süresi ve kemoterapi kür sayının duyu, motor ve otonomik semptomlarda farklılık oluşturduğu belirlendi (p<0.05). Kemoterapiye bağlı periferal nöropati ölçeği ile yaşam kalitesi ölçeğinin genel sağlık alt boyutu ile fonksiyonel sağlık durumu arasında negatif, semptom skoru arasında ise pozitif kolerasyon saptanmıştır (p<0.01).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Periferal nöropati kanser hastalarının günlük ve enstrümantal yaşam aktivitelerinde otonomi kaybına neden olduğu; duyu, otonomik ve motor fonksiyonlarını sınırladığı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir. Kanser hastalarında kemoterapiye bağlı nöropatinin günlük yaşam aktivitelerine etkisinin düzenli takip edilmesi, önleyici ve rehabilite edici girişimlerin planlanması önerilir

Anahtar Kelimeler: Kemoterapi, Periferal nöropati, Günlük yaşam aktiviteleri, Yaşam kalitesi, Hemşirelik

ABSTRACT

INTRODUCTION: Aim of the study was conducted to assesing the relationship between chemotherapy-induced peripheral neuropathy, daily life activity and quality of life in chemotherapy-treated patients.

METHODS: The sample of this descriptive study consisted of 196 cancer patients who underwent chemotherapy in the Medical Oncology Polyclinic Unit of the Akdeniz University between March 2016 to August 2016 and met the criteria for inclusion in the study. Participant Informed Consent Form, Patient Presentation Form, Katz Daily Activities Activity Scale, Instrumental Daily Activities Activity Scale, EORTC QLQ-30 and EORTC QLQ-CIPN20 scale were used to collect the data of the study.

RESULTS: 62.2% of the patients are between the ages of 46-65, 50.5% are women, 83% are married and 67.2% are primary school graduates. Partly the level of dependence on washing and dressing is higher than the daily activities of the patients. The degree of dependence of the instrumental daily life activities on washing and running errands is high (p<0.05). Sensory, motor and autonomic point averages were also found significantly higher in patients with increasing diagnosis duration and number of cures (p<0.05). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy scale mean score and life quality scale subscale were negative between general health subscale and functional health status; Positive colaration was found between the symptom score. (p<0.01).

DISCUSSION AND CONCLUSION: It has been determined that peripheral neuropathy caused by chemotherapy leads to loss of autonomy in daily and instrumental life activities of patients; limits sense, autonomic, motor functions and negatively affects quality of life. It is recommended to regularly monitor the effects of chemotherapy-induced neuropathy on daily life activities in cancer patients and to plan preventive and rehabilitative interventions.

Keywords: Cancer, Chemotherapy, Peripheral neuropathy, Daily life activities, Quality of life

GİRİŞ

Kanser tedavisinde önemli yeri olan taksanlar, platin bazlı ajanlar, vinka alkaloidleri,

talidomid veya bortezomib içeren kemoterapi rejimlerini alan hastaların yarısından fazlasında kemoterapiye bağlı periferal nöropati (KBPN)

görülmektedir (1,2). KBPN'nin şiddeti kemoterapinin dozuna, kombinasyonuna, tedavinin süresine ve kümülatif doza bağlı olarak değişebilmektedir (3,4). KBPN duysal, ağrılı nöropati (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin) veya duysal motor nöropati (vinkristin, paklitaksel) birlikte görülebilir (5,6). Patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamayan KBPN'de duyu sinirlerin (parastezi, hiperestezi, hipoestezi, uyuşma, karıncalanma, ağrı, soğukla temasta elektrik çarpma hissi, tat almada bozulma, reflekslerde azalma, vibrasyon duyusunda) ve motor sinirlerin hasarı (güçsüzlük, denge bozukluğu, koordinasyon bozukluğu, yürümede ve ince motor hareketlerde zorlanma) sonucu günlük yaşam ktivitelerinde bozulmalar görülür (7,8,9,2). Ayrıca otonom sinirlerin etkilenmesiyle ısı regülasyonunda bozulma, kan basıncı değişimi, bağırsak motilitesinde azalma, üriner retansiyon, seksüel disfonksiyon gelişmektedir (2,7,10). Periferik nöropati yaşayan hastalarda; ağrının yönetimi, düşmenin önlenmesi, ev güvenliği konusunda eğitim, psikolojik destek, fiziksel fonksiyonların düzenli olarak değerlendirilmesi, günlük yaşam aktivitelerine yardım edilmesi gibi destekleyici girişimlere ihtiyaç vardır (11,12). Onkoloji pratiğinde KBPN' ye neden olan tedavi alan hastalarda, günlük yaşam aktiviteleri (GYA) ve enstrümental yaşam aktivitelerinin (EYA) etkilenme durumlarını düzenli olarak değerlendirmesi ve izlemesi gerekmektedir (10,13,14). Kemoterapi uygulanan hastaların yaşadıkları periferik nöropatinin hastaların günlük yaşam aktivitelerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Hastaların KBPN yaşama durumlarının ve KBPN' nin günlük yaşam aktivitelerine etkisinin belirlenmesine ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu çalışma, kemoterapi uygulanan hastalarda kemoterapiye bağlı periferik nöropati ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Bu çalışma kemoterapi uygulanan hastalarda kemoterapiye bağlı periferik nöropati ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla tanımlayıcı çalışma olarak yapılmıştır.

Araştırmanın Soruları

Kemoterapi uygulanan hastalarda KBPN görülme oranı nedir?

Kemoterapi uygulanan hastalarda KBPN'nin GYA ve EGYA'ne etkisi var mıdır?

Kemoterapi uygulanan hastalarda KBPN'nin yaşam kalitesine ilişkisi nasıldır?

Evren ve Örneklem

Araştırma bir üniversite hastanesinin gündüz kemoterapi ünitesinde Mart-Ağustos 2016 tarihleri arasında yapılmıştır. Örneklem büyüklüğü Tip I Hata $\alpha=0,05$ anlamlılık düzeyinde, orta derece etki büyüklüğünde 0,5, ve %85 güç ile 196 hastadan oluşmuştur. Çalışmaya 18 yaş ve üstü, en az 3 kür platin ve taksan grubu kemoterapi ilacı uygulanmış, Türkçe anlama ve konuşma yeteneğinin olan hastalar dahil edilmiştir. Tıbbi polinöropati tanısı, alkol bağımlılığı ve ekstremitelere amputasyonu olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Verilerin Toplanması

Araştırmanın verilerinin toplanmasında Hasta Tanıtım Formu, Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, Estrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği, EORTC QLQ C30 Yaşam Kalitesi Ölçeği, EORTC-QLQ CIPN20 Kemoterapiye Bağlı Periferik Nöropati Ölçeği kullanılmıştır.

Hasta Tanıtım Formu

Hasta tanıtım formu iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde kişisel özellikler ikinci bölümde hastalığa ilişkin özellikler yer almaktadır. Sorular araştırmacılar tarafından literatür taranarak hazırlanmıştır (15-18).

Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (GYA)

Katz ve arkadaşları (1963) tarafından bireylerde temel günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık düzeyini ölçmek amacıyla geliştirilen ölçek yıkanma, giyinme, tuvalet ihtiyacı, transfer, boşaltım ve beslenme olmak üzere altı farklı yaşam aktivitesini içermektedir (19,20). Bireyin GYA'lerinde bağımlılık durumu (bağımsız= 3 puan; yardımla yapıyor=2; hiç yapamıyor=1) değerlendirilen ölçeğin puanlaması 6-18 arasındadır, 0-6 puan bağımlı, 7-12 puan kısmen bağımlı, 13-18 puan bağımsızlığı göstermektedir (19-21). Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,83 bulunmuştur.

Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği (EGYA)

Lawton ve Brody tarafından geliştirilen EGYA ölçeği sekiz alt boyuttan (telefon kullanma, yemek hazırlama, alışveriş yapma, günlük ev işlerini yapma, çamaşırları yıkama, ulaşım aracına binebilme, ilaçları tanıma ve kullanabilme ve para idaresi) oluşmaktadır. EGYA'ya göre 0-8 puan hastanın bağımlı, 9-16 puan yarı bağımlı, 17-24 puan bağımsız olduğunu göstermektedir (22). Altın'ın çalışmasında, EGYA ölçeğinin Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,86 olarak bildirilmiştir (23). Çalışmamızda ölçeğin Cronbach alfa değeri 0,86 bulunmuştur.

EORTC QLQ –C30 Yaşam Kalitesi Ölçeği

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Anketi, (EORTC-QLQ-C30-European Organization for Research and Treatment of Cancer Core QoL Questionnaire), Neil K. Aaronson ve ark. tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir (24). EORTC-QLQ-C30 Yaşam Kalitesinin genel iyilik hali, fonksiyonel sağlık ve semptom olmak üzere üç alt boyutu vardır. Bu ölçekteki 30 sorudan ilk 28 soru dörtlü likert tipidir ve maddeleri; hiç: 1, biraz: 2, oldukça: 3, çok: 4 puan, son iki soru ise 1-7 arasında bir puanla değerlendirilmektedir. Güzelant ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye uyarlanan çalışmada ölçeğin Cronbach alfa katsayısı $\geq 0,70$, Beşer ve Öz'ün çalışmasında Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0.90 bulunmuştur (25,26). Bu çalışmada ise ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0,88 bulunmuştur.

EORTC QLQ – CIPN20 (Kemoterapi Bağlı Periferik Nöropati Ölçeği)

Kanser hastalarının KBPN semptomlarını değerlendirmek amacıyla oluşturulan ölçek duyuşal (9 madde) , motor (8 madde) ve otonomik (3madde) olmak üzere üç alt boyutu içermektedir (29). Ölçekten alınacak en yüksek puan 80'dir. Yüksek puan semptomların arttığını ve nöropatinin seyrinin ağırlaştığını göstermektedir (27, 28). Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirliğini Ünal Önsüz ve Can (2015) tarafından test edilmiştir (29). Bu çalışmada Cronbach alfa güvenilirlik katsayısı 0,84 bulunmuştur.

Veriler, Gündüz Kemoterapi Ünitesinde tedavi alan ve araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek yazılı ve sözlü onamları alındıktan sonra yüz yüze görüşme yöntemi (ortalama 30

dakika) ile toplanmıştır. Tıbbi tanı ile ilgili veriler hasta dosyalarından alınmıştır.

Verilerinin Analizi

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Science) for windows 22.0 programı ile yapılmıştır. Araştırmada belirlenen nicel değişkenler ortalama ve standart sapma; sayımla saptanan nitel değişkenler ise sayı ve yüzde tanımlayıcı istatistikler ile gösterilmiştir. Shapiro-Wilk testi ile normal dağılıma uygunluk testleri yapılmıştır. Yapılan testler sonucu normal dağılım göstermediği belirlenen veriler için parametrik olmayan testler istatistiksel analizde kullanılmıştır. Değişkenlerin iki kategorili olduğu karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi; eğitim durumu, gelir düzeyi gibi değişkenlerin üç veya daha fazla kategorili olduğu karşılaştırmalarda ise farklılıkları belirlemek amacıyla Kruskal-Wallis Varyans Analizi yapılmıştır. Bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi saptamak için korelasyon analizi yapılmış ve istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Etik Yönü

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimliğinden kurum izni (26.11.2015/87343), Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay (09.09.2015/70904504) alınmıştır. Araştırmanın örneklemini oluşturan hastalara verilerin yalnızca bilimsel amaçla kullanılacağı anlatılmış ve katılımcılardan gönüllülük ilkesine uygun olarak bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

BULGULAR

Hasta özellikleri

Hastaların %62,2'si 46-65 yaş aralığında ve yaş ortalaması $57,658 \pm 10,59$ 'du. Hastaların %50,5'i kadın, %83'ü evli, %67,2'sinin ilköğretim mezunu, %90,3'ünün çalışmadığı belirlendi, Hastaların %27 'si akciğer kanseri ve ortalama tanı süresi $22,2 \pm 51,89$ ay ve %84,7'sinin hastalığı metastatik kanserdi, Hastaların %19,4'ü taksan grubu, %47,4'ü platin grubu , %33,2'si taksan ve platin grubu kemoterapi protokolü ile tedavi almakta olduğu ve %19,3'ü tedavi sonrasında düşme yaşadığı belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve hastalık özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş (Ort.± SS) (57,65 ±10,59)		
45 ve altı	27	13,8
46-65	122	62,2
66 ve üstü	47	24,0
Cinsiyet		
Kadın	99	50,5
Erkek	97	49,5
Medeni Durum		
Evli	162	83,0
Bekar	34	17,0
Eğitim		
İlköğretim	132	67,2
Lise	30	15,4
Yüksek Öğretim	34	17,4
Çalışma Durumu		
Çalışıyor	19	9,7
Çalışmıyor	177	90,3
Kanser tanısı		
Meme	24	12,2
Akciğer	53	27,0
GİS	48	24,5
Jinekolojik	36	18,4
Baş-Boyun	16	8,2
Üriner Sistem	9	4,6
Diğer kanser	10	5,1
Metastaz		
Var	164	84,7
Yok	32	15,3
Tanı süresi(ay) (Ort.±SS)(22,20±51,8)		
1-12 ay	125	63,7
13-36 ay	43	21,9
37 ay ve üstü	28	14,2
KT*		
Taksan grubu	38	19,4
Platin grubu	93	47,4
Taksan ve platin grubu	65	33,2
KT kür sayısı		
3 Kür	51	26
3-6 Kür	104	53
7 Kür ve üzeri	41	26
Kronik hastalık durumu		
Evet	43	29,1
Hayır	153	70,9
Son 3 ayda düşme durumu		
Evet	40	19,3
Hayır	156	80,7

*KT: Kemoterapi

Günlük ve Enstrümantal Yaşam Aktiviteleri

Hastaların GYA ve EGYA' da bağımlılık düzeyleri incelendiğinde yıkanma (%18,5) ve giyinmede (%12,8) kısmen bağımlılık düzeyi yüksektir, Beslenmenin %96,9 ile en bağımsız olarak yapılan aktivite olduğu görülmüştür, Hastaların EGYA ölçeğine göre bağımlılık düzeyleri incelendiğinde, en çok ev işi yapma (bağımlı %32,7, kısmen bağımlı %44,9) ve çamaşır yıkamada (bağımlı %41,8, kısmen bağımlı %41,3) zorlandıkları görülmüştür (Tablo 2), Ayrıca 66 yaş ve üstünde olan hastalarda GYA (16,59± 2,32) ve EGYA (18,55 ±3,72) ölçeği puan ortalamalarının daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0,01). Kadın hastaların GYA (16,75±2,09) ve EGYA (18 ±3,86) yaşam aktivitelerinde erkeklere göre daha bağımlı olduğu saptanmıştır (p<0,05). Eğitim durumlarına göre karşılaştırıldığında ilköğretim mezunlarının GYA ölçeği puan ortalamaları (16,75±2,02) ve EGYA ölçeği puan ortalamaları (16,75±2,02) diğer eğitim düzeylerine göre düşük olup eğitim seviyesi arttıkça bağımsızlık düzeyi de artmaktadır. Gelir-gidere göre az olanların GYA(16,71±1,91), EGYA (18,71±3,82) puan ortalamalarının düşük olduğu belirlenmiştir (p<0,01). Çalışan hastaların GYA (17,79 ±0,71), EGYA (19,39 ±3,67) aktivitelerde daha bağımsız olduğu bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 3).

Periferik Nöropati

KBPN ölçeğinin motor puan ortalamasını (20,64±16,70) ise 66 yaş ve üstünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,004). Bununla birlikte kadınlarda duyu (28,22±20,91), erkeklerde motor (20,36±19,14) ve otonomik (28,88±15,72) alt boyutları puanlarının yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0,05) (Şekil 1). Taksan ve platin bazlı kemoterapileri kombine alan hastalarda duyu nöröpatinin değerlendirildiği duyu alt boyut puanı (37,19±23,21) bu tedavileri ayrı ayrı alanlar göre daha yüksek bulunmuştur (p=0,008) (Şekil 2). Kemoterapi kür sayısı 7 kür ve üzerinde olan hastaların duyu (p= 0,000) ve otonomik (p=0,030) fonksiyonlarında bozulmasının daha fazla olduğu belirlenmiştir. (Tablo 4).

Yaşam kalitesi, periferik nöropati ve günlük yaşam aktiviteleri arasındaki ilişki

Tablo 2. GYA ve EGYA frekansları

	Bağımlı		Kısmen Bağımlı		Bağımsız	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
GYA						
Yıkanma	5	2,6	36	18,5	154	79,0
Giyinme	2	1,0	25	12,8	168	86,2
Tuvalet	1	0,5	20	10,3	174	89,2
Transfer	2	1,0	18	9,3	173	89,6
Boşaltım	17	8,7	21	10,8	157	80,5
Beslenme	1	0,5	5	2,6	188	96,9
EGYA						
Telefon Kullanma	9	4,6	8	4,1	179	91,3
Ulaşım Araçlarına Binme	16	8,2	54	27,6	126	64,3
Alışveriş Yapma	24	12,2	55	28,1	117	59,7
Yemek Hazırlama	25	12,8	45	23,0	126	64,3
Ev İşi Yapma	64	32,7	88	44,9	44	22,4
Çamaşır Yıkama	82	41,8	81	41,3	33	16,8

Tablo 3. Sosyodemografik ve hastalık özelliklere göre GYA ve EGYA ölçeği puan ortalamaları

Özellikler	GYA		EGYA	
	Ort.	SS	Ort.	SS
Yaş				
45 ve altı	17,92	0,27	18,70	3,86
46-65	17,00	1,69	20,80	2,86
66 ve üstü	16,59	2,32	18,55	3,72
p	0,004		0,000	
Cinsiyet				
Kadın	16,75	2,09	18,70	3,86
Erkek	17,39	1,31	20,80	2,86
p	0,023		0,000	
Medeni Durum				
Evli	17,09	1,75	21,20	2,61
Bekar	16,85	1,77	21,29	2,70
p	0,377		0,067	
Eğitim				
İlköğretim	16,75	2,02	18,71	3,82
Lise	17,63	0,89	20,50	3,29
Üniversite	17,68	0,81	21,21	2,49
p	0,003		0,000	
Gelir durumu				
Yetersiz	16,71	1,91	18,71	3,82
Orta	17,24	1,80	20,50	3,29
Yeterli	17,86	0,36	21,21	2,49
p	0,010		0,001	
Çalışma Durumu				
Çalışıyor	17,79	0,71	21,89	2,47
Çalışmıyor	16,95	1,87	19,39	3,67
p	0,023		0,067	
Tanı Süresi				
1-12 ay	16,95	1,94	19,74	3,70
12-36 ay	17,26	1,56	20,07	3,25
37 ve üstü	17,04	1,53	18,48	3,85
p	0,671		0,200	
KT				
Taksan	17,26	1,37	19,26	3,91
Platin	16,98	1,99	19,91	3,51
Taksan+Platin	16,95	1,75	19,46	3,68
p	0,694		0,604	
Kür Sayısı				
3 kür	17,53	1,08	20,31	3,71
4-6 kür	16,81	2,01	19,62	3,51
7 ve üstü	16,95	1,88	18,85	3,79
p	0,098		0,095	

p: p değeri, *KT: Kemoterapi

Tablo 4. Hastaların KBPN semptomları şiddeti

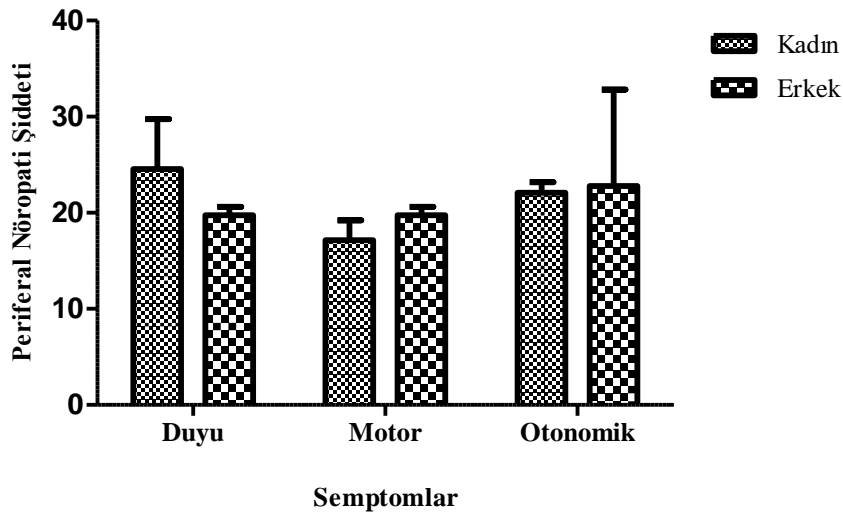
Özellikler	Duyu		Motor		Otonomik	
	Ort.	SS	Ort.	SS	Ort.	SS
Yaş						
45 ve altı	18,24	19,30	10,21	11,21	19,55	19,69
46-65	26,47	20,73	16,48	14,02	27,78	19,13
66 ve üstü	22,12	20,90	20,64	16,70	26,95	17,61
p	0,076		0,004		0,093	
Cinsiyet						
Kadın	28,22	20,91	18,62	15,68	22,85	21,29
Erkek	20,36	19,14	20,36	19,14	29,88	15,72
p	0,006		0,039		0,002	
Tanı Süresi						
1-12 ay	19,87	18,68	14,25	13,33	37,19	23,21
12-36 ay	29,29	20,79	17,12	13,87	26,91	17,61
37 ve üstü	37,19	23,21	28,94	19,57	32,10	16,62
p	0,000		0,000		0,104	
KT protokolü						
Taksan	21,83	18,52	16,74	16,75	24,42	17,64
Platin	20,02	17,99	14,87	13,73	26,58	18,57
Taksan+Platin	31,85	23,53	19,04	14,46	27,44	20,41
p	0,008		0,162		0,701	
Kür Sayısı						
3 kür	16,78	16,39	12,94	12,32	20,37	17,38
4-6 kür	23,75	21,66	17,31	14,36	28,53	18,17
7 ve üstü	35,02	18,81	19,42	17,23	28,73	21,48
p	0,000		0,069		0,030	

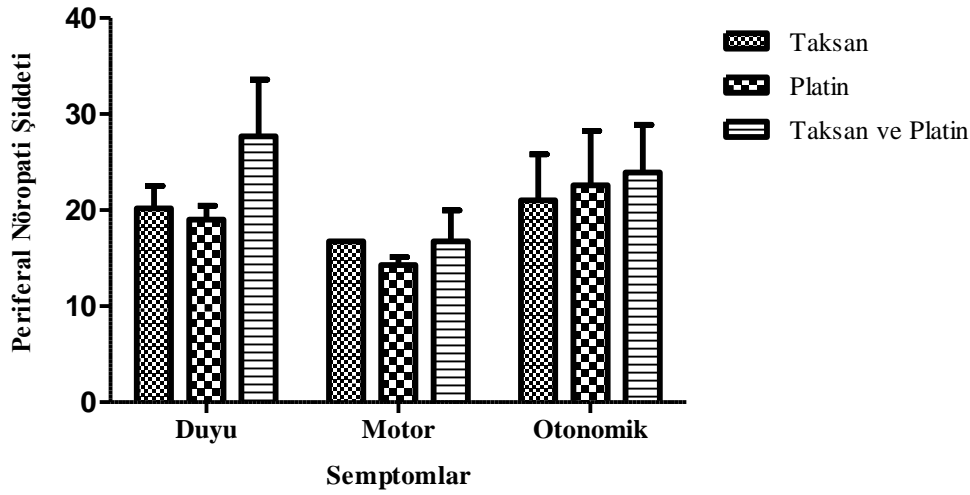
p: p değeri

Tablo 5. Yaşam kalitesi, KBPN, GYA ve EGYA ilişkisi

	Genel İyilik Hali	Fonksiyonel Sağlık	Semptom	Duyu	Motor	Otonomik
EORTC QLQ-C30 ölçeği						
Genel İyilik Hali	1,000					
Fonksiyonel Sağlık	0,465**	1,000				
Semptom	-0,525**	-0,671**	1,000			
EORTC QLO-CIPN20 ölçeği						
Duyu	-0,210**	-0,384**	0,345**	1,000		
Motor	-0,367**	-0,606**	0,564**	0,536**	1,000	
Otonomik	-0,291**	-0,342**	0,309**	0,347**	0,359**	1,000
GYA	0,336**	0,491**	-0,351**	-0,214**	-0,487**	-0,143*
EGYA	0,402**	0,633**	-0,495**	-0,295**	-0,643**	-0,222**

p: p değeri* p<0,05 ** p<0,01

**Şekil 1.** Cinsiyete göre periferik nöropati semptomları



Şekil 2. Kemoterapi ilaçlarına göre periferik nöropati semptomları

Yaşam kalitesi ölçeği genel iyilik hali alt boyutu ile fonksiyonel sağlık alt boyutu arasında pozitif korelasyon; semptom, duyu, motor, otonomik alt boyutları arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). Yaşam kalitesi ölçeği fonksiyonel sağlık alt boyutu ile semptom, duyu, motor ve otonomik alt boyutları arasında istatistiksel olarak negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$). GYA ve EGYA ölçeği ile genel iyilik hali ve fonksiyonel sağlık alt boyutları arasında pozitif korelasyon; GYA ve EGYA ölçeği ile semptom, duyu, motor, otonomik alt boyutları arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0,01$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Kemoterapiye bağlı periferik nöropati gelişen birçok hastada bu durumun düzelmesi zaman alır bazı hastalarda ise iyileşme olmaksızın yıllarca sürebilir. KBPN kanser hastalarının özellikle günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkiler (30). Bu çalışmada kemoterapi alan hastaların GYA sürdürmede yüksek oranda bağımsız olduğu belirlenmiştir. Kısmen bağımlılık düzeylerinin yüksek olduğu aktiviteler ise yıkanma (%18,5) ve giyinmedir (% 12,8). Çalışma sonucumuza benzer şekilde kemoterapi alan 387 hastayla yapılan bir araştırmada en çok etkilenen günlük yaşam aktivitelerinin yıkanma, giyinme ve boşaltım olduğu belirlenmiştir (31). Çalışmamızda EGYA ölçeği değerlendirildiğinde hastaların

% 40'ı bağımlıdır. Bağımlılık düzeyinin en yüksek olduğu aktiviteler ise çamaşır yıkama(%84) ev işi yapmadır (%78). Leticia ve arkadaşlarının çalışmasında kemoterapi sonrası hastaların yaklaşık yarısı aktivitelerde kısmen bağımlı bulunduğu bildirmiştir (32). Başka bir çalışmada da kemoterapi sonrası EGYA bağımlılık düzeyinin arttığı bildirilmiştir (33).

Çalışmamızda GYA ve EGYA ölçeği puan ortalamalarına göre yaşla bağımlılık artar iken KBPN ölçeği motor semptomların arttığı tespit edilmiştir. Eckhoff ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların 55 yaş ve üstü olmasının kalıcı KBPN için belirgin risk faktörü olduğu bildirilmiştir (34). Kemoterapi sonrası 45-65 yaş arasında kavrama gücü azaldığı bildirilmektedir (33). Bu çalışmada kadın hastaların erkek hastalara göre GYA ve EGYA'nde daha fazla zorluk yaşadıkları belirlendi. Çalışma sonucumuza benzer şekilde kemoterapi uygulanan kadın hastaların erkek hastalara göre GYA'inde daha bağımlı olduğu gösterilmiştir (35). Meme kanseri kadınlar ile yapılan bir çalışmada ise ev işi, öz bakım ve gün içindeki diğer etkinliklerde hastaların yetersizlik yaşadığı gösterilmiştir (32).

Bu çalışmada KBPN'nin duyu ve motor semptomlarının kadınlarda daha şiddetli olduğu görüldü. Benzer şekilde literatürde kadın hastaların erkeklere göre özellikle duyuşal nöropati semptomlarından daha çok yakındıkları bildirilmektedir (36,37).

Çalışmamızda hastaların tanı süreleri ve kür sayısı arttıkça bağımlılık düzeyinin arttığı, duyu, motor ve otonomik semptomların daha fazla görüldüğü saptanmıştır. KBPN kür sayısı ve kümülatif doza bağlıdır, kümülatif dozun artması ile semptomun şiddetinin arttığı bildirilmektedir (28,39). Meme kanserli hastalarla yapılan bir çalışmada 7. Kürden sonra periferik nöropati semptomlarının arttığı bildirilmiştir (40). Smith ve arkadaşlarının kemoterapi alan hastalarla yaptıkları çalışmada hastaların duyu ve motor nöropatiyi daha çok yaşadığını ve duyu nöropatinin alt ekstremiteleri daha çok etkilediğini göstermiştir (28). Kolorektal kanser hastaları ile yapılan tedaviden 2-11 yıl aralığında olan hastaları kapsayan çalışmada KBPN'nin GYA üzerinde etkisinin uzun dönemde devam ettiği saptanmıştır (41). Başka bir çalışmada ise nörotoksik ilaç alan hastaların %50'sinde yürüme, egzersiz ve hobilerini yapmakta zorlandıkları bildirilmiştir (42). Literatürde platin ve taksan kemoterapi protokolü kombine alan hastaların daha yüksek KBPN yaşadıkları belirtilmektedir (43). Çalışmamızda taksan ve platin bazlı kemoterapileri birlikte alan hastalarda duyu, motor ve otonomik semptomların yalnızca taksan veya platin alan hastalara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir. Nörotoksik ajanlara bağlı görülen uyuşma, karıncalanma, kavrama güçlüğü, nöropatik ağrı gibi semptomlar yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (44). Çalışmamızda genel iyilik hali ve fonksiyonel sağlık skoru ile duyu, motor ve otonomik alt boyutları arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Ayrıca KBPN ile semptomlar arasında pozitif, günlük yaşam aktiviteleri arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır. Taksanlar, vinka alkaloidler ve / veya platin bileşikleriyle tedavi edilen hastalarla yapılan bir çalışmada KBPN ile yaşam kalitesi arasında güçlü negatif korelasyon olduğunu bildirmiştir (45). Başka bir çalışmada ise küçük hücre dışı akciğer kanseri hastalarda yaşam kalitesi ve KBPN semptomları arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (46). Duyu, motor ve otonomik fonksiyonlardaki bozulmalar hastaların GYA ve EGYA'ni bağımsız yapmasını engelleyecektir, hastaların aktivitelerinde bağımlı olması yaşam kalitesinde azalmaya neden olacaktır.

Çalışmamızın tek merkezli olması, elektromyografinin yapılamaması, izlem süresinin bulunmaması ve hastanın bir kez değerlendirilmesi en önemli sınırlılıklarıdır

SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar KBPN'nin günlük yaşam aktiviteleri, enstrümental yaşam aktiviteleri ve yaşam kalitesi olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle onkoloji hemşirelerinin nörotoksik kemoterapi alan hastaların tedavinin başında, sürecinde ve sonrasında KBPN yönünden düzenli değerlendirmesi ve semptomun yönetiminde danışmanlık yapması önerilir.

Conflict of interest: None

KAYNAKLAR

1. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2013;18:132-138
2. Kleckner I.R, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1019-1028.
3. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Smith EML, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Paice J. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1941-1967.
4. Derksen TM, Bours MJ, Mols F, Weijenberg MP. Lifestyle-related factors in the self-management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017;2017:7916031
5. Ta LE, Espeset L, Podratz J, Windebank AJ. Neurotoxicity of oxaliplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum-DNA binding. *Neurotoxicology*. 2006; 27(6): 992-1002.
6. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CSY, Friedlander ML, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: A critical analysis. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2013; 63(6): 419-437.
7. Gilchrist LS, Hooke MC. Measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy in children: development of the Ped-mTNS and pilot study results. *Rehabilitation oncology*. 2009; 27(3): 7.
8. Arıkan F, Kurt S. Periferik Nöropati Edit: Doç Dr. Can G. Onkoloji hemşireliği. Nobel kitabevleri, İstanbul. 2014; 489-496.
9. Kutlutürkan S, Öztürk ES, Arıkan F, Kahraman BB, Özcan K, Uçar MA. The psychometric properties of the Turkish version of the Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT). *Eur J Oncol Nurs*. 2017;31:84-89.

10. Bakitas MA. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res.* 2007; 56(5): 323-331.
11. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, et al. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of rochester CCOP study. *Support Care Cancer.* 2013; 21(7): 2059-2066.
12. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2012; 20(3) 583-589.
13. Tofthagen C, Visovsky C, Rodriguez R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an algorithm to guide nursing management. *Clin J Oncol Nurs.* 2013; 17(2): 138.
14. Lu LC, Tsay SL, Chang SY, Chen CM, Liu CY. Daily activity, mood, and quality of life in colorectal cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A mediation effect analysis. *Cancer Med* 2019;3:963-971.
15. Binder A, Stengel M, Maag R, Wasner G, Schoch R, Moosig F, et al. Baron, R. Pain in oxaliplatin-induced neuropathy-sensitisation in the peripheral and central nociceptive system. *Eur J Cancer.* 2007; 43(18): 2658-2663.
16. Kautio AL, Haanpää M, Kautiainen H, Kalso E, Saarto T. Burden of chemotherapy-induced neuropathy-A cross-sectional study. *Support Care Cancer.* 2011; 19(12): 1991-1996
17. Tofthagen C, McAllister RD, Visovsky C. Peripheral neuropathy caused by Paclitaxel and docetaxel: an evaluation and comparison of symptoms. *J Adv Pract Oncol.* 2013; 4(4): 204.
18. Smith EML, Campbell G, Tofthagen C, Kottschade L, Collins ML, Warton C, Visovsky C. Nursing knowledge, practice patterns, and learning preferences regarding chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncol Nurs Forum* 2014; 41(6):669-679
19. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.*1963; 185, 914-919
20. Akyüz G. Geriatrik hastalarda yaşam kalitesi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2006; 52(1): 57-59.
21. Tel H, Güler N, Tel H. Yaşlıların evde günlük yaşam aktivitelerini sürdürme durumu ve yaşam kaliteleri. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi.* 2011;3(2):59-67.
22. Lawton MP, Brody EM, Médecin U. Instrumental activities of daily living (IADL). *the gerontologist.* 1969; 9: 179-186.
23. Altın M. Alzheimer tipi demans hastalarına bakım verenlerde tükenmişlik ve anksiyete. TC Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Anabilim Dalı tıpta uzmanlık tezi, 2006, İstanbul (Uzm. Dr. Figen Atalay).
24. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. Takeda F. The european organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993; 85(5): 365-376.
25. Güzelant A, Ozkok S, Taşbakan S. 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.* 2004;13(2):135-44.
26. Beşer N, Öz F. Kemoterapi alan lenfomalı hastaların hastane anksiyete depresyon düzeyi ve yaşam kalitesi. *Cumhuriyet Üniversitesi, Hemşirelik Yüksekokulu dergisi.*2003; 7(1): 47-56.
27. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: The QLQ-CIPN20. *Eur Journal Cancer.* 2005; 41(8):1135-1139.
28. Smith EML, Barton DL, Qin R, Steen PD, Aaronson NK, Loprinzi CL. Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the european organization for research and treatment of cancer qlq-cipn20 questionnaire. *Qual Life Res.* 2013; 22(10): 2787-2799.
29. Önsüz Ü. Taksan Bazlı Tedavi Alan Kanser hastalarında oluşan periferik nöropatinin yönetiminde hastaların uyguladığı girişimlerin etkinliği. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2015, İstanbul, (Danışman: Doç. Dr. G. Can).
30. Kiser DW, Greer, TB, Wilmoth MC, Dmochowski J, Naumann RW. Peripheral neuropathy in patients with gynecologic cancer receiving chemotherapy: patient reports and provider assessments. *Oncol Nurs Forum.* 2010; (37): 6.
31. Kenis C, Decoster L, Bastin J, Bode H, Van Puyvelde K, De Grève J.ve ark. Lobelle J. P. Functional decline in older patients with cancer receiving chemotherapy: A multicenter prospective study. *J Geriatr Oncol.* 2017;195(5): 619.
32. Fangel, LMV, Panobianco MS, Kebbe LM, Almeida AMD, Gozzo, TDO. Qualify of life and daily activities performance after breast cancer treatment. *Acta Paulista de Enfermagem.*2013; 26(1), 93-100.
33. Klepin HD, Tooze JA, Pardee TS, Ellis LR, Berenzon D, Mihalko SL. et all. Powell BL. Effect of intensive chemotherapy on physical, cognitive, and emotional health of older adults with acute myeloid leukemia. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64(10): 1988-1995.
34. Eckhoff L, Knoop AS, Jensen MB, Ewertz M. Persistence of docetaxel-induced neuropathy and impact on quality of life among breast cancer survivors. *Eur J Cancer.* 2015;51(3): 292-300.
35. Sato M, Sumi N. Factors related to self-efficacy among men and women undergoing outpatient chemotherapy in Japan. *Scand J Caring Sci.* 2015; 29(4): 745-750.
36. Kim JH, Kim EJ, Seo BK, Lee S, Lee S, Jung SY. et all. Choi SM. Electroacupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: study protocol for a pilot multicentre randomized, patient-atient-assessor-blinded, controlled trial. *Trials.* 2013; 14(1): 254.
37. Mols F, Poll-Franse LV, Vreugdenhil G, Beijers AJ, Kieffer JM, Aaronson NK. ve ark. HuSSon O. Reference data of the european organisation for research and treatment of cancer (EORTC) QLQ-CIPN20 Questionnaire in the general dutch population. *EurJ Cancer.* 2016; 69: 28-38.
38. Argyriou AA, Kyritsis AP, Makatsoris T, Kalofonos HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. *Cancer Manag Res.* 2014; 6: 135-147.



39. Song SJ, Min J, Suh SY, Jung SH, Hahn HJ, Im SA. et al. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2017; 25(7): 1-8.
40. Shimozuma, K., Ohashi, Y., Takeuchi, A., Aranishi, T., Morita, S., Kuroi, K., ... & Suemasu, K. (2012). Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*.2012;3355-3364.
41. Mols F, Beijers T, Lemmens V, van den Hurk C J, Vreugdenhil G, et. Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2-to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J Clin Oncol*.2013;31(21), 2699-2707.
42. Tofthagen C, Visovsky C, Berry DL. Strength and balance training for adults with peripheral neuropathy and high risk of fall: current evidence and implications for future research. *Oncol Nurs Forum*. 2012; 39(5): 416-424.
43. Brundage M, Gropp M, Mefti F, Mann K, Lund B, GebSKI V, etl al. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer—results from the CALYPSO trial. *Ann Oncol*. 2012;23(8): 2020-2027.
44. Tofthagen C. Patient perceptions associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14(3): 22–28.
45. Driessen CM. Assessing the impact of chemotherapyinduced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer patients: the introduction of a new measure. *Support Care Cancer*. 2012; 20(4): 877–881.

Evaluation Of Sars-Cov-2 Infection In Cancer Patients: Single-Center Experience From Turkey

Kanser Hastalarında Sars-Cov-2 Enfeksiyonunun Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Aysegul Ilhan Güleşen¹, Serdar Karakaya¹, İbrahim Karadağ¹, Sabahat Ceken², Berna Oksuzoglu¹

¹Dr. A.y. Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

²Dr. A.y. Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.08.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 21.10.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.79664

ÖZET(times new roman, 10 punto, Ortalı,kalın, çizgiden bir boşlukla ayrılarak)

GİRİŞ ve AMAÇ: COVID-19 krizi sürecinde kanserli hastalarının bakımı ile ilgili önemli sorunlar bulunmaktadır. Bu hasta grubunun hem kanser tedavilerinin gecikmesi ile karşılaşılacak önemli mortalite riski hem de kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi gibi antikanser tedavilerine bağlı gelişebilecek immünsüpresif durumları nedeniyle olası SARS-Cov-2 enfeksiyonu sırasında kötü prognoz ve mortalite riski bulunmaktadır. Bu nedenle pandemi dönemlerinde kanser hastalarının tedavilerinin devam etmesi ve enfeksiyon riskinin en aza indirilmesi için önemli tedbirler alınması gerekmektedir. Biz de tüm bu sorunlara cevap bulmak amacıyla hastanemiz acil servis, pandemi polikliniği, medikal onkoloji polikliniklerine COVID-19 bulguları ile başvurmuş solid malignite tanılı hastalarımızı retrospektif olarak taramayı amaçladık

YÖNTEM ve GEREÇLER: 11 Mart 2020 - 11 Mayıs 2020 tarihleri arasında Ankara Dr. A. Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi medikal onkoloji polikliniği, acil servis ve pandemi polikliniğine COVID-19 hastalığı semptom ve/veya bulguları ile başvuran ve daha önce solid organ malignitesi tanısı olan, tıbbi onkoloji kliniğimizde takipli 76 hasta retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Başvuruda en sık görülen semptomlar;kuru öksürük (33, %43.4), ateş (23, % 30.3), yorgunluk (23, %30.3) ve dispne (23, %30.3) idi. Otuz dokuz vakaya (%51.3) COVID-19 rRT-PCR testi yapıldı.Dört hastanın (%5.2), COVID-19 rRT- PCR testi pozitif sonuçlandı.Bu sayı, aynı dönemde polikliniğimize başvuran yaklaşık altı bin kanser tanılı hastalarımızın % 0.06 'sını oluşturuyordu. rRT-PCR testi pozitif hastalar; evre 2 meme ca, 2. basamak kemoterapi alan mesane ca ve kemonaiif evre 4 mide ca olup yoğun bakıma ünitesine yatışları gerekmedi ve iyileşmiş olarak taburcu oldukları öğrenildi

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bulgularımız, mevcut pandemide kanser hastalarının daha kötü seyrini ve mortalitesini desteklememektedir. Bu durumun hastanemizin, onkoloji ağırlıklı hizmete devam edilmesi nedeniyle nisbeten korunaklı olup aktif covid hastasının takip edilmemesinin yanısıra çalışma sistemimizde yaptığımız önemli değişikliklerden dolayı (triyaaj, polikliniklerde yer değişikliği yaparak sosyal mesafe korunması, maske takılması, remisyondaki kontrol hastaları, kemoterapi öncesi semptom sorgulama ve danışma için kullanılan teletıp uygulamaları gibi) kanser hastalarının hastaneye geliş sıklıklarını azaltarak, COVID-19 enfeksiyon riskini azaltığımızı düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Kanser, Kemoterapi, Risk

ABSTRACT

INTRODUCTION: Oncologists from all over the world have important problems about the follow up and treatment of cancer patients during the COVID-19 crisis.Cancer patients have a poor risk of prognosis during SARS-Cov-2 infection due to both the significant risk of mortality that can be encountered with delayed cancer treatments and immunosuppressive conditions.We aimed to evaluate solid cancer patients with COVID-19 findings retrospectively to find an answer about the management of these patients during outbreak.

METHODS: Between March 11,2020 and May 11,2020,76 patients who had solid organ malignancy were admitted to the Ankara Dr. A. Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital with symptoms suggestive of COVID-19 infection were examined retrospectively.

RESULTS: The most common symptoms at admission were: dry cough, fever.COVID-19 RT-qPCR test was performed in 39 cases.The COVID-19 RT-qPCR test results were positive in four patients.This number constituted 0.06% of 6000 cancer-diagnosed patients admitted to our outpatient clinic.Among the patients who were positive for COVID-19 with RT-qPCR, one patient had stage2 breast carcinoma and was not actively receiving chemotherapy, another had newly-diagnosed stage 4 gastric carcinoma and was treatment-naïve, another was receiving radiotherapy and capecitabine for locally advanced rectal cancer, and the final patient had stage4 bladder cancer and was receiving second-line chemotherapy.Of these four patients, only one patient needed intensive care, while the other three recovered with intensive care-free medical treatment.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our findings do not support previous studies that have resulted in worse prognosis and mortality in cancer patients in the current pandemic.Our tertiary center based on oncology might provided the protection of COVID-19 infection due to non-followed COVID-19 positive patients.In addition, changes in our working system as; triage, displacement in polyclinics, communication by telemedicine with patients in remission, symptom questioning and consultation before chemotherapy, supply less frequency of routine hospital visits of cancer patients resulted reduced the risk of COVID-19 infection.

Keywords: Cancer, Chemotherapy, COVID-19, Risk

INTRODUCTION

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is the categorical diagnosis of the respiratory infection first reported among a group of individuals admitted with pneumonia in December 2019 in Wuhan, China (1-2). The infectious agent causing this pneumonia was determined to be a new coronavirus (initially named 2019 novel coronavirus). The virus was later termed as the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) (3). The SARS-Cov-2 infection was defined as a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. As of May 22, 2020, there were 5,245,672 confirmed cases worldwide. In addition, 2,116,322 patients had recovered, while 336,085 patients died due to the virus (case fatality rate was 6.41% at the time of writing). In Turkey, the first case was announced by the Ministry of Health on March 11, 2020. As of May 20, 2020, there were 154,500 confirmed cases, 116,111 recovered patients and 4276 deaths (case fatality rate was 2.77%).

Oncology patients represent a critical group of patients. They are especially vulnerable to COVID-19, but their diagnosis and treatment had to continue uninterruptedly. Cancer patients are more susceptible to the infection than individuals without cancer due to malignancy and systemic immunosuppressive conditions caused by anti-cancer treatments such as chemotherapy and/or surgery (4-7). Moreover, it has been reported that these patients are at greater risk of COVID-19, and their prognosis is poor (8).

However, there is insufficient data on the frequency and prognosis of COVID-19 disease in cancer patients, with the exception of several studies mostly small case series. In a recent study from China that reported results of 18 cancer patients among 2007 cases of COVID-19, it was found that patients with cancer had a higher risk for severe clinical events when compared to patients without cancer (8). While COVID-19 mortality rate was estimated at 2.3% overall, the mortality rate in cancer patients was reported to be 5.6% (9).

There are important challenges concerning the care of patients with cancer during the COVID-19 pandemic. It is rather apparent that cancer patients have worse prognosis and higher mortality with COVID-19 in relation with the cancer itself and also treatments, such as chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, which cause immunosuppression. Therefore, careful measures must be taken to continue the treatment of cancer patients while minimizing the risk of infection. In this study, it was aimed to analyze solid cancer patients who were admitted to the emergency department, pandemic outpatient clinics or medical oncology clinics of a single Oncology Training and Research Hospital with symptoms suggestive of COVID-19 retrospectively.

MATERIAL and METHODS

Study design and participants

Between March 11, 2020 and May 11, 2020, 76 patients who had solid organ

malignancy were admitted to the Ankara Dr. A. Yurtaslan Oncology Training and Research Hospital medical oncology outpatient clinics, emergency department and/or pandemic outpatient clinics with symptoms suggestive of COVID-19 infection were examined retrospectively.

March 11, 2020 was chosen on purpose because the first case was announced on March 11, 2020 in Turkey. In particular, patients who were admitted with complaints of fever, cough, dyspnea, and/or those who had a history to have a contact with a COVID-19 patient, were evaluated as a medium- or high-probability suspect case according to the recommendations of the Ministry of Health. The patients with symptoms suggestive of COVID-19 infection were taken nasal and/or pharyngeal swab specimens and SARS-CoV-2 RNA was tested by real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-qPCR), in moderate and high clinical suspect cases high resolution computer tomography was performed. Retrospective medical data were obtained from the hospital records of the patients and included demographic features, comorbid diseases, performance scores, diagnostic informations, forms associated with treatment, duration of treatment, SARS-CoV-2 PCR results, and treatment results after COVID-19 diagnosis.

A 24-hour pandemic clinic outside the hospital's main building was established on 17 March 2020. Patients suspected to have COVID-19 were immediately directed to the Radiotherapy ward or the intensive care unit of the Department of Internal Medicine which had been vacated for pandemic response. The patients were transferred to designated pandemic-response hospitals if their COVID-19 RT-qPCR tests were positive.

This study was approved by the Ankara Dr. A. Yurtaslan Oncology Local Clinical Study Board and Republic of Turkey Ministry of Health Scientific Research Platform (2020-05-07, T11_29_00).

Statistical analysis

Continuous variables were presented as mean \pm SD (standard deviation) or median (IQR) (Interquartile Range) accordingly. Categorical variables were presented as number (n) and percentage (%) values. The Shapiro-Wilk test was used to test the

normality of distribution of continuous data sets. The Kaplan-Meier method was used for the evaluation of event time data, to estimate median time and the corresponding 95% confidence intervals (CI). All statistical analyses were performed by the use of SPSS version 26.0. Any p value of <0.05 was accepted to demonstrate statistical significance.

RESULTS

Seventy-six patients with a prior diagnosis of cancer who had COVID-19 symptoms were evaluated retrospectively among approximately 6000 patients who were admitted to medical oncology outpatient clinics in a period of 60 days. The demographic and clinical features of the patients are shown in Table 1.

Median age was 57 (19-86) years, 39 (51.3%) patients were male. Twenty-one patients (27.6%) were active smokers. Thirty-nine patients (51.3%) had various comorbidities, including diabetes mellitus (13.2%), hypertension (26.3%) and chronic obstructive pulmonary disease (6.6%). The most common types of cancer among the patients were: breast cancer (n=19, 25.0%), lung cancer (n=16, 21.1%), and head and neck cancers (n=9, 11.8%), respectively. Among these patients, 40 (52.6%) had stage 4 malignancy. There was a history of lung metastasis in 27 patients (35.5%), and mediastinal radiotherapy in 8 patients (10.5%). Thirty-four patients (44.7%) had received chemotherapy, 5 patients had received (6.6%) immunotherapy, and 14 patients (18.4%) had received targeted therapy in the past 14 days. Twenty-five patients (32.9%) had the use of G-CSF for primary or secondary prophylaxis after chemotherapy.

The most common symptoms at admission were: dry cough (n=33, 43.4%), fever (n=23, 30.3%). Computed tomography of the thorax was performed in 50 patients (65.7%), while COVID-19 RT-qPCR test was performed in 39 patients (51.3%). The COVID-19 RT-qPCR test results were positive in four patients (5.2%). Thorax computed tomography findings of 10 patients (13.2%) were consistent with viral pneumonia, but only one of these 10 patients had a positive COVID-19 RT-qPCR test result. Among the patients who were positive for COVID-19 with RT-

qPCR, one patient had stage 2 breast carcinoma and was not actively receiving chemotherapy, another had newly-diagnosed stage 4 gastric carcinoma and was treatment-naïve, another was receiving radiotherapy and capecitabine for locally advanced rectal cancer, and the final patient had stage 4 bladder cancer and was receiving second-line chemotherapy in the past 14 days. All patients were

hospitalized and only gastric carcinoma patient was hospitalized in intensive care unit for ten days and received favipiravir, plaquenil and antibiotic treatment. One patient received oseltamivir, plaquenil, and antibiotics, and the remaining two received plaquenil and antibiotic therapy only. All patients were discharged in good health.

Table 1. Demographic and baseline clinical characteristics of cancer patients with suspected COVID-19

	Patients(n=76)	%
Median Age (range: min-max)	57 (19-86)	
Male Gender	39	51,30
Tumor diagnosis		
Breast Cancer	19	25,00
Lung Cancer	16	21,10
Head and Neck Cancer	9	11,80
Others	32	42,10
Tumor Stage		
Stage I/II/III	36	47,40
Stage IV	40	52,60
Lung Metastasis	27	35,50
History of Prior Treatment		
Chemotherapy (<14 days)	34	44,70
Targeted therapy (<14 days)	14	18,40
Immunotherapy (<14 days)	5	6,60
Radiotherapy to mediastinum	8	10,50
Co-morbidities		
Diabetes Mellitus	10	13,20
Hypertension	20	26,30
Chronic obstructive pulmonary disease	5	6,60
other	4	5,20
Symptoms and signs at on admission		
Dry Cough	33	43,40
Fever	23	30,30
Fatigue	23	30,30
Dyspnea	23	30,30
rRT-PCR test positive	4	5,20
Ct findings with viral pneumonia	10	13,10

Among the 10 patients (13.1%) whose RT-qPCR tests were negative but tomography findings were suggestive of

SARS-CoV-2 infection, four had lung cancer, one had breast cancer, one had colorectal cancer, one had malignant melanoma, one had

gastric carcinoma, one had soft tissue sarcoma, and one patient had urothelial carcinoma. Two of these patients were actively receiving chemotherapy and one patient was receiving immunotherapy. Two of the patients with negative RT-qPCR result who had computed tomography findings compatible with viral pneumonia died.

DISCUSSION

This study is one of the few studies focusing on the frequency of COVID-19 in patients with cancer. In our hospital, only 4 patients out of approximately 6000 who were admitted to our outpatient clinics between 11 March 2020 and 11 May 2020 were found to be positive for COVID-19 via RT-qPCR test. This number constituted 0.06% of 6000 cancer-diagnosed patients admitted to our outpatient clinic. In addition, it was 0.18% of 2181 patients who were admitted to the pandemic outpatient clinic.

The initial data regarding the incidence of COVID-19 in cancer patients comes from Wuhan, China. In a single-center, retrospective study conducted by Jing Yu et al., SARS-CoV-2 infection was detected in 0.79% (12 patients) of the 1524 cancer patients who were admitted to the Radiation and Medical Oncology Department from December 2019 to February 2020 (10). This percentage was higher than the cumulative incidence of all COVID-19 cases diagnosed during the same time period in Wuhan (0.37%, 41,152/11,081,000; data as of 17 February 2020) (10). In a nationwide analysis with data drawn from 575 hospitals in China, 18 out of 1590 COVID-19 cases (95% CI = 0.61-1.65) were found to have a history of cancer, and this frequency was higher than the incidence of cancer in the Chinese population (285.83 per 100,000 people, 0.29%, according to the 2015 Cancer Epidemiology Statistics) (8). On the other hand, when we focus on data from the west, it was determined that 320 (6%) of the 5700 patients hospitalized with COVID-19 in New York City had a history of cancer (11).

According to this retrospective data, we may attribute the low incidence of COVID-19 positive patients in Turkey to the early measures taken by the Ministry of Health throughout the country, in addition to further precautions taken by our center and Medical Oncology Clinics. Ankara Dr. A. Yurtaslan

Oncology Training and Research Hospital is a huge center giving service mostly to oncology patients. During the triage of patients, body temperature measurements were performed at all hospital entrances, and disinfectants and surgical masks were provided for patients. Additionally, individuals accompanying patients were not accepted into waiting rooms, and strictly followed social distancing measures. We have also imposed restrictions for the visitors of patients in wards.

In order to reduce elective arrivals to the medical oncology outpatient clinics, patients in remission were called by telephone and their appointments were postponed. The entrance doors of the chemotherapy service and outpatient clinics were separated; thus, enabling less interaction of patients. Other precautions that could be taken to reduce risks in chemotherapy patients were discussed case by case and planned to be undertaken when necessary (such as switching from intravenous therapy to oral therapy or extending weekly treatments, or extending the duration of supportive treatments such as bisphosphonate / denosumab etc.).

One of the most important of these measures may be the use of telemedicine services which are utilized throughout world (12). Two separate phone lines were established for patients receiving chemotherapy and those with scheduled controls. Through these, patients were contacted and their control dates, laboratory investigations and results were organized remotely; thus reducing their frequency of hospital visits. In addition to counseling services through phone, we also called patients scheduled for chemotherapy before treatment dates for anticipatory triage and questioned their symptoms (fever, cough, shortness of breath). Patients with these symptoms were directed to appropriate clinics. However, as the administrative, legal and financial infrastructure of telemedicine regulations are developing in our country (similar to many countries), there were difficulties in practical application.

In our study, 76 patients were evaluated and 51.3% of the patients were male, median age was 57 years, and the most common type of cancer (25%) was breast cancer. The most common symptoms at admission were dry cough (n=33, 43.4%), fever (n=23, 30.3%) and dyspnea (n=23,

30.3%). In a study evaluating 28 cancer patients with COVID-19 from three hospitals in Wuhan, China, 67% of the patients were male, median age was 65 years, and the most common type of cancer was lung cancer (7 patients, 25%) (13). In a nationwide analysis in China, the majority of 18 cancer patients diagnosed with COVID-19 had lung cancer (5 patients, 28%), and the mean age was 63.1 years (8). In a study evaluating five COVID-19 patients with cancer in Italy, the mean age was 71.64 ± 10.08 years (range 50 to 84 years), 80% of the patients were male (male / female 20/5), and the most common type of cancer was lung cancer (8 patients, 32%) (14). Although the data on the clinical features of cancer patients infected with SARS-CoV-2 are limited to the retrospective data drawn from small case groups; thus limiting their reliability, we also found that more than half of the patients in our study were male.

Only four of the approximately 6000 patients that applied to our outpatient clinic over the two-month period of this study were tested positive for SARS-CoV-2 via RT-qPCR. Of these four patients, only one patient needed intensive care, while the other three recovered with intensive care-free medical treatment. However, currently available retrospective studies show that the disease is more severe and mortal in the patients with malignancy. In a multicenter study conducted in Wuhan, China, 105 cancer patients diagnosed with COVID-19 and 536 patients without cancer were compared. Patients with cancer were found to have higher mortality rate [OR: 2.34; 95% CI (1.15-4.77); $P = 0.03$], higher ICU admission rate [OR: 2.84; % 95 CI (1.59-5.08); $P < 0.01$], at least one severe or critical symptom rate [OR, 2.79; 95% CI, (1.74-4.41); $P < 0.01$], and increased likelihood for the need for invasive mechanical ventilation (15). In a study from Italy, comprised of 25 cancer patients infected with SARS-CoV-2 as of 18 March 2020, it was found that 9 (36%) patients died, and 16 (64%)

patients recovered from pneumonia; whereas, in the control group, death percentage was 16.13%, while 83.87% recovered (14). In New York, 218 cancer patients that were positive for COVID-19 were examined between 18 March and 8 April 2020. The study reported that 61 (28%) cancer patients died, while case fatality rate was 37% (20/54) in hematological malignancies and 25% (41/164) in solid malignancies (16).

Our findings do not support previous studies in terms of findings that show worse prognosis and mortality among cancer patients in the current pandemic. This may be due to the difference in the intensity of the pandemic in our region, the rules set by authorities, and the changes we have made in our routine working system. Since the first case was announced in Turkey, we have taken important steps to ensure that we can continue functioning, while also reducing the risk of infection.

Our study has some limitations. First, this was a retrospective study. Tests were ordered based on the evaluation of risk according to symptoms and findings; thus, not all patients underwent testing. In addition, our results do not reflect correct prevalence in our entire patient population due to the utilization of curfews, and the fact that patients residing in other cities were applying to other centers for their follow-up studies.

As a result, we can reliably suggest that the treatment of cancer patients should be continued during the pandemic, albeit strict measures to prevent transmission of infections should be taken, and it must be noted that teamwork is essential for successful operation. Appropriate isolation protocols should be established when it is considered that recurrent hospital visits pose a potential risk for SARS-CoV-2 infection among cancer patients. Telemedicine strategies and the establishment of "clean hospitals" (centers that do not directly treat COVID-19 patients) are among the important measures to be taken.

REFERENCES:

1. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020;27.

2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J. Med. Virol.* 2020.

3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-733.



4. Kamboj M, Sepkowitz KA. Nosocomial infections in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2009; 10: 589–97.
5. Li JY, Duan XF, Wang LP, et al. Selective depletion of regulatory T cell subsets by docetaxel treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *J Immunol Res* 2014; 2014: 286170.
6. Longbottom ER, Torrance HD, Owen HC, et al. Features of postoperative immune suppression are reversible with interferon gamma and independent of interleukin-6 pathways. *Ann Surg* 2016; 264: 370–77.
7. Sica A, Massarotti M. Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity. *J Autoimmun* 2017; 85: 117–25.
8. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China [published online ahead of print, 2020 Feb 14]. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 335-337
9. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. [published online ahead of print, 2020 Feb 24].
10. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020.
11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020.
12. DacTeoli, Narothama R. Aeddula Telemedicine In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–2018 Dec 16.
13. Zhang L, Zhu L, Xie C, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020; pre-proof ahead of print. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)36383-3/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)36383-3/pdf) (Accessed on April 03, 2020).
14. Elisa Maria Stroppa, Ilaria Toscani, Chiara Citterio et al. Coronavirus disease-2019 in Cancer Patients. A Report of the First 25 Cancer Patients in a Western Country (Italy); *Future Oncol* 2020 May 14; 10.2217/fon-2020-0369. doi: 10.2217/fon-2020-0369. Online ahead of print.
15. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov* 2020.
16. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov* 2020.

12-Cycle of Temozolomide Treatment is not Superior To 6-Cycle of Treatment in Glioblastoma Multiforme

Glioblastome Multiforme'de 12 Kür Temozolomid Tedavisi 6 Kür Tedaviye Üstün Değildir

Ibrahim Karadag, Serdar Karakaya, Öztürk Ateş, Berna Oksuzoglu

Dr. A.Y. Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 31.08.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 21.10.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.99815

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Grade IV gliom olan glioblastoma multiforme (GBM), yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörüdür. Biyopsi veya rezeksiyonu takiben, radyoterapi (RT) eş zamanlı ve adjuvan temozolomid (TMZ) kullanımı (6 kür), yeni teşhis edilmiş GBM vakaları için standart tedavi haline gelmiştir. Orijinal tedavi rejimi 6 kür TEMODAL kullanımını içermesine rağmen, bazı merkezler daha iyi sonuç elde etme umuduyla progresse olmayan hastalarda 12 veya daha fazla kür tedavi uygulamaktadır. Butedavi yaklaşımı tartışmalıdır. Çalışmamızın temel amacı, hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağ kalım (OS) açısından standart kombine tedavi yaklaşımı ile tedavi edilen hastalarda TEMODAL tedavisinin uzatılmasının (6 aydan 12 aya kadar) yararlı olup olmadığını belirlemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2012-2019 yılları arasında retrospektif olarak 180 GBM hastasını analiz ettik ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 hastayı dahil ettik.

BULGULAR: 100 GBM hastası geriye dönük olarak incelendi. Medyan OS 21 (18.47-23.52) ay iken, 6 kür TMZ alanlarda 24 (18.21-29.78) ay, 12 kür TMZ alan grupta 22 (18.50-25.49) ay ve adjuvan tedaviyi tamamlayamayanlarda 10 aydı. 6 ve 12 kür TMZ tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.55$). Adjuvan tedaviyi tamamlayamayan hastalar daha düşük sağ kalıma sahipti ve bu grup, 6 ve 12 kür TMZ alan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir OS farkına sahipti (sırasıyla $p = 0.04$ ve $p = 0.024$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamız, GBM hastalarında adjuvan TMZ tedavisinin uzatılmasının yaş, performans durumu ve tümör özelliklerinden bağımsız olarak ek bir sağ kalım avantajı sağlamadığını göstermektedir. Ayrıca, standart 6 kür adjuvan tedaviyi tamamlayamayan GBM hastalarının hayatta kalma oranları daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler: GBM, Temozolomid, Adjuvan Tedavi Süresi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Glioblastoma multiforme (GBM), a grade IV malignant glioma, is the most common primary brain tumor in adults. Following biopsy or resection, radiotherapy (RT) and concomitant and adjuvant temozolomide (TMZ) use (6 cycles) have become the standard of treatment for newly diagnosed GBM cases. Although the original treatment regimen involves the use of 6 cycles of TMZ, some centers administer prolonged treatment up to 12 or more cycles in non-progressive patients in the hope of achieving better outcome. This form of administration is controversial. The main purpose of our study is to determine whether prolonging TMZ treatment (from 6 months to 12 months) is beneficial in patients treated with a standard combined treatment approach in terms of disease-free survival (DFS) and OS.

METHODS: Between 2012-2019 years we analyzed 180 GBM patients retrospectively and included 100 patients who met the criteria for inclusion in the study.

RESULTS: 100 GBM patients were retrospectively examined. Median OS was 21 (18.47-23.52) months overall, while it was 24 (18.21-29.78) months in recipients of 6 cycles of TMZ, it was 22 (18.50-25.49) months in the group receiving 12 cycles of TMZ, and 10 months in those who could not complete adjuvant therapy. There was no statistically significant difference between 6 cycles and 12 cycles of TMZ treatment ($p = 0.55$). Patients who could not complete the adjuvant therapy had lower survival and this group had a statistically significant OS difference compared to patients receiving 6 and 12 cycles of TMZ ($p = 0.04$ and $p = 0.024$, respectively).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our study indicate that prolongation of adjuvant TMZ treatment in GBM patients do not provide an additional survival advantage regardless of age, performance status and tumor

characteristics. Additionally, GBM patients who could not complete standard 6-cycle adjuvant treatment have lower survival rates.

Keywords: GBM, Temozolamide, Duration of Adjuvant therapy

Introduction

Primary tumors of the central nervous system (CNS) include cerebral neoplasms, tumors of the sellar region, cranial nerve tumors, and spinal cord tumors. The World Health Organization (WHO) classification in 2016 covered more than 130 CNS tumor variants (1). Malign gliomas constitute 25% of these tumors. The 2016 classification of diffuse gliomas is based on the combined use of morphological, immunohistochemical (IHC) and molecular test results. The clinical routine evaluation and molecular classification of gliomas include analysis of promoter methylation of MGMT, 1p/19q chromosomal deletion, IDH and EGFR mutations and ATRX gene analysis. Glioblastoma multiforme (GBM), a grade IV malignant glioma, is the most common primary brain tumor in adults. Advanced age, poor functional status, and inability to perform a total or near total excision of the tumor are among the reported poor prognostic factors (2).

Following biopsy or resection, radiotherapy (RT) and concomitant and adjuvant temozolamide (TMZ) use (6 cycles) have become the standard of treatment for newly diagnosed GBM cases. This regime has been widely adopted; however, although the original treatment regimen involves the use of 6 cycles of TMZ, some centers administer prolonged treatment up to 12 or more cycles in non-progressive patients in the hope of achieving better outcome. This form of application is controversial. There are studies showing that prolonging treatment after 6 cycles has no effect on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) (3,4). Median OS is around 14 months after standard 6-cycle TMZ treatment (5). The addition of low-intensity alternating electric field (tumor treating fields, TTF) therapy to standard treatment has been shown to increase median OS to 20.9 months. With this treatment method, a statistically significant improvement was observed compared to the 16-month OS of the control group, which received only standard treatment. However, due to its difficulty and high cost, this technique has not been widely adopted yet (6).

The main purpose of our study is to determine whether prolonging TMZ treatment (from 6 months to 12 months) is beneficial in patients treated with a standard combined treatment approach (operation, RT, concomitant and adjuvant TMZ) in terms of disease-free survival (DFS) and OS. In addition, another purpose of this study is to examine possible changes in adverse effect profile as a result of prolonging the treatment to 12 months.

Materials and Methods

The data of patients who received adjuvant TMZ treatment with a diagnosis of GBM between 2012-2019 in our hospital's medical oncology clinic were retrospectively reviewed. A total of 100 patients older than 18 years old, who underwent gross or subtotal resection surgery (resection was confirmed by control magnetic resonance imaging after surgery) and who were diagnosed with high grade glioma or GBM were included in the study. Patients who received 6 cycles of the Stupp protocol [RT + concomitant TMZ 75 mg/m²/day for 7 days + 6 cycles of adjuvant TMZ 150-200 mg/m²/day, for 5 days every 28 days] and those who received 12 cycles after non-progression with 6 cycles were included in the study. Patients who were scanned by MR-spectroscopy during CRT and in every 3 cycles of adjuvant TMZ and were followed up for hematological toxicity with blood counts in each cycle were included in the study. DFS was calculated according to the recurrence or progress status of the patients, and OS was calculated according to the date of death recorded in the final death notification forms.

This research was carried out by scanning data from the hospital database retrospectively. The demographic characteristics, performance scores, diagnosis and recurrence dates, treatment types, duration of treatment, laboratory values before and after treatment, progression, last control and death dates were obtained from the hospital file records. The study was approved by the local ethics committee on 20.02.2020 with decision number: 87.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS 25.0 software (Chicago, IL, USA). While the Mann Whitney U test was used to compare nonparametric data, the Student's T-test was used to compare parametric data. Chi-square test or Fisher's exact test was used to compare categorical data. The Kaplan-Meier method was used for survival analysis and the log-rank test was used for comparisons between groups. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

100 patients were included in our study, 52 were male and 48 were female, and the median age of these patients was 53 (18-76) years. The most common tumor localization in these patients was the frontal lobe ($n = 41$), followed by the temporal ($n = 23$), parietal ($n = 21$) and occipital ($n = 15$) lobes. When we evaluated the patients according to tumor size, there were 68 patients with tumor size ≤ 5 cm and 32 patients with a tumor size > 5 cm (Table 1). The mean age at diagnosis, gender distributions, tumor localizations, and tumor sizes of the groups receiving 6 and 12 cycles of TMZ treatment were similar.

Table 1: Summary of patient characteristics

Characteristics	
Patients	n=100
Gender	
Female	42
Male	58
Median Age	53
Tumor Size	
≤ 5 cm	68
> 5 cm	32
Tumor Location	
Frontal	41
Temporal	23
Parietal	21
Occipital	15
Resection	
Gross total resection	82
Incomplete resection	12
RT	
60 gray	81
40 gray	16
Adjuvan TMZ	
6 ay TMZ	43
12 ay TMZ	30
Not receiving standard cycles	17
Reoperation after relapse	15
Reirradiation after relapse	25

Median PFS was 15 (11.83-18.17) months overall, while it was 16 (11.24-20.75) months in the group receiving 6-cycle adjuvant TMZ, and 14 (11.50-16.49) months in the group receiving 12 cycles of TMZ, but there was no statistically significant difference between the groups ($p = 0.088$) (Figure 1).

Table 2: Baseline characteristics of patients receiving 6 cycles versus 12 cycles of adjuvant TMZ

Characteristics	Adj 6 TMZ	Adj 12 TMZ	p
Patients	n=43	n=30	
Median Age	52	49	0,96
Gender			
Female	19	9	0,38
Male	24	21	
Tumor Size			
≤ 5 cm	32	19	0,41
> 5 cm	11	11	
Tumor Location			
Frontal	18	14	0,25
Temporal	10	16	
Parietal	6	8	
Occipital	2	2	

According to tumor localizations, median PFS in frontal locations ($n = 41$) was 18 (13.30-22.69) months, 14 (7.76-20.29) months in temporal locations ($n = 23$) and 10 (4.33-15.66) months in parietal locations ($n = 21$). In patients with the tumor located in the occipital lobe ($n = 15$), median PFS statistically significantly lower compared to patients with tumors located in the frontal ($p = 0.009$) and temporal lobes ($p = 0.043$) (Figure 2). The median PFS times were 16 (18.72-20.27) months in patients with a tumor size of 5 cm or less, and 10 (5.32-16.68) months in those with tumors greater than 5 cm ($p = 0.1$).

Median PFS was 16 (12.99-19.00) months in patients who underwent gross tumor resection and 13 months in patients who underwent incomplete resection ($p = 0.51$). While median PFS was 16 (12.44-19.00) months in patients receiving 60 Gray RT after surgery, it was 9 (6.07-18.92) months in the subgroup receiving 40 gray, and this difference was statistically significant ($p = 0.049$). The median age of the group receiving 60 gray RT was 50 years, while the group receiving 40 gray RT had a median age of 65 years.

Figure-1: Disease Free Survival in patients with GBM by number of TMZ cycles:

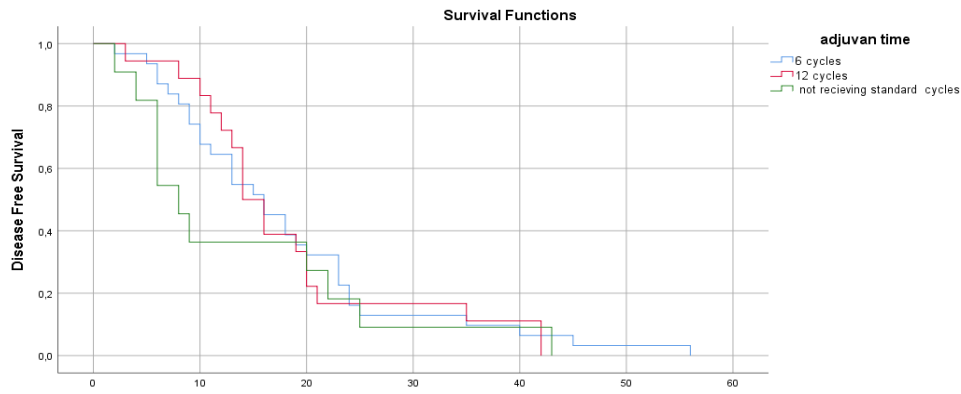


Figure-2: Disease Free Survival in patients with GBM by tumor location

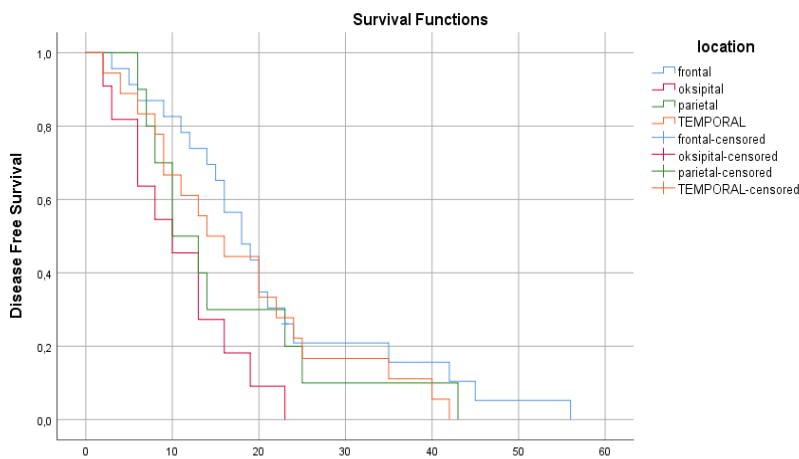


Figure-3: Overall survival in patients with GBM by number of TMZ cycles:

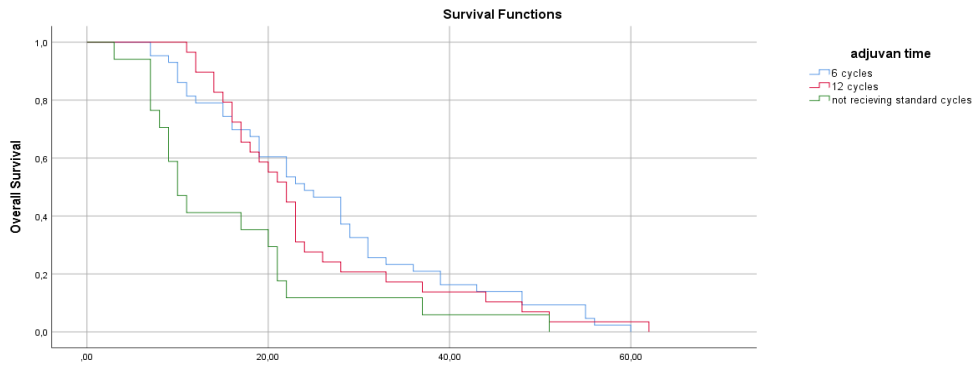


Figure-4: Overall survival in patients with GBM by operation type

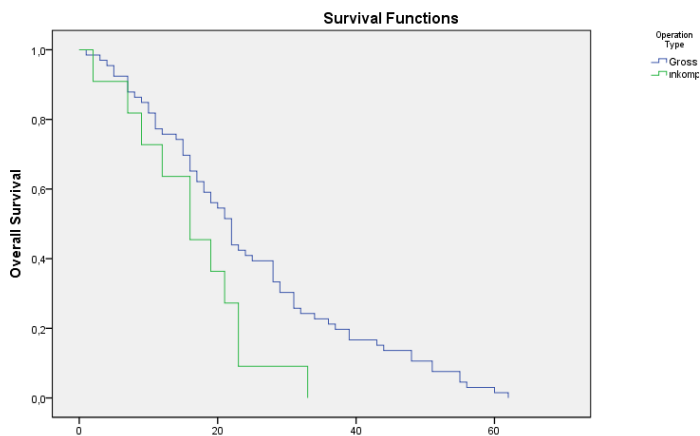
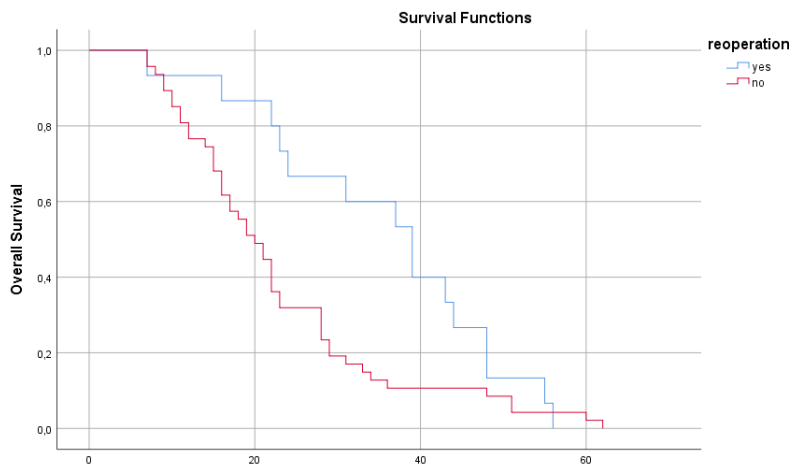
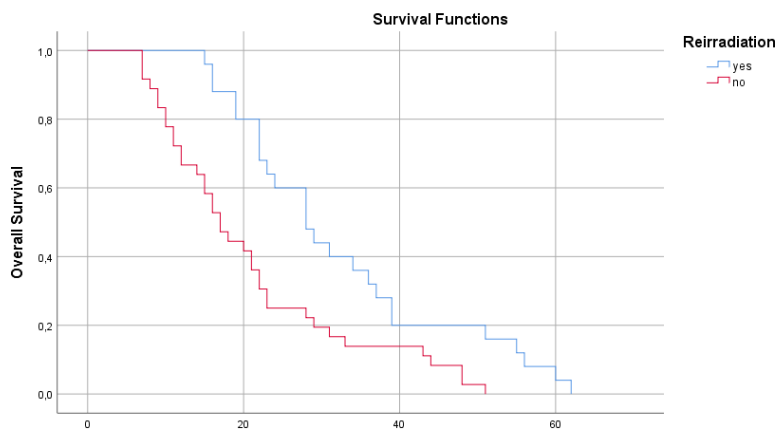


Figure-5: Overall survival in patients with relapsed gbm by reoperation**Figure-6: Overall survival in patients with relapsed gbm by reirradiation**

Median OS was 21 (18.47-23.52) months overall, while it was 24 (18.21-29.78) months in recipients of 6 cycles of TMZ, it was 22 (18.50-25.49) months in the group receiving 12 cycles of TMZ, and 10 months in those who could not complete adjuvant therapy. When

Median OS values were compared, there was no statistically significant difference between 6 cycles and 12 cycles of TMZ treatment ($p = 0.55$). Patients who could not complete the adjuvant therapy had lower survival and this group had a statistically significant OS

difference compared to patients receiving 6 and 12 cycles of TMZ ($p = 0.04$ and $p = 0.024$, respectively) (Figure 3). Median OS was 20 (16.35-23.64) months in patients with tumor size of 5 cm or less, and 19 (14.38-23.62) months in patients with tumor size greater than 5 cm ($p = 0.82$). The median OS was 22 (19.03-24.96) months in patients who underwent gross tumor resection, while it was 16 (8.44-23.55) months in patients who underwent incomplete resection, and this difference was statistically significant ($p = 0.041$) (Figure 4). Median OS was 39 (29.08-48.91, 95% CI) months in patients who underwent surgery after recurrence ($n = 15$), while median OS was 20 months (16.92-23.08) in patients who did not undergo surgery after recurrence ($n = 47$) ($p = 0.024$) (Figure 5). Median OS was 28 (21.88-34.12) months in patients who underwent reirradiation after recurrence ($n = 25$), and 17 (11.90-22.09) months in patients who did not undergo reirradiation after recurrence ($n = 36$) ($p = 0.001$) (Figure 6).

When subgroups receiving 6 and 12 cycles of TMZ were compared, similar hematological adverse effect profiles were observed. Anemia developed in 13.4% of patients in the study. Anemia rates of subgroups receiving 6 and 12 cycles of TMZ were 16% and 6.6%, respectively; however, there was no statistically significant difference between these groups ($p > 0.05$). Thrombocytopenia developed in 17.7% of patients. The rate of thrombocytopenia was 14% in the subgroup receiving 6 cycles of TMZ and 13.3% in the subgroup receiving 12 cycles of TMZ, and there was no significant difference between them ($p = 0.94$). Leukopenia developed in 45.5% of patients. In the subgroups receiving 6 and 12 cycles of TMZ, leukopenia rates were 44% and 33.3%, respectively; and there was no significant difference between them ($p = 0.35$).

Discussion

In this retrospective study comparing the effectiveness of adjuvant 6 and 12 cycles of TMZ treatment, it has been shown that prolonging the standard treatment does not contribute to OS. As a result of the study published by Stupp et al. in 2005, RT + concomitant TMZ 75 mg/m²/day for 7 days + 6 cycles of adjuvant TMZ 150-200

mg/m²/day, for 5 days every 28 days was accepted as the standard treatment in patients with newly diagnosed GBM and this treatment provided a 14-month survival advantage in patients (5). In our study, the median OS was 21 months, an increased value compared to the literature. Age and performance score are important prognostic factors in GBM. In the study conducted by Stupp et al., the median age was 56, and in our study, median age was 51. This indicates that the increased survival may be associated with age. In our study, MGMT promoter methylation of patients could not be evaluated. MGMT methylation occurs in 35-45% of high-grade gliomas. Studies have shown that MGMT methylation is a potent and independent prognostic factor associated with prolonged PFS and OS (7). It is possible that our patients may have had higher MGMT methylation rates; thus translating to better OS. Also, none of the patients had been investigated for IDH mutation analysis. The IDH mutation occurs in 6% of primary GBM and is known to be associated with good prognosis (8). The frequency of this mutations is therefore likely to be higher in our patient group. Also the study is a retrospective study, it can be explained that the OS is higher than the literature.

In accordance with Stupp data, the median survival in the group whose standard treatment could not be completed was 10 months in our study, and there was a statistically significant decrease compared to the group receiving standard treatment. Previous laboratory studies have suggested that prolonged TMZ therapy has the risk of causing resistance in tumor cells (9). In the analysis of the pooled data of 4 randomized prospective studies, the contribution of prolonged TMZ treatment to increased OS could not be demonstrated. It has also been emphasized that prolonged exposure to TMZ may cause mutations in tumor cells that may develop resistance to alkylating agents and decrease the treatment options after recurrence that may develop in the future (3). In addition, in the aforementioned study, prolonged TMZ treatment was shown to provide an advantage of PFS only in the subgroup with MGMT methylation (3). Since our study was retrospective and the MGMT data of the patients could not be obtained, it was not determined whether there was a

similar PFS contribution. In another retrospective study conducted with 37 patients in the literature, significant OS advantage was obtained in the group receiving prolonged TMZ treatment compared to the group receiving the standard treatment (28 vs 8 months, $p = 0.001$) (10). This can be explained by the relatively low number of patients and by the fact that the proportion of patients with positive MGMT methylation was higher in the group receiving prolonged TMZ treatment compared to the standard treatment group (%73.6 vs %27.7) in their study.

The tumors of the patients in our study were most frequently localized in the frontal lobe (41%) and the least in the occipital lobe (15%). Statistically, tumors localized in the occipital lobe were found to have worse prognosis, as demonstrated by shorter PFS. Previous studies have shown that tumors localized in the frontal lobe show better prognosis than other localizations (11). Therefore, the relatively better OS values in our study may also be attributed to a higher number of patients with tumors localized in the frontal lobe. The functional separation in different anatomical regions of the brain and the different glial tissue density in these regions explain the difference in GBM development rate in different anatomical regions (12). Studies have emphasized that poor prognosis in the occipital, parietal and temporal lobes may be associated with neuroanatomy and underlying tumor biology. This relationship needs to be clearly determined by the analysis of molecular mutations (13).

We have found that OS data were statistically better in patients who underwent gross tumor resection compared to those who underwent subtotal resection (22 vs. 16 months). Gross-total resection was defined as the absence of solid enhancing tissue on postoperative MRI. GBM is an infiltrative tumor and the quality of resection is directly related to the localization of the tumor. Although there is no randomized study showing whether gross total resection provides a survival advantage than subtotal resection, in most of the observational studies, extent of resection has been shown to directly affect prognosis (14). In our study, patients who received post-operative adjuvant standard treatment with 60 Gray RT were found to have longer PFS than those receiving 40 Gray

RT. Our results support the literature in showing that RT (60 gray, for 6 weeks) combined with TMZ is beneficial as the standard treatment to increase survival time (15). However, it is given that 40 Gray RT is often preferred in patients older than 70 years of age with lower performance than younger patients (16). In our study, the mean age of the group receiving 40 Gray RT was higher (65 vs. 50 years) and the PFS values of these patients were lower in accordance with the literature.

Only 15 (24%) of our patients who developed recurrence had a chance for re-surgery and had a longer survival than those who could not be operated (39 vs 20 months). Studies have found that only 20–30% of patients are suitable for a second operation in cases who develop recurrence (17). Although it has not been exactly determined to whom surgery should be performed, the median survival has been shown to vary between 8–12 months in patients undergoing surgery after recurrence (18). In 25 patients who underwent reirradiation after recurrence, longer survival was achieved than those who could not be re-irradiated (28 vs. 17 months). The role of reirradiation in patients with recurrent glioblastoma is uncertain. According to retrospective studies, patients with small tumors and good performance can benefit from reirradiation (19). Conventional radiotherapy in the form of whole brain radiation treatment is not possible during reirradiation, since most patients already receive the maximum tolerable dose during adjuvant RT. Thus, focal irradiation is preferred in these cases (20).

Patients receiving TMZ are at risk for hematological toxicity. In our study, hematological adverse effects were observed at similar rates in patient groups receiving 6 and 12 cycles of TMZ. Thrombocytopenia is the most common hematologic adverse effect, occurring in approximately 10 to 20 percent of patients (21). Thrombocytopenia was found to be present in 17.7% of the patients in our study, similar to the literature data. In the literature, TMZ-induced moderate or severe lymphopenia and neutropenia can be seen in at least 15% of patients and it was reported that the frequency of lymphopenia increased especially in RT + concomitant TMZ treatment (22). There is also literature data on the increased risk of myelodysplasia and leukemia secondary to

prolonged use of TMZ, although it was not detected in our study (23). Additionally, it must be kept in mind that the increase in the risk of infection, especially due to the increased frequency of lymphopenia, may create additional risk for morbidity and/or mortality.

This study has some limitations. The main limitation of our study is that it is a retrospective study. The duration and effectiveness of adjuvant TMZ therapy can be better assessed with a prospective multicentered study. Another limitation of our study is that there is a risk of bias in some results due to missing data, even though the majority of characteristics were well-recorded throughout the patient group. The third limitation of our study was that, since molecular analyses could not be performed, the effects of MGMT mutation and other mutations, which have been reported to reflect good response to TMZ treatment could not be determined.

This study has shown that prolongation of adjuvant TMZ treatment (over 6 cycles) in GBM patients did not provide an additional survival advantage regardless of age, performance status and tumor characteristics. In addition, in this study, it was found that GBM patients who could not complete standard 6-cycle adjuvant treatment had lower survival rates. Prospective and more comprehensive studies in the future may provide us with more precise information on this issue.

REFERENCES

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon: International Agency for Research on Cancer, fourth revised edition, Lyon, IACC;2016.
2. Chang SM, Mehta MP, Vogelbaum MA, Taylor MD, Ahluwalia MS. Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer Principles & Practice of Oncology. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. pp. 1412–55.
3. Deborah T. Blumenthal, Thierry Gorlia, Mark R. Gilbert, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG Neuro-Oncology 19(8), 1119–1126, 2017
4. Gramatzki D, Kickingereder P, Hentschel B, et al. Limited role for extended maintenance temozolomide for newly diagnosed glioblastoma Neurology, 88(15):1422-1430. 2017.
5. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005 Mar; 352(10): 987–96.
6. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide versus maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA. 2017 Dec; 318(23): 2306–16.
7. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma N Engl J Med. 2005;352:997-1003
8. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild-type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. Acta Neuropathol. 2010 Dec; 120(6): 707-18
9. Happend C, Roth P, Wick W, et al. Distinct molecular mechanisms of acquired resistance to temozolomide in glioblastoma cells. J Neurochem. 2012; 122(2): 444–455.
10. Giuseppe M. V. Barbagallo, M.D., Sabrina Paratore, et al. Long-term therapy with temozolomide is a feasible option for newly diagnosed glioblastoma: a single-institution experience with as many as 101 temozolomide cycles Neurosurg Focus / Volume 37 / December 2014
11. Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. Neuro-Oncology 4(4):278–299 2002
12. Larjavaara S, Mantyla R, Salminen T, Haapasalo H, et al. Incidence of gliomas by anatomic location. Neuro-Oncology 9(3):319–325. 2007
13. Deshpande R. P, Chandrasekhar Y. B. V. K, Panigrahi M. Prognostic Significance of Anatomic Origin and Evaluation of Survival Statistics of Astrocytoma Patients—a Tertiary Experience Indian Journal of Surgical Oncology 10(1):55–60 (March 2019)
14. Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016 Nov; 2(11): 1460-1469.
15. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB et al. Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2016; 6(4): 217. Epub 2016 Mar 31
16. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. N Engl J Med. 2017; 376(11): 1027.
17. Weller M, van den Bent M, Tonn JC European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas.



- European Association for Neuro-Oncology (EANO) Task Force on Gliomas *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315. Epub 2017 May 5.
18. Barker FG 2nd, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. *Neurosurgery.* 1998;42(4):709.
 19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on April 23, 2019).
 20. Nieder C, Astner ST, Mehta MP, et al. Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. *Am J Clin Oncol.* 2008;31(3):300.
 21. Gerber DE, Grossman SA, Zeltzman M. The impact of thrombocytopenia from temozolomide and radiation in newly diagnosed adults with high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2007 Jan;9(1):47-52. Epub 2006 Nov 15.
 22. Grossman SA, Ye X, Lesser G et al. Immunosuppression in patients with high-grade glioma treated with radiation and temozolomide. *NABTT CNS Consortium Clin Cancer Res.* 2011;17(16):5473. Epub 2011 Jul 7.
 23. Momota H, Narita Y, Miyakita Y, Shibui S. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol.* 2013;15(10):1445-1450.

Genetic Alterations In Turkish Patients With Multiple Myeloma: A Single Center Experience

Türk Multiple Myeloma Hastalarındaki Genetik Bozukluklar: Tek Merkez Deneyimi

Mehmet Bakırtaş¹, Taha BAHSİ², Tuğçe Nur Yiğenoğlu², Haktan Bağış ERDEM¹, Merih Kızıl Çakar¹, MEHMET SİNAN DAL¹, Fevzi Altuntaş¹

¹Hematoloji ve Kemik İliği Nakil Birimi, Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye

²Genetik Departmanı, Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 07.07.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 10.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.02439

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Multipl Miyelom (MM) ikinci en sık görülen hematolojik malignitedir. MM'deki genetik değişiklikler kromozomların yapısını veya sayısını etkileyebilir. t (11; 14) (q13; q32), t (4; 14) (p16; q32), t (14; 16) (q23; q32), hipodiploidi, hiperdiploidi, delesyon 13q (del 13q) veya TP53, MM hastalarında gözlenen mutasyonlardan bazılarıdır. Bu çalışmada, myelomalı Türk hastalarda gözlenen genetik değişiklikleri incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Şubat 2014 ile Kasım 2019 tarihleri arasında merkezimizde genetik değerlendirmesi yapılan MM hastalarının verileri retrospektif olarak incelendi. Yalnızca kemik iliği örnekleri konvansiyonel sitogenetik ve floresan yerinde hibridizasyon (FISH) [t (4; 14), t (11; 14), del13q, TP53] ile değerlendirilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 100 MM hastası dahil edildi. 22 (% 22) hastada tanı anında genetik değişiklikler görüldü. En sık görülen genetik değişiklik hastaların % 12'sinde görülen del13q idi. MM hastalarının % 8'inde t (11; 14), % 8'inde TP53, % 7'sinde trizomi 7, % 5'inde t (4; 14) ve % 4'ünde trizomi 8 gözlenmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Tedavi yaklaşımlarını optimize etmek için MM hastalarının genetik özelliklerinin sadece tanı anında değil takip sırasında da değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Multipl myelom, genetik değişiklikler, konvansiyonel sitogenetik

ABSTRACT

INTRODUCTION: Multiple Myeloma (MM) is the second most common hematologic malignancy. Genetic alterations in MM may affect structure or number of chromosomes. Specific translocations like t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q23;q32), hypodiploidy, hyperdiploidy, deletion 13q (del 13q) or TP53 are some of the mutations observed in MM patients. In this study, we aimed to study the genetic alterations observed in Turkish patients with MM.

METHODS: The data of MM patients whose genetic evaluations were performed at our center between February 2014 and November 2019 were retrospectively analyzed. Only the patients whose bone marrow samples were evaluated by conventional cytogenetics and by fluorescence in situ hybridization (FISH) [t(4;14), t(11;14), del13q, TP53] were included in the study.

RESULTS: 100 patients with MM were included in the study. 22 (22%) patients had genetic alterations at the time of diagnosis. The most often observed genetic alteration was del 13q which was observed in 12% of the patients. t(11;14), TP53, trisomy 7, t(4;14) and trisomy 8 were observed in 8%, 8%, 7%, 5% and 4% of MM patients, respectively.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Evaluating the genetic characteristics of MM patients not only at the time of diagnosis but also during the follow up is crucial in order to optimize the treatment approaches.

Keywords: Multiple myeloma, genetic alterations, conventional cytogenetics

Keywords: Multiple myeloma, genetic alterations, conventional cytogenetics

INTRODUCTION

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell malignancy in which clonal plasma cells produce a monoclonal immunoglobulin. MM is the second most common hematologic malignancy. Median age at diagnosis is 70 years and two-thirds of the patients are older than 65 years. MM patients usually present with skeletal destruction with osteolytic lesions, pathologic fractures, hypercalcemia, renal insufficiency and anemia (1,2).

The etiology of MM has been under investigation for decades but the exact cause is still unknown. The pathogenesis of MM patients starts from genomic changes. The factors that start these genomic changes has not been identified yet. The earliest phase of MM is monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). There is an asymptomatic expansion of clonal plasma cells in MGUS and the risk of MGUS patients for progressing to MM is 1% per year (3,4). The phase between MGUS and MM is smoldering MM (SMM) and the risk of SMM patients for progressing to MM is 10% per year for the first five years (5). So some patients with MGUS or SMM progress to MM, but most of the patients remain without progression. The question that must be answered is which factor triggers the progression to MM from MGUS or SMM. The answer is still unknown but the main hypothesis is the occurrence of a genetic alteration that cause carcinogenesis leading progression to MM. With the improvements in the field of genetic, many genetic alterations that cause MM have now been characterised and they have been used to categorise patients according to their genetic risk classification. So genetic evaluation of every MM patient is very important in order to understand the disease aggressiveness and to plan treatment approaches (3-5).

Genetic alterations in MM may affect structure or number of chromosomes. Specific translocations like $t(11;14)(q13;q32)$, $t(4;14)(p16;q32)$, $t(14;16)(q23;q32)$, hypodiploidy, hyperdiploidy, deletion 13q (del 13q) or *TP53* are some of the mutations observed in MM patients (6). In this study, we aimed to study the genetic alterations observed in Turkish patients with MM.

MATERIAL AND METHOD

The data of MM patients who were treated at our center between February 2014 and November 2019 were retrospectively analyzed. Only the patients whose bone marrow samples were evaluated by conventional cytogenetics and by fluorescence in situ hybridization (FISH) [$t(4;14)$, $t(11;14)$, $del13q$, *TP53*] were included in the study. The patients who had missing data of conventional cytogenetic or $t(4;14)$, $t(11;14)$, $del13q$ and *TP53* by FISH were excluded from the study. In order to study conventional cytogenetics (chromosome analysis), after the bone marrow samples of patients reached to genetic laboratory, direct cell cultures were performed from the samples. 20% fetal calf serum and antibiotic were added to the samples and cultures were performed on RPMI medium. Mitogen agents were not added to cultures. Then the harvesting was carried out according to routine methods and the spreading process was performed. Finally, the preparations were made ready for analysis by GTG banding. Chromosome analysis was performed with computer aided software under microscope according to ISCN (International System of Human Cytogenetic Nomenclature) on at least 20 metaphases. When sufficient number of metaphase was not obtained, analysis was made on the number of metaphases obtained. In order to use molecular cytogenetic (FISH) method; smears were made with fixatives obtained from bone marrow samples and genomic changes were analyzed by fluorescence microscope using probes specific to $t(4;14)$, $t(11;14)$, $del13q$ and *TP53* regions. In addition, after the amplification by polymerase chain reaction (PCR) technique for detection of $t(11;14)$ change, DNA execution was performed on gel electrophoresis and analyzed.

The statistical analyses were performed with SPSS V21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) software. Descriptive statistics were used to summarize the data.

RESULTS

100 patients with MM were included in the study. 22 (22%) patients had genetic alterations at the time of diagnosis. The most often observed genetic alteration was $del13q$ which was observed in 12% of the patients. In

3 patients there were 5 genetic alterations together at the time of diagnosis. Except these 22 patients who had genetic alterations at the time of diagnosis, 4 patients had genetic alterations during follow up unless they had no genetic alterations at the time of diagnosis. The prevalences of genetic alterations observed in patients were given in Table 1 and the genetic characteristics of the patients were given in Table 2.

Table 1. Prevalences of genetic alterations

Genetic alterations	Patients (%)
del 13q	12%
<i>TP53</i>	8%
t(11,14)	8%
t(4,14)	5%
trisomy 7	7%
trisomy 8	4%

Table 2. Genetic characteristics of the patients

Number of patients	Genetic alterations
n:6	del 13q
n:3	<i>TP53</i>
n:2	<i>TP53</i> and t(11,14)
n:2	trisomy 7
n:1	t(11,14)
n:1	<i>TP53</i> and t(4,14)
n:1	trisomy 8, del 13q
n:1	trisomy 7, trisomy 8, del 13q
n:1	del 13q, t(11,14), t(4,14)
n:1	trisomy 7, del 13q, t(11,14)
n:1	trisomy 7, trisomy 8, t(11,14), t(4,14), <i>TP53</i>
n:1	trisomy 7, del 13q, t(11,14), t(4,14), <i>TP53</i>
n:1	trisomy 7, trisomy 8, del 13q, t(11,14), t(4,14)

DISCUSSION

Multiple Myeloma is an older age disease. The patients have been long living with the novel agents such as lenalidomide, pomalidomide, monoclonal antibodies and proteasome inhibitors. Although various side effects of these novel agents have been widely observed, they could be manageable (7). Genetic alterations in Multiple Myeloma are important prognostic factors and their importance in clinical practice have been increasing.

The most common genetic alterations observed in monoclonal plasma cells at the time of diagnosis are monosomy 13, chromosome 1q gains and different deletions involving the 1p, 6q, 8p, 12p, 14q, 16q, 17p, or 20p chromosomal regions (8-10). In our study, 22% of patients had genetic alterations at the time of diagnosis and the most often observed genetic alteration was del 13q.

40–50% of genomic changes in MM patients at the time of diagnosis are chromosomal translocations (11). t(11;14)(q13;q32) dysregulates the *CCND1* gene and it is observed in 15% to 20% of MM patients (12). In our study, t(11;14) was observed in 8% of MM patients. Except 1 patient, all patients with t(11;14) had additional genetic alterations.

The second most often immunoglobulin heavy chain translocation is the t(4;14)(p16;q32) and it is observed in 12% to 15% of MM patients (13). t(4; 14) cause overexpression of *FGFR3* and *MMSET* (14). In previous studies t(4; 14) has been shown to be related with an adverse prognosis (15-17). In our study, t(4;14) was observed in 5% of MM patients and all of these patients had additional genetic alterations.

TP53 gene has a role in DNA repair and apoptosis in response to DNA damage. In previous studies, del(17p) has been found to be associated with an aggressive disease phenotype and poor survival (18). The gene deregulated in del(17p) is thought to be the tumour suppressor gene *TP53*, as it has been shown that 17p deletions express significantly less *TP53* compared to nondeleted samples (19). In cases without del(17p) the rate of *TP53* mutation is < 1%, whereas in cases with del(17p) this rises to 25–37% (20,21). In our study, *TP53* mutation was observed in 8% of MM patients and all of these patients had additional genetic alterations. Further analysis to observe the possible relations of hemogram parameters and plasma cell ratio with these mutations may also be helpful for prognosis evaluations in hematological malignancies (22).

Chromosome 13 deletion is observed in approximately 50% of patients with MM (23). In approximately 85% of cases, deletion of chromosome 13 constitutes a monosomy or

loss of the q arm, whereas in the remaining 15% various interstitial deletions occur (24). In our study, del 13 was observed in 12% of MM patients. In 90% of patients with del 13q, there is also t(4; 14) (25). In our study, 50% of patients with del 13q, there were additional genetic alterations and in 25% of patients with del 13, there was also t(4; 14).

Genetic alterations in MM may affect structure or number of chromosomes. Hyperdiploidy involves trisomies of the odd numbered chromosomes and is observed in 50% of patients with MM. Hyperdiploidy is more common in elderly patients and is associated with a relatively favourable prognosis (26). In our study, 7% of patients had trisomy 7 and 4% of patients had trisomy 8.

In conclusion; the prognosis in MM is very heterogeneous. Evaluating the genetic characteristics of MM patients not only at the time of diagnosis but also during the follow up is crucial in order to optimize the treatment approaches.

REFERENCES

1. Palumbo A, Cavallo F. Have drug combinations supplanted stem cell transplantation in myeloma? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 335–341.
2. Harousseau JL. Autologous transplantation for multiple myeloma. *Ann Oncol* 2008; 19: vii128–vii133.
3. R. A. Kyle, T. M. Therneau, S. V. Rajkumar et al., “Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, no. 13, pp. 1362–1369, 2006.
4. R. A. Kyle, T. M. Therneau, S. Vincent Rajkumar et al., “A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 346, no. 8, pp. 564–569, 2002.
5. R. A. Kyle, E. D. Remstein, T. M. Therneau et al., “Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, no. 25, pp. 2582–2590, 2007.
6. Munshi N, Loiseau H. Genomics in multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2011 March 15; 17(6): 1234–1242. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-1843.
7. Batgi H, Sinan Dal M, Merdin A, Kızıl Çakar M, Yiğenoğlu TN, Altuntaş F. A multiple myeloma patient who developed ischemic colitis during lenalidomide treatment: A rare case report [published online ahead of print, 2020 Feb 6]. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;1078155219900910. doi:10.1177/1078155219900910
8. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myélome. *Blood*. 2007;109(8):3489–3495.
9. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood*. 2006;108(5):1724–1732.
10. Avet-Loiseau H, Li C, Magrangeas F, et al. Prognostic significance of copy-number alterations in multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4585–4590.
11. W. M. Kuehl and P. L. Bergsagel, “Early genetic events provide the basis for a clinical classification of multiple myeloma,” *Hematology*, pp. 346–352, 2005.
12. Chesi M, Bergsagel PL, Brents LA, Smith CM, Gerhard DS, Kuehl WM. Dysregulation of cyclin D1 by translocation into an IgH gamma switch region in two multiple myeloma cell lines. *Blood*. 1996;88(2):674–681.
13. Hurt EM, Wiestner A, Rosenwald A, et al. Overexpression of *c-maf* is a frequent oncogenic event in multiple myeloma that promotes proliferation and pathological interactions with bone marrow stroma. *Cancer Cell*. 2004;5(2):191–199.
14. M. Chesi, E. Nardini, R. S. C. Lim, K. D. Smith, W. Michael Kuehl, and P. L. Bergsagel, “The t(4;14) translocation in myeloma dysregulates both FGFR3 and a novel gene, MMSET, resulting in IgH/MMSET hybrid transcripts,” *Blood*, vol. 92, no. 9, pp. 3025–3034, 1998.
15. F. Zhan, Y. Huang, S. Colla et al., “The molecular classification of multiple myeloma,” *Blood*, vol. 108, no. 6, pp. 2020–2028, 2006.
16. J. J. Keats, T. Reiman, C. A. Maxwell et al., “In multiple myeloma, t(4;14)(p16;q32) is an adverse prognostic factor irrespective of FGFR3 expression,” *Blood*, vol. 101, no. 4, pp. 1520–1529, 2003.
17. R. Fonseca, E. Blood, M. Rue et al., “Clinical and biologic implications of recurrent genomic aberrations in myeloma,” *Blood*, vol. 101, no. 11, pp. 4569–4575, 2003.
18. J. Drach, J. Ackermann, E. Fritz et al., “Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy,” *Blood*, vol. 92, no. 3, pp. 802–809, 1998.
19. B. A. Walker, P. E. Leone, L. Chiecchio et al., “A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value,” *Blood*, vol. 116, no. 15, pp. e56–e65, 2010.
20. L. Lode, M. Eveillard, V. Trichet et al., “Mutations in TP53 are exclusively associated with del(17p) in multiple myeloma,” *Haematologica*, vol. 95, no. 11, pp. 1973–1976, 2010.
21. R. E. Tiedemann, N. Gonzalez-Paz, R. A. Kyle et al., “Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia,” *Leukemia*, vol. 22, no. 5, pp. 1044–1052, 2008.
22. Merdin A, Dal MS, Çakar MK, et al. Analysis of pre-chemotherapy WBC, PLT, monocyte, hemoglobin, and MPV levels in acute myeloid leukemia patients with WT1, FLT3, or NPM gene mutations. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(14):e19627. doi:10.1097/MD.00000000000019627
23. L. Chiecchio, R. K. M. Protheroe, A. H. Ibrahim et al., “Deletion of chromosome 13 detected by



conventional cytogenetics is a critical prognostic factor in myeloma,” *Leukemia*, vol. 20, no. 9, pp. 1610–1617, 2006.

24. H. Avet-Loiseau, A. Daviet, S. Saunier, and R. Bataille, “Chromosome 13 abnormalities in multiple myeloma are mostly monosomy 13,” *British Journal of Haematology*, vol. 111, no. 4, pp. 1116–1117, 2000.

25. R. Fonseca, P. L. Bergsagel, J. Drach et al., “International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review,” *Leukemia*, vol. 23, no. 12, pp. 2210–2221, 2009.

26. N. V. Smadja, C. Bastard, C. Brigaudeau, D. Leroux, and C. Fruchart, “Hypodiploidy is a major prognostic factor in multiple myeloma,” *Blood*, vol. 98, no. 7, pp. 2229–2238, 2001.

Renal Functional Changes After Radical Cystectomy in The Early-Mid Term Period

Radikal Sistektomi Sonrası Erken-Orta Dönem Renal Fonksiyonel Değişiklikler

Mehmet Salih Boğa, Mahmut Ekrem İslamoğlu, Selim Taş, Ali Erhan Eren, Kamil Sarac, Eren Erdi AKSARAY, Mutlu Ateş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Ana Bilim Dalı, Antalya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 28.11.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 07.12.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.13285

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Mesane tümörü nedeniyle açık radikal sistektomi uygulanan hastaların postoperatif kısa-orta dönemdeki renal fonksiyonlarındaki değişimlerinin değerlendirilmesi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada Aralık 2010-Ekim 2019 tarihleri arasında mesane tümörü nedeniyle açık radikal sistektomi uygulanan toplam 76 hastanın, demografik, operatif ve postoperative verileri ile postoperative 1. gün, 1., 3., 6., 9. ve 12. ay renal fonksiyon değerlerinin işlem öncesine göre değişimleri değerlendirildi. Eş zamanlı nefrektomi uygulanan, preoperatif kronik böbrek yetmezliği nedeniyle diyaliz öyküsü bulunan, tek böbrekli olan ve 1 yıldan daha az takipli hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 51 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 64,31± 8,37 yıl idi. Hastaların % 86,3'üne ileal konduit uygulanırken, %13,7 sine ortotopik mesane uygulandı. Postoperatif renal fonksiyonlar hastaların %51 sinde düşüş gösterirken, %49 mda artış izlendiği ya da değişim izlenmediği tesbit edildi. Preoperatif eGFR 62.70± 23.22 mL/min/1.73 m² iken postoperatif 1-3 gün, 1. ay, 3. ay, 6.ay, 9.ay, 12. ay eGFR değerleri sırasıyla 58.55±28.08, 64.67±26.52, 64.35±23.23, 61.18±24.80, 59.93±21.99 ve 58.09± 22.33 mL/min/1.73 m² şeklinde kaydedildi. İşlem sonrası 1 yıl içinde yapılan periyodik eGFR ölçümlerinde peroperatif erken dönemde nisbeten hızlı eGFR düşüşü izlenirken sonrasında kademeli bir değişim olduğu görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Kas invaziv ve yüksek risk mesane tümörlerinde açık radikal sistektomi sonrası erken dönemde renal fonksiyonlarda ani bozulmalar izlenebilirken sonrasında yakın takip izleme normal değerlerine yaklaştığı görülmektedir. Morbidite ve mortalitesi yüksek bu prosedür de renal fonksiyonların korunması açısından özellikle postoperatif erken dönemde yakın takip ve izlem önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörü, radikal sistektomi, ileal konduit, renal fonksiyon, eGFR

ABSTRACT

INTRODUCTION: To evaluate the postoperative early-mid term renal functions of patients who underwent open radical cystectomy for bladder tumor.

METHODS: In the study, demographic, operative, postoperative data and postoperative 1st day, 1st, 3rd, 6th, 9th and 12th month renal function values of 76 patients who underwent open radical cystectomy due to bladder tumor between December 2010 and October 2019 were evaluated. Patients who underwent concomitant nephrectomy, history of dialysis due to preoperative chronic renal failure, history of solitary kidney and had a follow-up less than 1 year were excluded from the study.

RESULTS: A total of 51 patients were included in the study. The mean age of the patients was 64.31 ± 8.37years. Ileal conduit was applied to 86.3% of the patients, while orthotopic bladder was applied to 13.7%. While postoperative renal functions decreased in 51% of the patients, it was found that there was an increase or no change in 49% of the patients. While preoperative eGFR was 62.70 ± 23.22 mL / min / 1.73 m², postoperative 1-3 days, 1st month, 3rd month, 6th month, 9th month, and 12th month eGFR values were 58.55 ± 28.08, 64.67 ± 26.52, 64.35 ± 23.23, 61.18 ± 24.80, 59.93 ± 21.99 and 58.09 ± 22.33 mL / min / 1.73 m², respectively. While the eGFR levels relatively rapid decrease in the early perioperative period, but a gradual change was observed afterward for the periodic eGFR measurements performed within 1 year after the procedure.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The rapid deterioration in renal functions can be observed in the early period in muscle-invasive or high-risk bladder tumors after the open radical cystectomy, but it seems to approach

normal values with close follow-up. In this procedure with high morbidity and mortality, we recommend close follow-up and care, especially in the early postoperative period, in order to protect renal functions.

Keywords: Bladder tumor, radical cystectomy, ileal conduit, renal function, eGFR

GİRİŞ

Kas invaziv veya yüksek risk mesane tümörlerinde açık radikal sistektomi ve pelviklenfadenektomi altın standart tedavi yöntemidir (1). Son zamanlarda robotik cerrahi gibi minimal invaziv yöntemler kanama miktarının daha az olması, barsak motilitesi ve buna bağlı hastanede kalış süresinin daha kısa olması ve kozmetik açıdan avantajlar sağlasa da (2,3) pulmoner, kardiyak ve pozisyonel sorunlar nedeniyle robotik cerrahiye uygun olmayan radikal sistektomiye aday hastalar için açık radikal sistektominin şuan olduğu gibi ve gelecekte de yerini koruyacağı düşünülmektedir.

Radikal sistektomi ve eş zamanlı üriner diversiyonlarda renal fonksiyonların korunması en önemli hedefdir (4,5). Yapılan çalışmalar radikal sistektomi sonrası hastaların %5-27 sinde eGFR düşüşü olduğunu göstermektedir (6,7,8). Eisenberg ve ark. iseradikal sistektomi sonrası 1. ve 10 yıl sonunda hastaların %27 ve %72 sinde eGFR düşüşü olduğunu bildirdiler(9).

İşlem sonrası renal fonksiyonlarda bozulma yaş, preoperatif tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR/ estimated glomeruler filtration rate), kronik hipertansiyon, diyabet gibi modifiye edilemeyen faktörlere bağlı olabileceği gibi işlem sonrası obstrüksiyon, komplike üriner enfeksiyon gibi önlenbilir faktörlere de bağlı olabilmektedir (9,10,11).

Biz bu çalışmada radikal sistektomi sonrası 12 ay içerisinde renal fonksiyonların belli periyodlar arasında nasıl etkilendiğini göstermeyi planladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma için Aralık 2010 ve Ekim 2019 tarihleri arasında radikal sistektomi uygulanan toplam 76 hastanın dosya verileri retrospektif olarak tarandı. Eş zamanlı nefrektomi uygulanan, preoperatif kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle diyaliz öyküsü bulunan, tek böbrekli olan ve 1 yıldan daha az takipli hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kriterleri karşılayan toplam 51 hasta çalışmaya dahil edildi.

Radikal sistektomi daha öncesinde tariflenen yöntemine uygun olarak yapıldı (1). Radikal sistektomi esnasında hastaya uygulanacak diversiyon tipi tümörün mesane boynu invazyonu, KBY varlığı, gastrointestinal durumu, hastanın tedaviye adaptasyon durumu ve cerrahın seçimine göre karar verildi. Ortotopikdiversiyon için Studer tekniği uygulandı(12).Özetle; Studer rezervuar için ileoçekal valvin yaklaşık olarak 20 cm proksimalinden 50 cmlik ileal segment izole edildikten sonra, ileal uçlar barsak stapleri ile tekrardan uçuca anastomoz edildi. İzole edilen ileal segmentin proksimal 10 cm lik kısmı baca şeklinde bırakıldıktan sonra kalan segment antimezenterik kısımdan detübülerize edildi. Detübülerize segmentin önce posterior ardından anterior kısmı 3.0Vicry ile sferik şekilde kapatıldı. Üretral anastomoz için neobladderin distal antimezenterik kısımdan parmak desteği ile anastomoz deliği açıldı ve 3.0 Monocrylile üretral güdüğe anastomoz edildi. Baca şeklinde ayrılan segment proksimaline üreter distal uçları Bricker tekniği (13) ile anastomoz edildi. Anastomoz tamamlanmadan her iki üretere mono-J stentler konuldu, mono J stenlerin distal uçları neobladderın antimezenterik kısmından çıkartılarak cilt kesi yerinden dışarı alındı. Anastomoz tamamlandıktan sonra kaçak testi uygulandı, kaçak görülen yerlere ek süturlar konuldu, Ilealkonduit için ise ileoçekalvalvin yaklaşık 20 cm proksimalinden izole edilen 15-20 cmlik ileal segmente bilateral üreter distal uçları Bricker (13) veya Wallace (14) yöntemi ile anastomoz edildikten sonra ileal segment distalinin karın sağ alt duvarına ağızlaştırılması şeklinde uygulandı. Kutanöz üroterostomi de ise; sol üreter sigmoid kolonun altından retroperitoneal olarak sağ tarafa alındı ardından sağ üreter ile birlikte daha öncesinde sağ alt abdomen cildi ile ağızlaştırıldı (15). Hastaların tamamına eş zamanlı olarak bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu (PLND) işlemi uygulandı. PLND'ü daha önce tariflendiği gibi obturator, eksternal iliak, kommon iliak ve presakral bölgeleri içine alacak şekilde uygulandı (16,17).

Çalışmanın birincil amacı radikal sistektomi sonrası 12 aylık süre içerisinde postoperatif

1.gün, 1, 3, 6, 9 ve 12 aylardaki periyotlarda eGFR değerlerindeki değişimlerini değerlendirmek idi.

Çalışmada renal fonksiyonları değerlendirmek için eGFR değerleri kullanıldı. Çalışmamızda eGFR hesaplaması “Modification of Diet in Renal Disease (MDRD): eGFR (mL/min/1.73 m²) = 175 × standardized serum creatinine (Scr)^{-1.154} × age^{-0.203} × 1.212 [siyahıırtansa] × 0.742 [kadınsa]” formula kullanılarak yapıldı (18). Postoperatif eGFR değerlerinde işlem öncesine göre 10mL/min/1.73 m² azalma renal fonksiyonlarda bozulma olarak tariflendi(9,19).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

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 ± standart sapma veya sayı (%) şeklinde belirtildi.

BULGULAR

Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve operatif veriler Tablo 1 ve 2’de özetlenmiştir. Çalışmaya kriterleri sağlayan 51 hasta dahil edildi. Hastaların %86.3’üne ileal kondüit uygulanırken, %13.7 sine ortotopik mesane uygulandı. Hastaların % 51’ine neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi uygulandı. Hastaların preoperatif hidronefroz oranı %39.2 iken, postoperatif hidronefroz oranı %23.5 olarak kaydedildi. Takip boyunca hastaların %13.7’sinde komplike üriner enfeksiyon izlendi.

Çalışmaya alınan hastaların işlem öncesi eGFR değerlerine göre %9.8 i Evre I, %41.2’si Evre II, %39.2’si Evre III, %9.8’i Evre IV şeklindeydi. Preoperatif eGFR 62.70± 23.22 mL/min/1.73 m² iken postoperatif 1-3 gün, 1. ay, 3. ay, 6.ay, 9. Ay ve 12. ay eGFR değerleri sırasıyla 58.55±28.08, 64.67±26.52, 64.35±23.23, 61.18±24.80, 59.93±21.99 ve 58.09± 22.33 mL/min/1.73 m² şeklinde tesbit edildi.

Radikal sistektomi sonrası 12. ayda hastaların %51 inde eGFR değerlerinde düşüş izlenirken %49unda yükselme izlendi yada değişkenlik izlenmedi. Postoperatif 12. ay da ortalama

eGFR düşüşü 4.22±33.23 mL/min/1.73 m²(%6.73) olarak saptandı. Radikal sistektomi sonrası 12. ayda hastaların %27.5inde renal fonksiyonlarında bozulma (eGFR da >10 mL/min/1.73 m²azalma) saptandı.

Hastaların ortalama takip süresi 41.80 ±23.14 ay idi. Takip süresince radikal sistektomi sonrası yeni başlangıçlı kronik böbrek yetmezliği gelişen hasta sayısı16 (%11.8) idi.

Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ve operatif verileri

Değişkenler	Açık radikal sistektomi (n=51)
Cinsiyet Erkek Kadın	39 (76.5%) 12 (23.5%)
Yaş, yıl	64,31± 8,37
BMI (kg/m ²)	26.97 ±1.96
Ürinerdiversiyon tipi Ortotopik mesane İleal kondüit	7 (13.7%) 44 (86.3%)
Ortalama operasyon süresi, dakika	381.86±53.1
Hastanede kalış süresi, gün	14.53 ±4.54
Loj dreni kalış süresi, gün	11.47± 2.55
ASA Skoru I II III IV	4 (7.8%) 23 (45.1%) 20 (39.2%) 4 (7.8%)
Çıkarılan lenf nodu sayısı	21.41±9.13
Spesmen patoloji evresi 0 1 2 3 4	6 (11.8%) 5 (9.8%) 14 (27.5%) 17 (33.3%) 9 (17.6%)
Lenf nodu pozitifliği N- N+	37 (72.5%) 14 (27.5%)
Cerrahi sınır pozitifliği Negatif Pozitif	48 (94.1%) 3 (5.9%)
Kemoterapi Neoadjuvan Adjuvan	5 (9.8%) 21 (41.2%)
Komplikasyon oranları Minor (Clavien 1-2) Major (Clavien 3-5)	29 (56.9%) 3 (5.9%)

Tablo 2. Renal fonksiyon değişimlerine renal fonksiyonları etkileyebilecek ek hastalık verileri

Değişkenler	Açık radikal sistektomi (n=51)
Ek Hastalık	
Diyabet	11 (21.6%)
Kronik hipertansiyon	35 (68.6%)
Preoperatif eGFR'leri	
I	5 (9.8%)
II	21 (41.2%)
III	20 (39.2%)
IV	5 (9.8%)
eGFR (preoperatif), mL/min/1.73 m ²	62.70±23.22
eGFR (postoperatif 1.gün), mL/min/1.73 m ²	58.55±28.08
eGFR (postoperatif 1. ay), mL/min/1.73 m ²	64.67±26.52
eGFR (postoperatif 3. ay), mL/min/1.73 m ²	64.35±23.23
eGFR (postoperatif 6. ay), mL/min/1.73 m ²	61.18±24.80
eGFR (postoperatif 9. ay), mL/min/1.73 m ²	59.93±21.99
eGFR (postoperatif 1. yıl), mL/min/1.73 m ²	58.09±22.33
1. yıl sonunda ortalama eGFR değişimi, mL/min/1.73 m ²	- 4.22±33.23
eGFR >10 mL/min/1.73 m ² düşme	14 (27.5%)
eGFR değişim	
Azalan	26 (51.0%)
Artan veya Değişmeyen	25 (49.0%)
Preoperatif hidronefroz	20 (39.2%)
Postoperatif hidronefroz	12 (23.5%)
Takip süresince komplikeüriner enfeksiyon	7 (13.7%)
Yeni başlangıçlı KBY	6 (11.8%)
Ortalama takip süresi, ay	41.80±23.14

KBY=kronik böbrek yetmezliği, eGFR= estimated glomerular filtration rate/ tahmini glomerular filtrasyon oranı

TARTIŞMA

Radikal sistektomi yakın takip ve izlem gerektiren yüksek mortalite ve morbiditeye sahip bir prosedürdür (20,21). Üriner

diversiyonda temel amaç renal fonksiyonların korunmasıdır. İdeal bir diversiyonun renal fonksiyonları koruması için düşük basınç altında yeterli idrar depolama kapasitesine sahip olması gerekmektedir (22).

Radikal sistektomiyle ilgili olarak onkolojik, yaşam kalitesi ve cinsel fonksiyon gibi bir takım fonksiyonel sonuçları değerlendiren çalışma sayısı literatürde yaygın şekilde mevcut olsa da, renal fonksiyonlardaki bozulmayı periyodik aralıklarla gösteren yayın sayısı hala kısıtlı sayıdadır.

Renal fonksiyonlarda yıllık olarak 1 mL/min/1.73 m² 'lık düşüş normal olarak kabul edilmekte iken (23) temel alınan değere (baseline) göre 10 mL/min/1.73 m² birim veya > 25% düşüş renal fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanmaktadır (9,19,24).

Eisenberg ve ark.10 yıl takipli radikal sistektomi serilerinde cerrahiden 1 yıl sonraki ortalama eGFR düşüşünü 5 mL/min/1.73 m² olarak bildirdiler. Renal fonksiyonlarda bozulmayı eGFR da 10 mL/min/1.73 m² 'den daha fazla gerileme olarak tarifledikleri çalışmalarında, ileal konduitle renal fonksiyonlarda bozulma oranını %26 iken, kontinen diversiyonlarda ise %31 olarak bildirdiler. Yaş, preoperative eGFR, kronik hipertansiyon, postoperative hidronefroz, piyelonefrit ve üreteroenterik darlık eGFR düşüşünde risk faktörü olarak belirtildi (9).

Al Hussein Al Awamlhve ark.35 ay takipli radikal sistektomi hastalarında diversiyona bağlı komplikasyonlar ve uzun dönem renal fonksiyonlardaki değişimi araştırdıkları çalışmalarında takip süresince ortalama eGFR düşüşünü 14.6 mL/min/1.73 m² olarak bildirdiler. Renal fonksiyonlarda bozulmayı eGFR da >10 ml/min/1.73m² azalma ve kronik böbrek yetmezliği evresinde ilerleme olarak tarifledikleri çalışmalarında radikal sistektomi sonrası 1.yılda diversiyon tipine göre renal fonksiyonlarda bozulma oranlarını %20 ile %24 olarak bildirdiler(19).

Hamidi ve ark. Kas invaziv mesane tümörü hastalarında farklı tedavi modalitelerinin uzun dönem renal fonksiyonlara olan etkisini karşılaştırdıkları çalışmalarında 1. Yıl sonunda radikal sistektomi sonrası eGFR değerinde 4.7 mL/min/1.73 m² (%5.1) düşüş bildirdiler. Multivariant lojistik regresyon analizinde üreteroenterik anastomoz darlığı, baseline eGFR düşüklüğü, multimodal tedavi

uygulamasını, diyabet ve hipertansiyon varlığı 5.yıl sonunda eGFR değerinin 60 ve 45 mL/min/1.73 m² 'nin altında olmasıyla ilişkili olduğunu bildirdiler (11).

Bizim çalışmamızda radikal sistektomi sonrası 1. yılda eGFR düşüşü 4.22±33.23mL/min/1.73 m²(%6.73) olarak saptandı. Çalışmamızda renal fonksiyonlarda bozulma eGFRda işlem öncesine göre 10 mL/min/1.73 m² lik azalma olarak baz alındığında, radikal sistektomi sonrası 1.yılda renal fonksiyonları bozulan hasta oranı literatürde bildirilen oranlara benzer şekilde %27.5 olarak tesbit edildi. Postoperatif dönemde yeni başlangıçlı kronik böbrek yetmezliği gelişen hasta oranı %11.8 idi.

Yapmış olduğumuz çalışmada postoperative erken dönemde eGFR değerlerinde nisbeten ani düşüş izlenirken sonraki takiplerinde kademeli olarak normal değerlere yaklaştığı izlenmektedir. Mesane tümörünün ureteral orifis tutulumlarına bağlı preoperative eGFR değerlerinde düşüş izlenen hastaların ise postoperative dönemde eGFR değerlerinde artış olduğu gözlemlendi.

Radikal sistektomi mortalite ve morbiditesi yüksek bir cerrahi olup elde ettiğimiz veriler göz önünde bulundurulduğunda renal fonksiyonların korunması için perioperatif yakın izlem ve takip gerektirmektedir. İşlemden hemen sonra eGFR değerlerindeki nisbeten oluşan ani düşüşün, operasyon süresinin uzun olması, hem üriner sistem hem gastrointestinal sistem manüplasyonlarına bağlı vücut sıvı dengesinin ameliyat sonrası erken dönemde yeterince sağlanamamasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda bir takım kısıtlayıcı etmenler mevcuttu. Bunlardan ilki, çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Bunun yanında diğer kısıtlayıcı faktörlerimiz çalışmamızda takip sonunda rekürrens oranlarının olmaması, yaşam kalitesi, cinsel fonksiyon değerlendirmesi gibi diğer fonksiyonel değerlendirmelerinin olmaması ve takip süresinin literatüre göre nisbeten daha kısa olmasıydı.

SONUÇ

Açık radikal sistektomikas invaziv veya yüksek risk mesane tümörlerinde operatif ve onkolojik güvenilirliğinin yanında kısa ve orta

dönemde renal fonksiyonların korunmasında da etkin bir tedavi yöntemi olarak güvenli bir yöntemdir. Her ne kadar minimal invaziv yöntemler hızlı şekilde gelişim gösterse de açık radikal sistektominin uzun bir süre daha güncelliğini koruyacağı düşünülmektedir.

REFERANSLAR

1. Huang G.J., Stein J.P. Open radical cystectomy with lymphadenectomy remains the treatment of choice for invasive bladder cancer. *Current opinion in urology*, 2007. 17(5), 369-375.
2. Nix J, Smith A, Kurpad R, Nielsen ME, Wallen EM, Pruthi RS. Prospective randomized controlled trial of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer: perioperative and pathologic results. *Eur Urol* 2010; 57: 196 – 201.
3. Boga MS, Ates M. Timing of lymphadenectomy during robot-assisted radical cystectomy: before or after cystectomy? Fifteen cases with totally intracorporeal urinary diversions. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2020;15(4):596-601. doi:10.5114/wiitm.2020.93793.
4. Kristjansson, A., Wallin, L., & Månsson, W. (1995). Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. I. Glomerular filtration rate and patency of uretero-intestinal anastomosis. *British journal of urology*, 76(5), 539-545.
5. Canter D, Viterbo R, Kutikov A, et al. Baseline renal function status limits patient eligibility to receive perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer and is minimally affected by radical cystectomy. *Urology* 2011; 77: 160–5.
6. Madersbacher S, Schmidt J, Eberle JM, Thoeny HC, Burkhard F, Hochreiter W, et al. Long-term outcome of ileal conduit diversion. *J Urol*. 2003 Mar; 169(3):985-90. doi: 10.1097/01.ju.0000051462.45388.14.
7. Yang WJ, Cho KS, Rha KH et al: Long-term effects of ileal conduit urinary diversion on upper urinary tract in bladder cancer. *Urology* 2006; 68: 324.
8. Thoeny HC, Sonnenschein MJ, Madersbacher S et al: Is ileal orthotopic bladder substitution with an afferent tubular segment detrimental to the upper urinary tract in the long term? *J Urol* 2002; 168: 2030.
9. Eisenberg MS, Thompson RH, Frank I, et al. Long-term renal function outcomes after radical cystectomy. *J. Urol*. 2014; 191: 619–25.
10. Gondo, T., Ohno, Y., Nakashima, J., Hashimoto, T., Nakagami, Y., & Tachibana, M. (2017). Preoperative determinant of early postoperative renal function following radical cystectomy and intestinal urinary diversion. *International urology and nephrology*, 49(2), 233-238.
11. Hamidi N, Suer E, Ozkidik M, Gokce MI, Ozturk E, Ozcan C, et al. Effect of Treatment Modality on Long Term Renal Functions in Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer. *Urol J*. 2019 Jun 17;16(3):274-278. doi: 10.22037/uj.v0i0.4251.
12. Studer UE, Turner WH. The ileal orthotopic bladder. *Urology* 1995; 45: 185-9.

13. Wallace DM. Ureteric diversion using a conduit: a simplified technique. *Br J Urol* 1966; 38(5):522–7.
14. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *SurgClin North Am* 1950; 30(5):1511–21.
15. Lusuardi L, Lodde M, Pycha A. Cutaneous ureterostomy. *BJU Int* 2005;96:1149-59.
16. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended versus non- extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence- free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta- analysis of comparative studies. *BJU Int* 2014;113:E39-E48
17. Boğa MS, Özsoy Ç, Aktaş Y, Aydın A, Savaş M, Ateş M. Single-center experience of robot-assisted radical cystectomy (RARC) and extended pelvic lymph node dissection. *Turk J Urol*. 2020 Mar 14;46(4):288–96.
18. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247–54.
19. Al Hussein Al Awamlh, B., Wang, L. C., Nguyen, D. P., Rieken, M., Lee, R. K., Lee, D. J., ...&Scherr, D. S. (2015). Is continent cutaneous urinary diversion a suitable alternative to orthotopic bladder substitute and ileal conduit after cystectomy?. *BJU international*, 116(5), 805-814.
20. Shabsigh A, Korets R, Vora KC et al: Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *EurUrol* 2009; 55: 164.
21. Shimko MS, Tollefson MK, Umbreit EC et al: Long-term complications of conduit urinary diversion. *J Urol* 2011; 185: 562.
22. Fontaine E, Leaver R, Woodhouse CRJ. The effect of intestinal urinary reservoirs on renal function: a 10-year follow-up. *BJU Int* 2000;86:195-8.
23. Granerus G, Aurell M. Reference values for 51Cr EDTA clearance as a measure of glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1981; 41: 611-6.
24. Kristjansson, A., Wallin, L., &Månsson, W. (1995). Renal function up to 16 years after conduit (refluxing or anti-reflux anastomosis) or continent urinary diversion. 1. Glomerular filtration rate and patency of uretero-intestinal anastomosis. *British journal of urology*, 76(5), 539-545.

Is Autologous Stem Cell Transplantation a Risk For Divorce in Lymphoma Survivors?

Otolog Kök Hücre Nakli Lenfoma Hastalarında Boşanma İçin Bir Risk Faktörü müdür?

Jale Yıldız, Tuğçe Nur Yiğenoğlu, Alparslan Merdin, Bahar Uncu Ulu, Semih Başcı, Tahir Darçın, Samet Yaman, Nuran Ahu Baysal, Dicle İskender, Merih Kızıl Çakar, Mehmet Sinan Dal, Fevzi Altuntas

SBÜ Dr.A.Y. Ankara Onkoloji EAH, Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.09.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 04.11.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.22448

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Standart kemoterapi dışında otolog kök hücre nakli (OKHN), relaps/refrakter lenfomalı hastalarda en etkili tedavi seçeneklerinden biridir. Lenfoma tedavisi için OKHN uygulanan hastaların sonraki dönemde sosyal yaşamda, iş hayatında, cinsel yaşamda ve aile ilişkilerinde bazı zorluklar yaşadıkları düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, lenfoma tedavisi için OKHN uygulanan hastalarda boşanma sıklığını araştırmak ve boşanma üzerinde etkisi olabilecek hasta ve tedavi ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Relaps veya refrakter lenfoma nedeniyle OKHN uygulanan, 18 yaş üstü ve remisyonda olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası OKHN sonrası boşanma sıklığını değerlendirmek, ikincil sonlanım noktası ise boşanmayla ilişkilendirilebilecek faktörleri ortaya koymaktı.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 95 hastanın ortanca yaşı 50 (21-69 yaş) idi. Hastaların çoğu erkekti (n: 72,% 75.8). OKHN yapılan hastaların yarısından fazlası (n: 60,% 63.1) şehir merkezinde yaşarken, 73 (% 69.5) hasta halen çalışıyordu. Hastalarımızın 80'i (%84.2) halen evliydi; bu hastalarda ortanca evlilik süresi 30.01 yıl (2.5-48.5 yıl) idi. On beş (% 15.7) bekar hastadan 4'ü (% 4.2) OKHN'den sonra boşanmış hastalardan oluşmaktaydı. Cinsiyet, eğitim durumu, çalışma durumu, ikamet yeri, çocuk sahibi olma ve lenfoma tipinin boşanma riski ile ilişkisi olmadığı görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda OKHN uygulanan lenfoma tanılı hastalarda boşanma oranı% 4,2 olarak bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre lenfoma tipi, cinsiyeti, çalışma durumu ve eğitim durumu boşanma riski ile ilişkili değildi. OKHN öncesi dönemden başlamak üzere aile danışmanlığı verilmesi ve psikiyatrik konsültasyonunun boşanma sıklığını azaltabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Otolog kök hücre nakli, boşanma, lenfoma

ABSTRACT

INTRODUCTION: Apart from standard chemotherapy, autologous stem cell transplantation (ASCT) is one of the most effective treatment options in patients with relapse/refractory lymphomas. Lymphoma survivors are thought to experience some difficulties in social life, business life, sexual life and family relations after ASCT. The aim of this study is to investigate the frequency of divorce in patients who underwent ASCT for lymphoma and to evaluate the patient characteristics and the treatment-related factors that may affect the divorce.

METHODS: Patients over 18 years of age with a diagnosis of relapsed or refractory lymphoma who underwent ASCT and in remission were included in the study. The primary endpoint of the study was to evaluate the frequency of divorce after ASCT. The secondary endpoint was to reveal the factors that might be associated with divorce.

RESULTS: The median age of 95 patients included in the study was 50 (21-69 years). Most of the patients were male (n: 72, 75.8%). More than half of the patients (n: 60, 63.1%) were living in the city center and 73 (69.5%) patients were still working after ASCT. Eighty (84.2%) of our patients were still married. The median duration of marriage in these patients was 30.01 years (2.5-48.5 years). Of the 15 (15.7%) single patients, 4 (4.2%) were divorced after ASCT. It was observed that gender, educational status, employment status, place of residence, childbearing and lymphoma type were not associated with divorce rates.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In our study, the rate of divorce was found 4.2% in lymphoma survivors treated with ASCT. According to our results, lymphoma type, gender, employment status and educational status were not associated with divorce risk. Family counseling and psychooncology consultation starting from the pre-ASCT period can reduce the frequency of divorce.

Keywords: ASCT, divorce, lymphoma, survivor

INTRODUCTION

Lymphomas are among the top five most common cancer types in the US (1). Although lymphomas are curable cancers, recurrence rates of up to 50% can be seen depending on prognostic markers such as histological subtype and disease stage (2,3). Apart from standard chemotherapy, autologous stem cell transplantation (ASCT) is one of the most effective treatment options in patients with relapse/refractory lymphoma after high-dose chemotherapy (4,5).

After ASCT, satisfactory disease-free survival times can be achieved, especially in patients with good prognostic features. There are studies investigating if these patients continue their lives as normal as in previous periods. Post-ASCT lymphoma survivors are thought to experience some difficulties in social life, business life, sexual life and family relations. Physical limitations, psychological problems such as depression and anxiety that continue after cancer treatments make it difficult for these patients to adapt to life again (6-8).

The effect of cancer on marital and family ties has been studied most in women with breast cancer. While it was concluded in some studies that breast cancer did not increase the frequency of divorce, the opposite results were obtained in some studies (9-11). The frequency of divorce in lymphoma survivors after ASCT has been the subject of few studies (12,13).

Our aim is to investigate the frequency of divorce in patients who underwent ASCT for relapsed/refractory lymphoma and to evaluate the patient characteristics and the treatment-related factors that may affect marital status.

MATERIAL and METHODS

Study design

This study was conducted between January 2020 - May 2020 at Health Sciences University, Ankara Oncology Research and Training Hospital, Department of Hematology. This study was approved by the Ethics Committee of Health Sciences University, Dr. A.Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital. All procedures in this study

involving human participants were performed in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

Our hospital is a tertiary oncology center, and approximately 150 hematopoietic stem cell transplants (HSCT) are performed annually in transplant clinic. Approximately 200 patients apply to our outpatient clinic daily.

Patients and outcomes

All patients who applied to our outpatient clinic were evaluated in terms of eligibility to the study. Patients over 18 years of age, with a diagnosis of relapsed or refractory lymphoma who underwent ASCT and in remission were included in the study. Patients currently receiving treatment for relapsed/refractory lymphoma after ASCT were excluded.

The patients who were eligible for the study were informed by the nurse of the hematology outpatient clinic. Informed consent form was given to the patients who wanted to participate in the study. We gave patients enough time to read this form. Patients wishing to participate in the study approved this form. The questionnaire was completed with a face-to-face interview in a separate room with those who wanted to participate in the study.

The primary endpoint of the study was to evaluate the frequency of divorce after ASCT. The secondary endpoint was to reveal the factors that might be associated with divorce. Divorce was defined as the fact that the patients were officially separated from their spouses or living in separate houses.

Among the patients participating in the study, those who were married before ASCT were included in the statistical analysis. Those who were single or divorced prior to ASCT were excluded from the analysis.

Statistical analysis

The data obtained were analyzed through IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp. Univariate analysis was used to examine whether there was a relationship between divorce and patients' demographic and clinical characteristics. P value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

817 patients who applied to our outpatient clinic were evaluated in terms of eligibility for the study. 102 patients were eligible for the study, but 7 patients did not want to participate in the study.

Table 1. Demographics of the patients

	n: 95	%
Age (years)		
Median (range)	50 (21-69)	
Gender		
Male	72	75.8
Female	23	24.2
Place of residence		
City center	60	63.1
District	18	18.9
Village	17	17.8
Marital status		
Single	15	15.8
Married	80	84.2
Number of children		
None	17	17.9
1	17	17.9
2	25	26.3
>2	36	37.8
Education level		
Illiterate	7	7.4
Primary	58	61.1
Secondary	26	27.4
Higher	4	4.2
Occupational status		
Working	73	69.5
Not working	29	30.5
Type of disease		
Hodgkin lymphoma	35	36.8
Non-Hodgkin lymphoma	60	63.2

The median age of 95 patients included in the study was 50 years (21-69 years). Most of the patients were male (n: 72, 75.8%). 78 (82.1%) patients had at least one child. Considering the education level, 58 (61.1%) patients were primary school graduates, 26 (27.4%) were

secondary school graduates, while 4 (4.2%) patients were graduated from higher education. 7 (7.4%) patients were illiterate. More than half of the patients (n: 60, 63.1%) were living in the city center and 73 (69.5%) patients were still working after ASCT. All patient characteristics are shown in Table 1.

Table 2. Univariate analysis of the patients' characteristics for divorce risk

Characteristics	OR (95% CI)	P
Age (years)	0.86 (0.74-1.05)	0.274
Gender		
Male	Ref	
Female	0.48	0.127
Place of residence		
City center	Ref	
District	0.67	0.256
Village	0.76	0.268
Having children		
No	Ref	
Yes	0.55	0.132
Education level		
Illiterate	Ref	
Primary	0.98	0.923
Secondary	0.89	0.761
Higher	0.77	0.672
Working status		
Employed	Ref	
Unemployed	0.86	0.752
Type of disease		
Hodgkin lymphoma	Ref	
Non-Hodgkin lymphoma	1.12	0.974
Comorbidity		
Yes	Ref	
No	0.91	0.782

Eighty (84.2%) of our patients were still married. The median duration of marriage in these patients was 30.01 years (2.5-48.5 years). Of the 15 (15.7%) single patients, 9 (9.5%) were never married, 4 (4.2%) were divorced

after ASCT and spouses of 2 (2.1%) were deceased.

Considering the factors that may affect divorce; it was observed that gender, educational status, employment status, place of residence, childbearing and lymphoma type were not associated with divorce rates (Table 2).

DISCUSSION

In studies investigating the relationship between cancer and divorce, patients who underwent ASCT are rarely included (14). This study is one of the rare studies investigating the relationship between ASCT and divorce in lymphoma survivors in a very homogeneous patient group. In our study, the rate of divorce in lymphoma survivors after ASCT was found to be 4.2%.

Some of the cancer patients are cured with current treatments. However, it is a known fact that the treatment process negatively affects the patients' future lives in terms of physical and psychosocial aspects. Disruptions in family ties such as difficulties in returning to work, long-term emotional disturbances, physical limitations due to surgery and/or chemotherapy are also among these problems (15-19).

One of the largest studies investigating divorce risk in cancer survivors has been conducted in the Danish population. In this study, which included patients with hematological malignancies such as leukemia and lymphoma, as well as solid cancers, 46,300 cancer patients were compared with 221,000 control groups. As a result of this study, it was observed that cancer types other than cervical cancer did not pose a risk for divorce (20).

In a study involving 1198 patients, the divorce frequency of young cancer survivors between the ages of 20-39 was investigated. One of the most common diagnoses in this study group was non-Hodgkin lymphoma (20%). Divorce frequency was higher in cancer survivors compared to the control group (18% vs 10%). In the same study, it was observed that emotional disturbances and financial problems posed a risk for divorce, while lymphoma diagnosis did not (14). In our study, the frequency of divorce was lower in lymphoma survivors treated with ASCT compared to this study. While the median age of the patients in

our study was 50, all patients in this study were younger than 39 years. At the same time, while all patients in our study were diagnosed with lymphoma, patients from different cancer types were also included in this study. For this reason, we think that the difference in the frequency of divorce may be due to the differences in patient characteristics.

In their 5-year prospective-observational study, Langer et al. found 7% of the study group divorced after HSCT. In this study, the marital satisfaction perception of the spouses of the patients after HSCT was also measured. It was observed that only gender, not physical or psychosocial characteristics, was related to satisfaction with marriage (13). The frequency of divorce after ASCT in our study was slightly lower than in this study, and according to the results of our study, there was no relationship between gender and divorce risk. It was thought that the cultural differences between the US where the study was conducted and our country, the lower mean age of the patient group in this study and the patient groups requiring chronic treatments after HSCT may cause this difference in the divorce rate.

As far as we know, there is no other study investigating the frequency of divorce in patients who had previously undergone HSCT, in our country. The crude divorce rate in Turkey is 0.18% by Turkey Statistics Institute report published in 2019 (21). Therefore, when we make a comparison with the frequency of divorce in the general society in our country, it is seen that the rate of divorce in our patients is higher. Although factors such as lymphoma subgroup, gender, employment status are not directly related to divorce; it can be speculated that cancer diagnosis, applied treatments and all the processes experienced may cause an increase in the frequency of divorce.

The most important limitation of our study was that it did not include a control group for comparison. At the same time, the single-center nature of our study prevented us from including patients with different sociocultural characteristics. However, our study is one of the rare studies investigating the frequency of divorce in a homogeneous group including lymphoma survivors after ASCT.

CONCLUSION

In our study, the frequency of divorce was found to be higher in lymphoma survivors treated with ASCT compared to the general population. According to our results, lymphoma type, gender, employment status and educational status were not associated with divorce risk.

In order to reduce the frequency of divorce, it may be beneficial for each patient and their family to be consulted with psychooncology at the beginning of the treatment, and to be informed about the difficulties and psychiatric burdens of the disease by taking family therapy. The team applying ASCT must also provide clear information to the patient and family about the process. It can be predicted that familial problems and related divorces will be less in patients who receive psychooncological support and know the treatment process well.

Acknowledgments: We would like to thank Gülören Kukul, nurse of the hematology outpatient clinic, for her assistance in selecting the appropriate patient for our study.

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

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ethics Committee of Health Sciences University, Dr. A.Y. Ankara Oncology Training and Research Hospital. All procedures in this study involving human participants were performed in accordance with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol.* 2005;23(18):4117-26.
3. Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1197-205.
4. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9323):2065-71.
5. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1540-5.
6. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, Storer BE, Martin PJ. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6596-606.
7. Bishop MM, Beaumont JL, Hahn EA, et al. Late effects of cancer and hematopoietic stem-cell transplantation on spouses or partners compared with survivors and survivor-matched controls. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1403-11.
8. Andrykowski MA, Bishop MM, Hahn EA, et al. Long-term health-related quality of life, growth, and spiritual well-being after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):599-608.
9. Yıldız F, Alaguney ME. Is early-stage breast cancer a risk for marital-dissolution?. *Medical Science and Discovery.* 2020;7(7):566-569.
10. Laitala VS, Saarto T, Einiö EK, Martikainen P, Silventoinen K. Early-stage breast cancer is not associated with the risk of marital dissolution in a large prospective study of women. *Br J Cancer.* 2015;113(3):543-7.
11. Kvikstad A, Vatten LJ, Tretli S. Widowhood and divorce in relation to overall survival among middle-aged Norwegian women with cancer. *Br J Cancer.* 1995;71(6):1343-7.
12. Langer SL, Yi JC, Storer BE, Syrjala KL. Marital adjustment, satisfaction and dissolution among hematopoietic stem cell transplant patients and spouses: a prospective, five-year longitudinal investigation. *Psychooncology.* 2010;19(2):190-200.
13. Langer S, Abrams J, Syrjala K. Caregiver and patient marital satisfaction and affect following hematopoietic stem cell transplantation: A prospective, longitudinal investigation. *Psycho-Oncol.* 2003;12:239-253.
14. Kirchoff AC, Yi J, Wright J, Warner EL, Smith KR. Marriage and divorce among young adult cancer survivors. *J Cancer Surviv.* 2012;6(4):441-50.
15. Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017;10(4):220-227.
16. Pidala J, Anasetti C, Jim H. Health-related quality of life following haematopoietic cell transplantation: patient education, evaluation and intervention. *British journal of haematology.* 2010;148:373-385.
17. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Recovery and long-term function after hematopoietic cell transplantation for leukemia or lymphoma. *JAMA.* 2004;291:2335-2343.
18. Schmidt ME, Scherer S, Wiskemann J, Steindorf K. Return to work after breast cancer: The role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(4):13051.
19. Yıldız F, Alaguney ME. Factors associated with the employment status of breast cancer survivors: a single center cross-sectional study. *Int J Community Med Public Health.* 2020;7(8):2874-2879.
20. Carlsen K, Dalton SO, Frederiksen K, Diderichsen F, Johansen C. Are cancer survivors at an increased



risk for divorce? A Danish cohort study. Eur J Cancer. 2007;43(14):2093–9.

21. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Evlenme ve Boşanma İstatistikleri. 2019; Available from:

<http://tuik.gov.tr/preHaberBultenleri.do?id=33708> #
(Accessed date:26.02.2020)

A Glance to Infectious Complications During the Course of Chronic Lymphocytic Leukemia: Single Center Experience

Kronik Lenfositik Lösemi Sırasında Gelişen Enfeksiyöz Komplikasyonlara Bir Bakış: Tek Merkez Deneyimi

Zehra Narlı Özdemir¹, Berna Nur Karataş², Nur Sima Sekban², Uğur Şahin³, Mesude Falay⁴, Funda Ceran¹, Simten Dağdaş⁵, Gülsüm Özet⁶

¹Ankara Şehir Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

³Medicana Ankara Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁴Düzen Laboratuvarlar Grubu, Biyokimya Bölümü, Ankara, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

⁶Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 02.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.28199

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Enfeksiyonlar kronik lenfositik lösemi (KLL) hastalarında mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindedir. Bu çalışmada, KLL tanılı hastalarımızın ana klinik ve biyolojik özellikleri ile birlikte hastalığın seyri esnasında gelişen enfeksiyonları özetlemeye çalıştık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2000-Mayıs 2019 tarihleri arasında KLL tanısı alan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi

BULGULAR: 204 erkek, 120 kadın toplam 324 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortanca yaş 64 (33-91 yıl) saptandı. Takip süresince, %42,9 (n = 139) hasta kemoterapi/immunoterapi ile tedavi edildi ve bu hastaların %17,2' si (n=57) ilk tedaviden sonra nüks etti. Hastalar Rai evresine göre gruplandırıldı. 267 (%82,4) hasta evre 0-2, 57 (%17,6) hasta evre 3-4 grubundaydı. Akut ve kronik bakteriyel enfeksiyonlar Rai evre 3-4 olan grupta daha sıkı (%50,6 ve %26,6, %7,0 ve %0, sırasıyla, p<0,001). CTC-AE grade 4-5 enfeksiyon sıklığı evre 3-4 olan grupta daha yüksekti (p<0,001). Hipogamaglobulinemi ve intravenöz immunglobulin (IVIg) tedavi ihtiyacı evre 3-4 olan grupta daha sık görüldü (%45,6 ve %18,5, %24,6 ve %9,7, sırasıyla; p<0,001 ve p=0,002). Immuntrombositopeni evre 3-4 olan grupta daha sıkı (%5,3 ve %0,7, p=0,03). Ortanca toplam sağ kalım (OS) 97,6+11,8 ay (%95 CI 74,4-120,8) aydı. Ortanca takip süresi 25,8 ay (1-226,4 ay) saptandı. Evre 3-4 hastalık grubunda OS anlamlı olarak kısa bulundu (p<0,001).

TARTIŞMA ve SONUÇ: KLL hastalarında, enfeksiyonların tipinin ve ciddiyetinin dağılımı evre bağımlı olmakla birlikte, hastalığın her evresinde enfeksiyöz komplikasyonlar sık görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik lenfositik lösemi, Rai evresi, enfeksiyonlar, otoimmun sitopeni

ABSTRACT

INTRODUCTION: Infections are the leading cause of morbidity and mortality in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. We aim to summarize the main clinical and biological features of CLL patients diagnosed in our center and infections occurred during their disease.

METHODS: Patients diagnosed with CLL in Numune Training and Research Hospital between January 2000 and May 2019, were retrospectively analyzed.

RESULTS: A total of 324 patients, of whom 204 were male and 120 females, were included. The median age was 64 years (33-91 years). During the follow-up, 42.9% (n = 139) were treated with a chemotherapy/immunotherapy and 17.2% (n=57) of these relapsed after the first line. Patients were analyzed according to Rai stage at diagnosis and were divided into two groups, as stage 0-2 and stage 3-4. Stage 0-2 group involved 82,4% (n=267) and stage 3-4 group 17,6% (n=57) of the patients. Acute and chronic bacterial infections were more frequent among patients with stage 3-4 disease (50.6% vs 26.6% and 7.0% vs 0%, respectively, p<0.001). CTC-AE grade 4-5 infections were higher in the stage 3-4 group (p<0.001). Hypogammaglobulinemia and the requirement of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy were more common in grade 3-4 group (45.6% vs 18.5% and 24.6% vs 9.7%, respectively; p<0.001 and p=0.002). Immune thrombocytopenia was also more frequent in the stage 3-4 group (5.3% vs 0.7%, p=0.03). Estimated median overall survival (OS) was 97.6+11.8 (%95 CI 74.4-120.8) months. The

median follow-up time was 25.8 months (1-226.4 months). OS was significantly lower in the stage 3-4 group ($P < 0.001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Although, the distribution of type and severity of infections are stage dependent in patients with CLL, frequent infections may occur at every stage of the disease.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, RAI stage, infections, autoimmune cytopenia

Introduction:

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequent lymphoproliferative disease in adults, and it is characterized by its clinical and genetic heterogeneity [1]. Median age at diagnosis is around 70 years [2]. Patients with CLL have progressive immunodeficiency and infections are the leading cause of morbidity and mortality in these patients. The pathogenesis of immune deficiency secondary to CLL is multifactorial including disease- and treatment-related factors. The defect in humoral and cellular immunity and neutropenia with various degree of severity are common in patients with CLL. Neutropenia is related with bone marrow infiltration by the underlying disease. The most obvious and well-known abnormality is hypogammaglobulinemia, which is present in up to 85% of patients with CLL. In most patients, all immunoglobulin classes are suppressed and the degree of hypogammaglobulinemia depends on the stage and duration of the disease. [3].

It is well-known that patients with CLL have suppression of helper T-cells, imbalances of T-cell subset, diminished T-cell response to proliferative signals. Inverted CD4/CD8 T-cell ratios, with a decreased CD4 T cells count and high level of cytotoxic CD8 T cells are also associated with an increased rate of infection in patients with CLL [4-7].

Most infections affect the lower respiratory tract and are usually caused by bacteria such as *S. pneumoniae*, *S. aureus* and *H. influenzae* [8]. Patients with CLL have also a high risk of bloodstream infections. Andersen et al. reported the increased frequency of *S. pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* and the high mortality of candidemia in CLL patients according to results of a longitudinal nation-wide cohort study [9]. However, opportunistic infections have been seen sporadically in patients with advanced CLL on treatment [8, 10], Suleman et al. reported disseminated cryptococcal infection in a patient with treatment-naïve CLL [11].

The duration of remission and the time between relapse phases in CLL patients have prolonged due to recent advances in CLL treatment. The use of salvage therapies and managing of multiple relapses can lead to cumulative immunosuppression and a higher risk of infections [12]. The introduction of new therapeutic agents in CLL, including the new kinase inhibitors has also changed frequency and epidemiology of infections, that represent a major cause of morbidity and mortality of the disease [13-15]. However, Teh et al. pointed out that treatment with ibrutinib as monotherapy or in combination with chemo-immunotherapies is not associated with additional risk for infection [16], Dotson et al. reported simultaneous infection with disseminated nocardia and pulmonary aspergillus, a rare instance, in a patient receiving ibrutinib for CLL [17].

Autoimmune cytopenia (AIC) occur in approximately 4–10% patients with CLL. The precise incidence of AIC may be difficult to determine because these can come before CLL diagnosis and present at any time of disease [18, 19]. AIC-related morbidity may be significant; furthermore, the risk of infection increases, and pre-existing infections may deteriorate due to immunosuppressive drugs [20].

The aim of this study is to evaluate the incidence of infectious and immune complications in patients with CLL diagnosed and/or treated in one center according to the RAI stage of disease.

Materials and methods:

We retrospectively analyzed clinical features, treatment outcomes and infectious complications of patients diagnosed with CLL between January 2000 and June 2019. The medical records of Ankara Numune Training and Research Hospital were retrospectively reviewed in terms of age, sex, cytogenetic data, type and grade of infectious complications, comorbidities, the presence of hypogammaglobulinemia, hemolytic anemia and immune thrombocytopenia, the need for

intravenous immunoglobulin (IVIg) and the presence of secondary malignancies and Richter transformation. Patients ≥ 18 years were included in the study. Cytogenetic data including deletion 13p (del 13p), deletion 17p (del 17p) and deletion 11q (del 11q) were analyzed with fluorescent in situ hybridization (FISH). Severity of infections were graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. In addition to the symptoms and findings of patients, computed tomography and X-RAY were used to identify and classify lower respiratory tract infections including invasive fungal infections. The galactomannan test was considered positive, when an optical density index (ODI) of 0.5 or higher.

Statistical Methods:

SPSS version 22 was used for statistical analysis and overall survival was assessed by of Kaplan–Meier method. Multivariate analyzes were performed via a Cox-proportional hazards model. A p value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results:

A total of 324 patients, of whom 204 (63%) were male and 120 (37%) females, were included. The median age was 64 years (33-91 years) (Table 1). Patients were analyzed according to Rai stage at diagnosis and were divided into two groups, as stage 0-2 and stage 3-4. Stage 0-2 group involved 82.4% (n=267) and stage 3-4 group 17.6% (n=57) of the patients (Table 2).

During the follow-up, 42.9% (n = 139) were treated with a chemotherapy/immunotherapy regimen. Fifty- one (89.5%) patients who had stage 3-4 CLL, needed treatment in follow up period. 40.4% (n=24) of these patients relapsed after first-line treatment. Eighty-eight (33.0%) patients who were in stage 0-2 group treated in follow up period and 12.7% (n=34) of them were relapsed after first-line therapy. Need of treatment and relapse after first line-therapy were significantly higher in the stage 3-4 CLL group (p= $<0,001$ and p= $<0,001$, respectively). As first-line treatment, fludarabine based regimens were given to 35 (25.2%) of 139 patients, CVP chemotherapy regimen (cyclophosphamide 750 mg/m²day 1, vincristine 1.4 mg/m²day 1,

methylprednisolone 100 mg/m²day 1-5) was given to 56 (40.3%) patients, chlorambucil was given to 40 (28.8%) patients, bendamustine was given to 3 (2.2%) patients and other agents were given to 5 (3.5%) patients. Rituximab was added to the treatment protocol of 45 (32.4%) patients receiving first-line therapy and obinutuzumab was added to the treatment of 1 (0.7%) patient. The patients who were treated with fludarabine based regimens as first line therapy, were younger than other patients with median age 55 years (39-71 years). Median age of patients who were treated with CVP and chlorambucil were 65 years (59-82 years) and 64 years (57-91 years), respectively. 17.2% (n=57) of these patients relapsed after the first line treatment. Relapse / refractory CLL patients were treated with fludarabine, chlorambucil, CVP or bendamustine considering first-line treatments. 1 (1.8%) patient were treated with alemtuzumab as second-line therapy and 3 (5.3%) patients who had received more than 2 lines of treatment were treated with ibrutinib.

The groups were all similar in terms of age, sex, comorbidities, cytogenetic features, the presence of hemolytic anemia, viral infections (upper respiratory tract, herpes simplex, herpes zoster, chronic active hepatitis B virus (HBV) and cytomegalovirus (CMV)), fungal infections (superficial and invasive), secondary malignancies (solid tumors, hematologic malignancies and skin tumors) and Richter transformation (Table 2). Ninety-eight (30.2%) of 324 patients were tested for del 13q with FISH and 43.9% (n=43) of them had 13q deletion. Stage 0-2 and stage 3-4 CLL groups were similar about presence of del 13q (13.9% vs 10.5% respectively; p=0.59). One hundred eighteen (36.4%) of 324 patients were screened for del 17p and 7.6% (n=9) of 118 patients were positive for del 17p with FISH. There was no significant difference between stage 0-2 and 3-4 groups about presence of del 17p (3% vs 1.8% respectively; p=0.80). Ninety-four (29%) patients had del 11q testing with FISH and 11.7% (n=11) of these patients were positive for del 11q. There was no difference between two groups in terms of del 11q (3.4% vs 3.5%, respectively; p=0.87) (Table 2).

Fifty-six (17.3%) of 324 patients had viral infections including 66% (n=37) upper

respiratory tract infections, 7.2% (n=4) herpes simplex, 16% (n=9) herpes zoster, 7.2% (n=4) chronic active HBV and 3.6% (n=2) CMV. There was no significant difference between

stage 0-2 and 3-4 groups in terms of viral infectious (p=0.12) (Table 2).

Table 1. General features of patients with CLL and infectious complications

	N=324	%
Gender		
Male	204	63%
Female	120	37%
Age		
64 years (33-91 years)		
Comorbidities	184	56.8%
None	118	36.4%
Metabolic and /or cardiopulmonary disease	14	4.3%
Solid tumor	6	1.9%
Rheumatic disease	2	0.6%
Unknown		
RAI Stage		
0	95	29.3%
I	103	31.8%
II	69	21.3%
III	20	6.2%
IV	37	11.4%
Treatment		
None	185	57.1%
1 st line therapy	139	42.9%
≥2line therapy	57	17.2%
Bacterial infections		
None	220	67.9%
Bacterial infections	104	32.1%
acute	100	96.2%
chronic	4	3.8%
Viral infections		
None	268	82.7%
Viral infections	56	17.3%
upper respiratory tract	37	66%
herpes simplex	4	7.2%
herpes zoster	9	16%
chronic active HBV	4	7.2%
CMV	2	3.6%
Fungal infections		
None	317	97.8%
Fungal infections	7	2.2%
superficial	3	42.9%
invasive	4	57.1%

CMV: Cytomegalovirus HBV: Hepatitis B

Table 2. General characteristics of patients according to disease stage

		Stage 0-2 (N=267)	Stage 3-4 (N=57)	P
		82.4 (%)	17.6 (%)	
Sex	Male	165 (61.8)	39 (68.4)	0,35
	Female	102 (98.2)	18 (31.6)	
Median age at diagnosis (min-max)		64 (33-91)	64 (43-79)	0,92
Comorbidities	None	146 (54,7)	38 (69,1)	0,21
	Metabolic and /or cardiopulmonary disease	103 (38,6)	15 (27,3)	
	Solid tumor	12 (4,5)	2 (3,6)	
	Rheumatic disease	6 (2,2)	-	
Patients treated in follow-up		88 (33,0)	51 (89,5)	<0,001
Recurrence after first-line treatment		34 (12,7)	23 (40,4)	<0,001
HBsAg (+)		19 (7.1)	2 (3.5)	0.32
Anti-HBs (+)		13 (4.9)	3 (5.3)	0.90
Anti-HBc (+)		20 (7.5)	4 (7.0)	0.90
Anti-HCV (+)		1 (0.4)	-	0.64
Anti-HIV (+)		-	-	-
del13q	-	47 (17.6)	8 (14.0)	0.59
	+	37 (13.9)	6 (10.5)	
del17p	-	91 (34.1)	18 (31.6)	0.80
	+	8 (3.0)	1 (1.8)	
del11q	-	70 (26.2)	13 (22.8)	3.
	+	9 (3.4)	2 (3.5)	
Hemolytic anemia	Absent	243 (91.0)	49 (86.0)	0.19
	Present	20 (7.5)	8 (14.0)	
Immune thrombocytopenia	Absent	261 (97.8)	54 (94.7)	0.03
	Present	2 (0.7)	3 (5.3)	
Viral infections	None	226 (84.6)	42 (73.7)	0.12
	Upper respiratory tract	27 (10.1)	10 (17.5)	
	Herpes simplex	2 (0.7)	2 (3.5)	
	Herpes zoster	6 (2.2)	3 (5.3)	
	Chronic active HBV	4 (1.5)	-	
Bacterial infections	CMV	2 (0.7)	-	<0.001
	None	196 (73.4)	24 (42.1)	
	Acute	71 (26.6)	29 (50.9)	
	Chronic (tbc. brucella)	-	4 (7.0)	
Fungal infections	None	262 (98.1)	55 (96.5)	0.17
	Superficial	3 (1.1)	-	

	Invasive	2 (0.7)	2 (3.5)	
	0	169 (63.3)	21 (36.8)	
	1	13 (4.9)	3 (5.3)	
Infection grade (CTC-AE)	2	52 (19.5)	15 (26.3)	<0.001
	3	19 (7.1)	4 (7.0)	
	4	7 (2.6)	9 (15.8)	
	5	7 (2.6)	5 (8.8)	
Hypogammaglobulinemia		49 (18.4)	26 (45.6)	<0.001
IVIg replacement		26 (9.7)	14 (24.6)	0.002
Secondary malignancies	Solid tumor	11 (37.9)	1 (12.5)	0.08
	Hematologic malignancies	4 (13.8)	4 (50.0)	
	Skin tumors	6 (20.7)	-	
Richter transformation		3 (1.1)	2 (3.5)	0.19

Bacterial infectious occurred in 104/324 (32.1%) patients during their disease course, 96.2% (n=100) of which were acute bacterial infections and 3.8% (n=4) of which were chronic. Acute and chronic bacterial (brucella, tuberculosis, etc.) infections were more common among patients with stage 3-4 disease (50.6% vs 26.6% and 7.0% vs 0%, respectively; $p<0.001$) (Table 2).

Fifty-nine (55%) patients had acute bacterial infections in lower respiratory track, 17 (17%) patients had bacterial infections in urinary system, 9 (9%) patients had in upper respiratory track, 9 (9%) patients had blood stream infections, 6 (6%) patients had bacterial infections in oral cavity involving teeth and gums, 2 (2%) patients had skin infections with bacteria and 2 (2%) patients had others.

Fungal infections occurred in 7/324 (2.2%) patients during their disease course, 42.9% (n=3) of which were superficial fungal infections and 57.1% (n=4) of which were invasive fungal infections. There was no significant difference between stage 0-2 and 3-4 groups in terms of fungal infections ($p=0.17$) (Table 2). However, CTC-AE grade 4-5 infections were higher in the stage 3-4 group (15.8% vs 2.6% and 8.8% vs 2.6%, respectively; ($p<0.001$ and $p<0.001$). Hypogammaglobulinemia and the requirement of IVIg therapy were more common in grade 3-4 group (45.6% vs 18.5% and 24.6% vs 9.7%, respectively; $p<0,001$ and $p=0,002$) (Table 2).

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) was observed in 28/324 (8.7%) patients during their disease course and frequency of hemolytic anemia was similar between two groups (7.5% and 14%, respectively; $p=0.19$) Immune thrombocytopenia occurred in 5/324 (1.6%) of patients with CLL and was significantly more frequent in the stage 3-4 group (5.3% vs 0.7%, $p=0.03$) (Table 2).

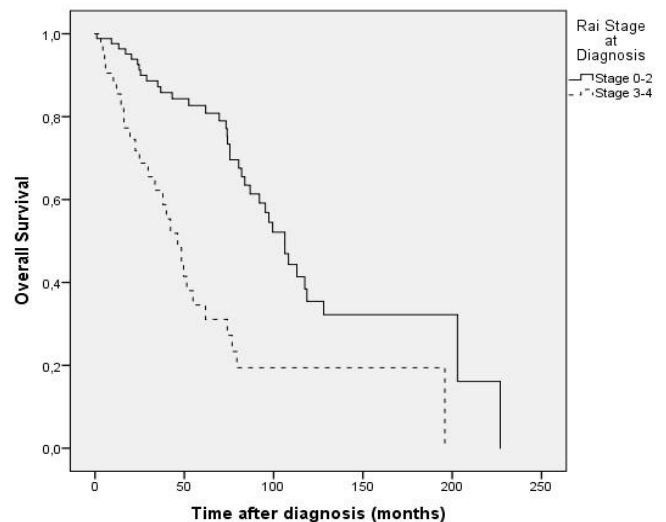


Figure1: Relationshipbetween RAI stage and overall survival

Secondary malignancies were found in 26 (8%) patients during their follow up period. 12/26 (46.2%) patients had solid tumors, 8 (30.8%) patients had hematological

malignancies and 6 (23%) patients had skin tumors. There was no significant difference between stage 0-2 and 3-4 groups in terms of secondary malignancies ($p=0.08$). Richter transformation occurred only in 5 (1.5%) patients and two groups were similar in terms of Richter transformation (1.1% vs %3.5 respectively; $p=0.19$) (Table 2).

Estimated median overall survival (OS) was 97.6 ± 11.8 (%95 CI 74.4-120.8) months. The median follow-up time was 25.8 months (1-226.4 months). OS was significantly lower in the stage 3-4 group than stage 0-2 group (42 vs 107.5 months; respectively, $P<0.001$) (Figure 1). Non-relapse mortality (NRM) was similar in two groups. A multivariate analysis involving Rai stage at diagnosis, immune thrombocytopenia and the presence of relapse revealed that Rai stage at diagnosis and relapse were independent factors affecting OS ($p<0.001$ and $p=0.09$, respectively)

Discussion:

Survival of CLL patients in previous studies is strongly dependent on disease stage according to the classifications of Binet [21] and RAI [22]. In the last decades, the treatment of CLL has significantly improved with the introduction of novel agents such as purine analogs, new monoclonal antibodies and BCR signaling inhibitors. Advances in CLL treatment have led to significant improvement in treatment success but have also brought a change in the spectrum of infections. Infections are a cause of concern not only in patients under treatment for CLL, but also in patients with untreated CLL. Nowadays, we have a better knowledge about the incidence of these infections based on previous studies. We aim to evaluate the incidence of a variety of infectious and immune complications in patients with CLL regarding the RAI stage of disease in this study.

Weide et al. reported the analysis of 724 CLL-outpatients in routine care from 1995 to 2017. %46 of patients received treatment during the evaluation period and in patients who never needed any CLL therapy 10% formally died due to CLL, 54.5% of them due to infections and 45.5% of them due to second cancer [23]. In our study, 42.9% of patients needed treatment and 17.2% of these patients relapsed after first line treatment and received second

line therapy. %2.2 of our patients died due to infections and both CTC-AE grade 4 and 5 infections were found more frequent in stage group 3-4 patients. As expected, we found that requirement of treatment for CLL and relapse after first line treatment were higher in patients with stage 3-4 CLL compared with stage 0-2 group.

Andersen et al. reported the results of a longitudinal nation-wide cohort study in which a total of 3677 and 1020 patients with CLL were included as treatment-naive and treated patients, respectively. They identified 145 cases of Gram-positive bacteremia, 166 cases of Gram-negative microorganisms and 6 episodes of candidemia of 83% which were fatal within 30 days. *Streptococcus pneumoniae* accounted for 22% of cases, while *Staphylococcus aureus* was found in 21% of patients and *Escherichia coli* in 46% of cases.[9] We retrospectively analyzed frequency of bacterial, viral and fungal infections and found in 32.1%, 17.3% and 2.2% of our study population, respectively. Bacterial infections were most frequent infection type in our study and both acute and chronic bacterial infections were more common in stage 3-4 patients' group (<0.001). In our series, the most affected area with bacterial infections was lower respiratory tract followed by urinary system, blood stream infections, upper respiratory tract, teeth and gums, skin and others, respectively. There was no significant difference in terms of viral and fungal infections between stage 0-2 and stage 3-4 group. We suggested that the distribution of type and severity of infections are stage dependent in patient with CLL.

In our study CVP including cyclophosphamide, vincristine and prednisolone was the most widely used regimen followed by fludarabine, chlorambucil and bendamustine. Rituximab was added to the treatment protocol in 32.4% of patients receiving first-line therapy and obinutuzumab was added to the treatment in 0.7% of patients. Although chemotherapeutics such as alkylating agents, purine analogues and monoclonal antibodies have dramatically improved CLL outcomes, the predisposition to serious infections can result in significant morbidity, ~80% of CLL patients will have a significant infection over the course of their disease [16].

Korona-Glowniak et al. reported a significantly higher frequency of *S. aureus* and Gram-negative bacilli (GNB) colonization in CLL patients compared with healthy volunteers. They observed pneumonia and bronchitis only in patients after implementation of treatment that increased the risk of infections more than 50 times [24]. In our study we observed acute bacterial infections including pneumonia and bronchitis were more common in patients with stage 3-4 CLL. Requirement of treatment and relapse after first line therapy were higher in stage 3-4 group compared with patients with stage 0-2 CLL.

Advances in CLL therapy, supportive care and infection prophylaxis have led to significant improvement in survival rates. Weide et al. suggested that the improvement in survival of patients with CLL in routine care, was strongly associated with active disease, disease stage, performance status and whether therapy included an anti-CD20 monoclonal antibody [23]. In our study, estimated median OS was 97.6 ± 11.8 (%95 CI 74.4-120.8) months. OS was significantly lower in the stage 3-4 group ($P < 0.001$) and NRM was similar in two groups. The fact that NRM was similar in both groups may be due to the frequent occurrence of severe infections at every stage of the disease. A multivariate analysis involving Rai stage at diagnosis, immune thrombocytopenia and the presence of relapse revealed that Rai stage at diagnosis and relapse were independent factors affecting OS ($p < 0.001$ and $p = 0.09$, respectively). Although, there was no significant effect on OS, immune thrombocytopenia was more common in patients with stage 3-4 CLL.

Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is the most common autoimmune cytopenia that occurs in CLL with an incidence of 5-10%, followed by immune thrombocytopenia in 1-2% of patients [20, 25]. In our series AIHA was seen in 8.7% of patients and frequency of hemolytic anemia was similar between two groups. Immune thrombocytopenia was observed in 1.6% of patients. The frequency of immune thrombocytopenia was higher in the stage 3-4 group however, the presence of immune thrombocytopenia had no effect on OS.

Previous studies proved that patients with CLL are prone to occurrence of secondary

malignancies including solid organ tumors and hematological malignancies [26, 27]. Kumar et al. reported the higher risk for both solid (SIR 1.15; 95% CI:1.12-1.18) and hematological malignancies (SIR 1.61; 95% CI:1.5-1.73) in patients with CLL [28]. Tsimberidou et al. observed that 11.2% of CLL patients developed other malignancies during the follow-up period including skin (30%), prostate (13%), breast (9%), melanoma (8%), lymphoma (8%), gastrointestinal (9%), lung (6%), and other cancers (17%) [26]. In our study, secondary malignancies were found in 8% of patients during their follow up period. 46.2% of patients had solid tumors, 30.8% of patients had hematological malignancies and 23% of patients had skin tumors. Richter transformation occurred only in 1.5% of our patients and two groups were similar in terms of secondary malignancies and Richter transformation. With a median follow-up of 3 to 12 years, the prevalence of Richter transformation varied from 1% to 10.7% in patients who received chemotherapy or chemoimmunotherapy prior the era of novel agents [29].

Since our study was a retrospective analysis covering nearly 20 years, it had limitations compared with a prospective study. The major limitations were as follows: A lack of data about subgroups of bacterial infections such as gram positive / negative bacteria's and subgroups of particularly invasive fungal infections such as *Aspergillus*, *Candida* or *Mucor* species, etc.

However, we suggested that our study can contribute to the literature as it includes a large number of patients and provides real-life data. It is important to obtain local data as it may differ from the global in infectious diseases. This is the first study which highlights the infectious complications in CLL patients in our country.

Conclusion

In our study, need of treatment in follow up period, relapse after first line treatment, bacterial infections, any kind of CT-CAE grade 4-5 infections hypogammaglobulinemia, requirement of IVIg therapy and immune thrombocytopenia were observed more common in patients with Rai stage 3-4 CLL. A multivariate analysis involving Rai stage at

diagnosis, immune thrombocytopenia and the presence of relapse revealed that Rai stage at diagnosis and relapse were independent factors affecting OS. We suggested that the variety and severity of infections are stage dependent in patient with CLL. Non-relapse mortality was similar in both groups, which may be associated with the frequent occurrence of infections at each stage of the disease.

Acknowledgement

On behalf of all authors, there was no conflict of interest.

Informed consent was taken.

Ethical approval was taken.

References:

1. Dohner, H., et al., *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med, 2000. 343(26): p. 1910-6.
2. Sant, M., et al., *Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project*. Blood, 2010. 116(19): p. 3724-34.
3. Hamblin, A.D. and T.J. Hamblin, *The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukaemia*. Br Med Bull, 2008. 87: p. 49-62.
4. Itala, M., et al., *Infections and serum IgG levels in patients with chronic lymphocytic leukemia*. Eur J Haematol, 1992. 48(5): p. 266-70.
5. Ravandi, F. and S. O'Brien, *Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia*. Cancer Immunol Immunother, 2006. 55(2): p. 197-209.
6. Gonzalez-Rodriguez, A.P., et al., *Prognostic significance of CD8 and CD4 T cells in chronic lymphocytic leukemia*. Leuk Lymphoma, 2010. 51(10): p. 1829-36.
7. Allahmoradi, E., et al., *CD4+ T Cells are Exhausted and Show Functional Defects in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Iran J Immunol, 2017. 14(4): p. 257-269.
8. Dearden, C., *Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2008: p. 450-6.
9. Andersen, M.A., et al., *Epidemiology of bloodstream infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: a longitudinal nationwide cohort study*. Leukemia, 2019. 33(3): p. 662-670.
10. Morrison, V.A., *Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis*. Clin Lymphoma Myeloma, 2009. 9(5): p. 365-70.
11. Suleman, A., et al., *Disseminated cryptococcal infection in a patient with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia (CLL)*. IDCases, 2019. 17: p. e00566.
12. Friman, V., et al., *Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies*. Hematol Oncol, 2016. 34(3): p. 121-32.
13. Zinzani, P.L., et al., *Infection control in patients treated for chronic lymphocytic leukemia with ibrutinib or idelalisib: recommendations from Italian society of hematology*. Leuk Res, 2019. 81: p. 88-94.
14. Ruchlemer, R., et al., *Ibrutinib-associated invasive fungal diseases in patients with chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma: An observational study*. Mycoses, 2019.
15. Koehler, A.B., P. Vijayvargiya, and W. Ding, *Probable Invasive Pulmonary Cryptococcosis and Possible Cryptococcal Empyema in CLL Treated With Frontline Ibrutinib*. Mayo Clin Proc, 2019. 94(5): p. 915-917.
16. Teh, B.W., et al., *Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies*. Blood Rev, 2018. 32(6): p. 499-507.
17. Dotson, J., et al., *A Rare Instance of Simultaneous Infection with Disseminated Nocardia and Pulmonary Aspergillus in a Patient Receiving Treatment with Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia*. Cureus, 2018. 10(10): p. e3427.
18. Moreno, C., et al., *Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance*. Blood, 2010. 116(23): p. 4771-6.
19. Tsang, M. and S.A. Parikh, *A Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Curr Hematol Malig Rep, 2017. 12(1): p. 29-38.
20. De Back, T.R., A.P. Kater, and S.H. Tonino, *Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: a concise review and treatment recommendations*. Expert Rev Hematol, 2018. 11(8): p. 613-624.
21. Binet, J.L., et al., *A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia*

- derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 1981. 48(1): p. 198-206.
22. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. *Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood*. 1975;46(2):219-234. *Blood*, 2016. 128(17): p. 2109.
 23. Weide, R., et al., *Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995-2017. Leuk Lymphoma*, 2019: p. 1-10.
 24. Korona-Glowniak, I., et al., *Bacterial Colonization in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Factors Associated with Infections and Colonization. J Clin Med*, 2019. 8(6).
 25. Hodgson, K., et al., *Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. Haematologica*, 2011. 96(5): p. 752-61.
 26. Tsimberidou, A.M., et al., *Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol*, 2009. 27(6): p. 904-10.
 27. Kyle, G., *Chronic lymphocytic leukaemia and secondary skin malignancies. Br J Nurs*, 2017. 26(18): p. 1026-1032.
 28. Kumar, V., et al., *Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia. Blood Cancer J*, 2019. 9(10): p. 75.
 29. Ding, W., *Richter transformation in the era of novel agents. Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018. 2018(1): p. 256-263.

Comparison of Sinusectomy and Crystallized Phenol Procedure in Pilonidal Sinus Surgery

Pilonidal Sinüs Cerrahisinde Sinüsektomi ve Kristalize Fenol Uygulamasının Karşılaştırılması

Ergün Yüksel¹, Mehmet Akif Üstüner²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Departmanı, Ankara, Turkey

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Departmanı, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13.05.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 09.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.33602

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Pilonidal sinüs hastalığının cerrahi tedavi halen tartışmalı olup en iyi tedavi stratejisi hakkında görüş birliği yoktur. Çalışmamızda sinüsektomi yöntemi ile kristalize fenol yöntemini karşılaştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamız prospektif olarak tasarlanıp retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmamızda 2017-2020 yılları arasında komplike olmamış pilonidal sinüs hastalığı nedeniyle opere edilen 164 hasta dahil edildi. Hastaların 44'üne kristalize fenol, 120'sine sinüsektomi operasyonu uygulandı. Hastalar ortalama 16 ay takip edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, operasyon şekli, primer yada nüks varlığı, sinüs sayısı, BMI indexleri, sinüs boyutu, kaç farklı alanda sinüs orifisinin olduğu, komplikasyonları, antibiyotik ve ağrı kesici kullanım süreleri, akıntı süreleri ve kapanma süreleri kayıt edildi.

BULGULAR: Kristalize fenol grubunda 35(%79.5) erkek 9(%20.5) kadın hasta mevcuttu. Sinüsektomi grubunda ise 105 (%87.5) erkek 15(%12.5) kadın hasta vardı. Hastaların yaş ortancası kristalize fenol grubunda 24(17-58), sinüsektomi grubunda 24.5(16-55) idi. Medyan işe dönüş süresi her iki grupta da 1 gün olarak bulundu, fakat kristalize fenol grubu daha kısa sürede işe döndü(p: 0,039). Sinüsektomi grubunda postoperatif kanama (%14.2) fazlayken kristalize fenol grubunda nüks(%4.5) daha fazla görüldü(p: 0.04). Sinüsektomi grubunda ortalama sinüs boyutu 2.5 cm iken kristalize fenol grubunda 1.3 cm (p<0.01) olarak hesaplandı. Kapanma süreleri her iki grupta da medyan 7 hafta olarak hesaplanırken istatistiksel olarak sinüsektomi grubunda daha geç bulunmuştur(p<0,01). Seröz akıntı süresi kristalize fenol grubunda 11 gün sinüsektomi grubunda 12 gün olarak hesaplandı(p<0.01). Ampirik antibiyotik olarak sinüsektomi grubunda daha çok amoksisilin+klavulanik asit (%89.2), kristalize fenol grubunda ise daha çok siprofloksasin +ornidazol (%59.1) kullanılmıştır(p<0.01).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Erken dönem sonuçlarımıza göre sinüsektomi nüks açısından kristalize fenole göre daha üstün bulunurken, postoperatif kanama açısından kristalize fenol uygulaması daha etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Pilonidal sinüs, kristalize fenol, sinüsektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Surgical treatment of Pilonidal Sinus Disease (PSD) is still controversial and there is no consensus on the best treatment strategy. In our study, we compared sinusectomy method with (S) crystallized phenol(CP) method.

METHODS: Our study was designed prospectively and conducted retrospectively. In our study, 164 patients, who were operated for uncomplicated PSD between 2017-2020, were included. 44 of the patients underwent CP and 120 underwent S operation. Patients were followed for an average of 16 months. Age, sex, type of operation, presence of primary or recurrence, number of sinuses, BMI indexes, sinus size, how many different areas of sinus orifices, complications, duration of use of antibiotics and painkillers, discharge times and wound closure times were recorded in these patients.

RESULTS: In the CP group, there were 35 (79.5%) male and 9 (20.5%) female patients. In the S group, there were 105 (87.5%) male and 15 (12.5%) female patients. The median age of the patients was 24(17-58) in the CP group and 24.5 (16-55) in the S group. The median return to work time was 1 day in both groups, but the CP group returned to work in a shorter time period (p: 0.039). Postoperative bleeding was higher in the S group (14.2%) while recurrence was higher in CP Group (4.5%) (p: 0.04). The median sinus size was 2.5 cm in the S

group and 1.3 cm ($p<0.01$) in the CP group. Wound closure times were calculated as a median of 7 weeks in both groups and were statistically later in the group S ($p<0.01$). Serous discharge duration was calculated as 11 days in the CP group and 12 days in S group ($p<0.01$). In the S group, amoxicillin+clavulanic (89.2%) were used as empirical antibiotics and ciprofloxacin +ornidazole (59.1%) in the CP group ($p<0.01$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: According to our early results, sinusectomy was found to be superior to crystallized phenol in terms of recurrence, while crystallized phenol application was more effective in terms of postoperative bleeding.

Keywords: Pilonidal sinus, crystallized phenol, sinusectomy

INTRODUCTION:

PSD was first described by Anderson in 1847(1). PSD is an inflammatory disease usually observed in the sacrococcygeal area in young men. Although its etiology is not yet fully known, the most widely accepted view is that it is acquired (2). Although the overall incidence is considered to be 26 in 100,000, this rate can vary from country to country. In a study conducted among Turkish soldiers, incidence was found to be 9% (3,4). Stiffness of body hair, taking 2 or less showers per week, sitting for more than 6 hours per day, family history, deep natal cleft predisposing are among risk factors (5,6,7). Many methods from minimally invasive methods to complicated flaps have been described as treatment methods. However, there is no gold standard method(8). The most important criterion in the ideal treatment method is the least recurrence. This should be achieved with minimal tissue loss, the earliest return time and the least scarring. Therefore, excision of CP and sinus tract (S) has become popular as conservative treatment in recent years (9).

In our study, we compared the efficacy of two popular methods, CP and S, in the treatment of pilonidal sinus.

MATERIALS AND METHODS:

Our study was designed prospectively and conducted retrospectively. In our study, 164 patients, who were operated for uncomplicated PSD between 2017-2020, were included. 44 of the patients underwent CP and 120 underwent S operation. Patients were followed for an average of 16 months. Age, sex, type of operation, presence of primary or recurrence, number of sinuses, BMI indexes, sinus size, how many different areas of sinus orifices, complications, duration of use of antibiotics and painkillers, discharge times and wound closure times were recorded in these patients.

Oral 875 grams of amoxicillin 125 g clavulanic acid (Augmentin 2*1 , GlaxoSmithKline

İlaçları San. ve Tic. A.Ş) or 500 mg ciprofloxacin (Cipro 2*1, Biofarma İlaç San. ve Tic. A.Ş.) 500 mg ornidazole (Biteral, 2*1, Deva Holding A.Ş) and 75 mg diclofenac sodium (Voltaren tb,2*1, Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş) were used post operatively for each patient.

Operational Procedures;

Crystallized Phenol Procedures : Before the procedure, preferably 1 day before the procedure, the patients were recommended to do hair and hygiene cleaning of the sacrococcygeal regions. After the patient was taken to the operating table in the prone position, skin sterilization was performed with povidone iodine. Following local anesthesia (Lidocaine Hydrochloride (20mg/ml) and Epinephrine (0.0125 mg/ml) base 10 ml), the hair inside the sinus was cleaned with a clamp. Sinus pouch was debrided with a surgical curette. Nitrofurazone cream (Furacin 2%, Eczacıbaşı İlaç San.ve Tic AŞ, İstanbul, Turkey) was applied around the sinus opening. Approximately 3-5 grams of crystallized phenol was released into the sinus pouch with the help of a clamp. It was expected to melt at body temperature. It was waited for 2 minutes by applying pressure with sponge, then the sinus pouch was debrided again. Empirical antibiotherapy was initiated to the patients, the patients came for dressing every two days and were closely followed up for 3 weeks. It was stated that it is not a problem to take a shower during this time.

Sinusectomy Procedures : Before the procedure, preferably 1 day before the procedure, the patients were recommended to do hair and hygiene cleaning of the sacrococcygeal regions. It was aimed to excision all infected tissue with intact surgical margins with as little skin islet as possible including all sinus openings under sterile conditions in Polyclinic conditions. If there is a fistula opening in the remote area, this fistula opening was not included in the excision area

if it did not produce a wide tissue defect when included in the excision area; If a large tissue defect occurs when the fistula opening is included in the excision area, a 2nd excision including the fistula opening is applied and the fistula tract in between is totally excised with intact surgical margins. Following the bleeding check, dressing was applied by pressing with antibiotic-impregnated sterile gauze. The procedure took an average of 15 minutes. The patient was given a single dressing the day after the procedure. If there is no bleeding in the dressing performed next day, the wound is left for secondary healing without additional treatment. The patient was advised to wash the wound every day without using any disinfectant agent (without dressing). He was advised not to sit on hard ground, to take care of regional cleanliness, not to use bicycles. Apart from these situations, all kinds of physical activities were allowed (such as doing heavy sports, swimming, sitting etc.). During follow-up, the patient was called for weekly control and wound closure was evaluated, and if necessary, debridement was performed. After approximately 6-8 weeks of follow-up, patients with no discharge and no scar of incision at the wound area were considered healed.

In our study, after the patient was taken to the operating table in prone position, skin sterilization was performed with the necessary povidone iodine. Following local anesthesia (Lidocaine Hydrochloride (20mg/ml) and epinephrine (0.0125 mg/ml) base 10 ml), the hairs in the sinus were cleaned with clamp. A mini elliptical incision was made to include the entire sinus tract. The subcutaneous tissue was completely removed by descending to the fascia layer. After bleeding control, the wound was left to secondary healing. Empirical antibiotherapy was started and the patients were followed-up for 7-8 weeks, with 1 dressing per week. It was stated that there is no problem for them to take a shower during this time and that the surgical wound should be washed with warm water every day.

Statistical Analysis: Statistical analyses were performed with the IBM SPSS for Windows Version 21.0. Numerical variables were summarized as median (minimum maximum). Categorical variables were summarized as frequency (percent). Normality of the

continuous variables was evaluated by Kolmogorov–Smirnov test. Differences between the groups for continuous variables were determined by Mann–Whitney U test. Categorical variable was compared with chi square test. A p value less than 0.05 was considered as significant.

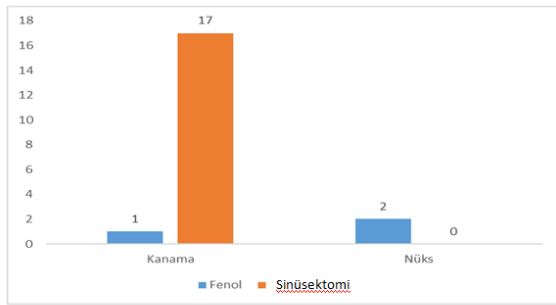
RESULTS

In the CP group, there were 35 (79.5%) male and 9 (20.5%) female patients. In the S group, there were 105 (87.5%) male and 15 (12.5%) female patients. The median age of the patients was 24(17-58) in the CP group and 24.5 (16-55) in the S group. The median return to work time was 1 day in both groups, but the CP group returned to work in a shorter time period (p:0.039). Postoperative bleeding was higher in the S group (14.2%) while recurrence was higher in CP Group (4.5%) (p:0.04). The median sinus size was 2.5 cm in the S group and 1.3 cm (p<0.01) in the CP group. Wound closure times were calculated as a median of 7 weeks in both groups and were statistically later in the group S (p<0.01). Serous discharge duration was calculated as 11 days in the CP group and 12 days in S group (p<0.01). In the S group, amoxicillin+clavulanic (89.2%) were used as empirical antibiotics and ciprofloxacin +ornidazole (59.1%) in the CP group (p<0.01). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of primary or recurrence of cases taken, antibiotic cessation time, BMI, number of areas removed, and use of painkillers.(p>0.05)(Table-1).

When complications were compared, bleeding was observed higher in the sinusectomy group, while recurrence was observed higher in the crystallized phenol group (Graphic-1).

Table:1: Comparison of Crystallized Phenol and Sinusectomy Methods

Variables		Phenol	Sinusectomy	P value
Gender	Female	9 (20.5)	15 (12.5)	0,218
	Male	35 (79.5)	105 (87.5)	
Age		24.00 (17.00 - 58.00)	24.50 (16.00 - 55.00)	0,596
Primary	Primary	39 (88.6)	109 (90.8)	0,767
	Recurrence	5 (11.4)	11 (9.2)	
Antibiotic Cessation Time		10.00 (7.00 - 14.00) days	10.00 (7.00 - 15.00) days	0,737
BMI		27.00 (22.00 - 33.00)	26.00 (20.00 - 34.00)	0,887
Time To Return To Work		1.00 (1.00 - 2.00) day	1.00 (1.00 - 10.00) day	0,039
COMPLICATION	N/A	41 (93.2)	103 (85.8)	0,004
	Bleeding	1 (2.3)	17 (14.2)	
	Recurrence	2 (4.5)	0 (0)	
Number of Areas	1	38 (86.4)	97 (80.8)	0,434
	2	6 (13.6)	21 (17.5)	
	3	0 (0)	2 (1.7)	
Size		1.30 (0.50 - 7.00)cm	2.50 (1.30 - 9.00)cm	<0.001
Wound Closure Time		7.00 (6.00 - 8.00)weeks	7.00 (6.00 - 10.00)weeks	<0.001
Discharge Time		11.00 (10.00 - 14.00) days	12.00 (10.00 - 15.00)days	<0.001
Antibiotic	Ciprofloxacin + Ornidazole	26 (59.1)	13 (10.8)	<0.001
	Amoxicillin+ Clavulanic Acid	18 (40.9)	107 (89.2)	
Nsaid Time		5.00 (5.00 - 10.00)days	5.00 (3.00 - 10.00)days	0,865



Grafik-1: Kristalize Fenol ve Sinüsektomi Komplikasyonun karşılaştırılması

DISCUSSION:

In our study, we compared two methods commonly used in the treatment of pilonidal sinus. Postoperative bleeding was higher in the S group (14.2%) while recurrence was higher in CP Group (4.5%) (p:0.04). The median return to work time was 1 day in both groups, but the CP group returned to work in a shorter time period (p:0.039).

In recent years, minimally invasive methods have become more popular. Effective treatment method for PSD should be easy to apply with local anesthesia, simple, painless, cost-effective, does not require hospitalization, and most importantly, has a low recurrence (10). A gold standard treatment method for PSD has not yet been defined (11). Even indications of treatment around the world are different. German guideline does not recommend treatment for asymptomatic PSD. It recommends drainage of the abscess first and then elective operation after the abscess develops.(12) On the other hand, American guideline doesn't favor the non operative approach, asymptomatic PSD, without abscess (weak recommendation) (13). No treatment method in the treatment of PSD completely prevents recurrence in the long term. In very few surgical procedures, the recurrence rate was less than 10%. In long-term follow-up, more than 10% and less than 20% recurrence is acceptable.(14) G.Ureyen et al. emphasized that the most important factor for recurrence is the surgical method chosen (15). In our study, recurrence was 4.5% in the CP group during 16-month follow-up, whereas no recurrence was observed in the S group (0%).

Phenol, known as carbolic acid, may be in solid or liquid form. It has anesthetic, antiseptic and strong sclerotic effects(16). Phenol may be found in liquid or solid form. Solid-state crystallized phenol melts at body temperature,

irritates the pilonidal sinus cavity as a result of which granulation tissue is formed and the cavity closes. It is performed under local anesthesia and provides early return to work as a cost effect. It may cause necrosis on skin or fatty tissue during application.(17,18,19). If there are more than 3 pilonidal sinus orifice or abscess present, phenol efficacy has been shown to be low.(20). The use of phenol was banned by the German authorities due to its inhalation-induced toxicity in 1991 (21), and it was proposed to be used in selected patients in 2016.(12) Acute and chronic PSD without phenol abscess is also recommended in the American Society of Colon and Rectal Surgeons clinic practice guideline (Strong recommendation) (13). However, high recurrence rate compared to flap methods is the biggest disadvantage (22). Kayal et al. reported the success of phenol treatment at 2 ± 1.1 years of follow-up as $87 \pm 10\%$ (23). While Kayaalp et al.(24) reported the success of once applied phenol application as 70%, Emiroğlu et al (25) reported a success between 62-95%. Girgin et al. reported the success of phenol after laser hair removal as 100% (10). In our study, the success of crystallized phenol was found to be 95.5%.

Sinusectomy was first described by Soll et al.(26). The advantage of the procedure is that instead of wide excision, only excision of the sinus tract is performed. Soll et al. stated the 4-year recurrence rate as 7% in their study with the understanding of "less is more".(27) In fact "less is more" strategy is based on World War II. PDS was known as 'jeep disease' among American soldiers.(28,29) In order not to reduce the number of soldiers fighting Philippians proposed marsupization by removing less tissue(30). Sinusectomy is recommended for uncomplicated pilonidal sinuses with less than 3 orifices in the German national guideline (12). Radical excision and open wound management in the treatment of PSD has lost their popularity. Sinusectomy, a less aggressive method and / or unroofing, has become more popular with shorter recovery time, less pain, early return time to work, and similar recurrence rates(31,32). In our study, early (16) monthly success of sinusectomy was found to be 100%.

Gul et al. compared sinusectomy+primary closure(SPC) with excision+primary

closure(EPC); they observed 5.5% recurrence in the SPC Group and 18.7% recurrence in the EPC group during their 23-month follow-up.($p < 0.01$) (14).Popeskou et al. compared the method of excision+primary repair with sinusectomy and found that the recurrence rate was 16% in the sinusectomy group and 11.1% in the excision+primary repair group during their 12-month follow-up, however, in the 12-month follow-up, the recurrence rate was 16% in the sinusectomy group and 11.1% in the excision + primary repair group, but was not statistically significant. ($P = 0.548$) (33). There are 2 prospective randomized trials comparing sinusectomy with conventional excision. Recurrence rates were found 0% (32%) in 10-month follow-up and 3% in 15-month follow-up(31).Bayhan et al. compared the application of crystallized phenol and modified limberg and found the recurrence rate in the phenol group as 18.9% and %6.8 in modified limberg application in the follow up of approximately 18 months, however it was not statistically significant($p:0.173$).(34).Turkoğlu et al compared simple primary closure with crystallized phenol; and found a recurrence rate of 28% in the simple primary closure group and 10.5% in the phenol group in the 27.5-month follow-up ($p: 0.03$) (35).Gecim et al compared endoscopic treatment with crystallized phenol treatment and did not see any significant difference in recurrence in their 24-month follow-up(36).There was no study comparing crystallized phenol and sinusectomy in our literature review.

The benefit of antibiotic use after PDS operation is not clear in the literature. (37) Amoxicillin / clavulanic acid, which was used for 5 days post-operatively after total excision and primary closure, has been shown to decrease wound infection in a 4-week observation. (12% -44%) (38) In another study, it was shown that the combination of metronidazole + ampicillin used for 1-4 days did not contribute to wound healing (77% & 73%) (39). In our study, mostly amoxicillin+clavulanic (89.2%) in the S group and mostly ciprofloxacin +ornidazole in the CP group (59.1%) were used as empirical antibiotics ($p < 0.01$).However, no effect was observed on wound healing and complications.

Limitations: Our study was designed prospectively and conducted retrospectively. The average follow-up period is 16 months and the results we present are our early results.

CONCLUSION:

According to our early results, sinusectomy is superior to crystalline phenol in terms of recurrence, while crystalline phenol is more effective in terms of post-operative bleeding. It is the first study comparing phenol and sinusectomy in our literature review. Prospective randomized studies are needed in this regard.

REFERENCES

1. Anderson AW. Hair extracted from an ulcer. *Boston Med Surg J* 1847;36:74–76
2. Chintapatla S, Safarani N, Kumar S, Haboubi N. Sacrococcygeal pilonidal sinus: historical review, pathological insight and surgical options. *Tech Coloproctol.* 2003;7:3e8.
3. Al-Khamis A, McCallum I, King PM, Bruce J: Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD006213.
4. Akinci OF, Bozer M, Uzunkoy A, Duzgun SA, Coskun A: Incidence and aetiological factors in pilonidal sinus among Turkish soldiers. *Eur J Surg* 1999; 165(4): 339–42.
5. Tokac M, Dumlu EG, Aydin MS, Yalcin A, Kilic M (2015) Comparison of modified Limberg flap and Karydakias flap operations in pilonidal sinus surgery: prospective randomized study. *Int Surg* 100(5):870–877. <https://doi.org/10.9738/int surg-d-14-00213.1>
6. Harlak A, Mentos O, Kilic S, Coskun K, Duman K, Yilmaz F (2010) Sacrococcygeal pilonidal disease: analysis of previously proposed risk factors. *Clinics (Sao Paulo)* 65(2):125–131. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322010000200002>
7. Spivak H, Brooks VL, Nussbaum M, Friedman I (1996) Treatment of chronic pilonidal disease. *Dis Colon Rectum* 39(10):1136–1139
8. Ertan T, Koc M, Gocmen E, Aslar AK, Keskek M, Kilic M. Does technique alter quality of life after pilonidal sinus surgery? *Am J Surg.* 2005;190:388e392.
9. Isik A, Eryılmaz R, Okan I, et al. The use of fibrin glue without surgery in the treatment of pilonidal sinus disease. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7:1047e1051
10. Girgin M, Kanat BH, Ayten R, et al. Minimally invasive treatment of pilonidal disease: crystallized phenol and laser depilation. *Int Surg.* 2012;97:288e292.
11. Pappas AF, Christodoulou DK (2018) A new minimally invasive treatment of pilonidal sinus disease with the use of a diode laser: a prospective large series of patients. *Color Dis* 20(8):207–214.
12. Iesalniaks I, Ommer A, Petersen S, et al. German national guideline on the management of pilonidal disease. *Langenbecks Arch Surg* 2016;401:599–609



13. Johnson EK, Vogel JD, Cowan ML, et al. The American society of colon and rectal surgeons' clinical practice guidelines for the management of pilonidal disease. *Dis Colon & Rectum* 2019;62:146-5
14. Gül V.O, Destek S. Conservative Sinusectomy vs. excision and primary off-midline closure for pilonidal disease: a randomized controlled trial. *International Journal of Colorectal Disease*.2020;3575:1
15. Üreyen O, Tekeli M.T, Üstüner M.A. Bacterial colonization in uninfected pilonidal cyst and its role in developing recurrence in postoperative period: Prospective study. *Annals of Medical Research*. 2019;26(7):1210-3
16. Akan K, Tihan D, Duman U, Ozgun Y, Erol F, Polat M. Comparison of surgical Limberg flap technique and crystallized phenol application in the treatment of pilonidal sinus disease: a retrospective study. *Ulus Cerrahi Derg*. 2013;29:162e166
17. Dogru O, Camci C, Aygen E, Girgin M, Topuz O. Pilonidal sinus treated with crystallized phenol: an 8 year experience. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1934e1938.
18. Kayaalp C, Olmez A, Aydin C, Piskin T, Kahraman L. Investigation of a one-time phenol application for pilonidal disease. *Med Princ Pract*. 2010;19:212e215
19. Topuz O, So"zen S, Tu"kenmez M, Topuz S, Vurdem UE. Crystallized phenol treatment of pilonidal disease improves quality of life. *Indian J Surg*. 2014;76:81e84.
20. Dag A, Colak T, Turkmenoglu O, Sozutek A, Gundogdu R. Phenol procedure for pilonidal sinus disease and risk factors for treatment failure. *Surgery*. 2012;151:113e117
21. Bruce RM, Santodonato J, Neal MW (1987) Summary review of the health effects associated with phenol. *Toxicol Ind Health* 3: 535–568
22. Girgin M, Kanat BH. The results of a one-time crystallized phenol application for pilonidal sinus disease. *Indian J Surg*. 2014;76:17e20
23. Kayal A, Hussain A, Choudhary A, Meghwal A (2014) A comparative study between Karydakis flap reconstruction and doubleZ-Plastyin patients with Sacrococcygeal Pilonidal disease. *Int Sch Res Notices* 2014:523015
24. Kayaalp C, Aydin C. Review of phenol treatment in sacrococcygeal pilonidal disease. *Tech Coloproctol* 2009;13:189-93
25. Emiroglu M, Karaali C, Esin H, et al. Treatment of pilonidal disease by phenol application. *Turk J Surg* 2017;33:5-9.
26. Soll C, Hahnloser D, Dindo D, Clavien PA, Hetzer F (2008) A novel approach for treatment of sacrococcygeal pilonidal sinus: less is more. *Int J Color Dis* 23(2):177–180.
27. Soll C, Dindo D, Steinemann D, Hauffe T, Clavien PA, Hahnloser D (2011) Sinusectomy for primary pilonidal sinus: less is more. *Surgery* 150(5):996–1001.
28. Buie LA, Curtiss RK. Pilonidal disease. *Surg Clin North Am* 1952:1247-59.
29. Casberg MA. Infected pilonidal cysts and sinuses. *Bull U S Army Med Dep* 1949;9:493-6.
30. Phillips CW. Pilonidal disease in a military hospital. *J Natl Med Assoc* 1954;46:329-32.
31. Mohamed HA, Kadry I, Adly S (2005) Comparison between three therapeutic modalities for non-complicated pilonidal sinus disease. *Surgeon* 3:73–77
32. Oncel N, Kurt M, Kement M, Colak E, Eser M, Uzun H (2002) Excision and marsupialization versus sinus excision for the treatment or limited chronic pilonidal disease: a prospective, randomized trial. *Tech Coloproctol* 6:165–169
33. Popeskou S.G, Barbara P , Sofoklis P, et al. Conservative Sinusectomy vs. excision and primary off-midline closure for pilonidal disease: a randomized controlled trial. *International Journal of Colorectal Disease*.2020;3551-9.
34. Bayhan Z, Zeren S, Duzgun SA, Ucar BI, Alparslan Yumun HN, Mestan M (2016) Crystallized phenol application and modified Limberg flap procedure in treatment of pilonidal sinus disease: a comparative retrospective study. *Asian J Surg* 39:172–177
35. Turkoglu A, Bozdog Z, Gumus M, et al. Comparison of Crystallized Phenol Treatment and Simple Primary Closure Methods for Pilonidal Sinus Disease. *Int Surg* 2018;103:424–428
36. Gecim IE., Goktug UU., Celasin H., Endoscopic pilonidal sinus treatment combined with crystalized phenol application may prevent recurrence, *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(4), 405–407
37. Mavros MN, Mitsikostas PK, Alexiou VG, Peppas G, Falagas ME. Antimicrobials as an adjunct to pilonidal disease surgery: a systematic review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013;32:851–858
38. Chaudhuri A, Bekdash BA, Taylor AL. Single-dose metronidazole vs 5-day multi-drug antibiotic regimen in excision of pilonidal sinuses with primary closure: a prospective, randomized, double-blinded pilot study. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21:688–692.
39. Lundhus E, Gjode P, Gottrup F, Holm CN, Terpling S. Bactericidal antimicrobial cover in primary suture of perianal or pilonidal abscess: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Chir Scand*. 1989;155:351–354.

Adult-Onset Langerhans Cell Histiocytosis And The Role of Vinblastine In The Treatment -Ankara Oncology Hospital Experience

Erişkin Başlangıçlı Langerhans Hücreli Histiyoitozis Tedavisinde Vinblastin Kemoterapisinin Yeri – Ankara Onkoloji Hastanesi Deneyimi

Ayşegül Tetik¹, Bahar Uncu Ulu², Mehmet Bakırtaş², Tuğçe Nur Yiğenoğlu², Jale Yıldız², Semih Başcı², Hikmetullah Batgı², Nuran Ahu Baysal², Dicle İskender², Merih Kızıl Çakar², Mehmet Sinan Dal², Fevzi Altuntas²

¹İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İstanbul

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Ve Kemik İliği Nakil Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 20.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 30.06.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.37097

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Langerhans hücreli histiyoitozis atipik histiyoitlerin lokal veya yaygın olarak kemik, hipofiz bezi, lenf nodları, akciğerler ve merkezi sinir sistemi gibi çeşitli dokularda klonal neoplastik çoğalması karakterize bir hastalık grubudur. Merkezimizde takip edilen sekiz LHH olgusu klinik, laboratuvar ve sağkalım açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi ve tedavide vinblastin kemoterapisinin rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Mayıs 2011 – Eylül 2019 tarihleri arasında takipli 8 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Sekiz hastanın ortalama yaşı 37 (en küçük 19-en büyük 75) dir. Erkek / kadın oranı 7/1'dir. Hastaların en sık başvuru şikayeti %50 oranında kemik ağrısıydı. Hastaların klinik evrelemede %62.5 'sinin tek sistem tutulumu olduğu; %37.5'inin multi-sistem tutulumu saptandı. Tek sistem tutulumlu hastaların %60'ında tutulum yeri nedeniyle santral sinir sistemi invazyonu açısından riskli bölgelere yerleştiği görülerek yüksek risk sınıfında değerlendirildi. Tanı amaçlı cerrahi rezeksiyon, tek sistem tutulu %25 hastada tedavi olarak da değerlendirilmiştir. Kemoterapi olarak ilk basamakta %37.5 hastada, %12.5 hastada ikinci basamakta vinblastin + metilprednizolon tedavisi tercih edilmiştir. Radyoterapi %50 hastanın tedavisinde kullanılmıştır. Hipofizer tutulumlu bir hastamıza indüksiyonu 4 kür kladribin ile yapılmıştır. Tüm hastalar tam yanıtla remisyonunda takiptedir Median takip süresi 59 ay (en az 5 ay – en çok 100 ay) 'dır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Erişkin başlangıçlı LHH nispeten iyi seyretmekte olup rezeksiyon, tutulu alan radyoterapisi, sistemik kemoterapi tedavi edilebilmektedir. Vinblastin ve steroid tedavisi sistemik tedavide ilk basamakta etkin ve güvenlidir.

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreli histiyoitozis, vinblastin, erişkin başlangıç, kemik

ABSTRACT

INTRODUCTION: Langerhans cell histiocytosis is a group of diseases characterized by clonal neoplastic proliferation of atypical histiocytes in various tissues such as bone, pituitary gland, lymph nodes, lungs and central nervous system. The aim of this study was to evaluate in terms of clinical, laboratory and survival retrospectively and to examine the role of vinblastine chemotherapy in treatment.

METHODS: Eight cases included in our study between May 2011 and September 2019 and evaluated retrospectively.

RESULTS: The mean age of eight patients is 37 (youngest 19-largest 75). The male / female ratio is 7/1. The most common complaint of patients was bone pain at the rate of 50%. In clinical staging, 62.5% patients had single system involvement, while 37.5% had multi-system involvement. In 60% of patients with a single system involvement, it was assessed in high risk class like central nervous system invasion due to location of involvement. Surgical resection for diagnostic purposes was also evaluated as a treatment in 25% patients with a single system involvement. As chemotherapy, vinblastine+ methylprednisolone treatment was preferred in 37.5% of the first line treatment and 12.5% was for the second line treatment. Radiotherapy has been used in the treatment of 50% of patients. Induction of a patient with pituitary involvement was performed with 4 cycles of cladribine. Median follow-up is 59 months (minimum 5 months - maximum 100 months).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The clinical course of Adult-onset Langerhans cell histiocytosis is relatively well and can be treated with resection, radiotherapy of involvement area, systemic chemotherapy. Vinblastine and steroid therapy is effective and safe in the first line of systemic therapy.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, vinblastine, adult onset, bone

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyositozis (LHH), nedeni bilinmeyen, atipik histiyositlerin lokal veyayaygın olarak kemik, cilt, hipofiz bezi, lenf nodları, karaciğer, dalak, oral mukoza, akciğerler ve merkezi sinir sistemi gibi çeşitli dokularda klonal neoplastik çoğalmas ve osteolitik kemiklezyonları ile karakterize oldukça nadir görülen bir hastalık grubudur(1). LHH, histiyositlerin langerhans hücresi ilişkili alt grubunu oluşturmaktadır (2). Patogenezinde yer alan bu hücreler, cilt langerhans hücrelerine benzerliği nedeniyle ‘Langerhans hücreleri’ olarak isimlendirilmektedir ancak cilt yerine myeloid dendritik hücrelerden köken aldıkları bilinmektedir(3-6). Langerhans hücresi ilk defa 1868’de Paul Langerhans tarafından nonpigmente dendritik hücre olarak tanımlanmıştır(7). Bir çok bilim insanı Letterer-Siwe disease, Hand-Schüller-Christian disease, Histiocytosis-X gibi farklı isimlerle vakalarını tanımlasa da, Langerhans-hücreli histiyositoz (LHH) teriminin daha uygun olduğu düşünülmüş ve 1987’deki sınıflamaya bu isimle girmiştir(2,7,8). LHH yıllık insidansı, erişkin hastalarda 1-2 /milyon olup erkeklerde daha sık rastlanılır (E/K: 3/1). Kuzey Avrupa ve Kafkaslarda daha sık, Asya ve Afrika’da daha nadir görülmektedir(7). Klinik ve radyolojik bulgular, çoğu hastada hastalık tanısını destekler. Kesin tanı etkilenen dokunun patolojik incelemesi ile konur. Langerhans hücreleri yüzeylerinde CD1-a, CD-207 (langerin) ve S100 proteinini ekspresyonudur(1,7). Tanı için immünohistokimyasal boyalarla CD1a, CD207 pozitifliği ya da elektron mikroskopta Birbeck granüllerinin görülmesi gerekir(1). LHH hastalarının %50’sinin doku örneklerinde BRAF (V600E) mutasyonu saptanmış ve BRAF mutasyonunun multisistemik tutulumlu vakalarda daha sık görüldüğü ve nüks riskinde

artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(3,9). BRAF mutasyonu periferik kandan elde edilen DNA’dan PCR yöntemi ile sıvı biyopsi adı altında erken teşhis için güçlü bir araç olarak yerini korumaktadır(10). LHH, asemptomatik tutulumdan multisistem yaygın tutulumlara kadar değişik klinik tablolara yol açabilir. Özellikle karaciğer, dalak, kemik iliği tutulumu gibi organ tutulumlarında mortalite riski artmaktadır(3). Merkezimizde takip edilen sekiz LHH olgusunun klinik, laboratuvar ve sağkalım açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi ve tedavide vinblastin kemoterapisinin rolünün incelenmesi amaçlanmıştır.

METHOD- YÖNTEM

Bu çalışmada, Mayıs 2011 -Eylül 2019 tarihleri arasında merkezimizde takip edilen sekiz LHH olgusu retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların tanı zamanı, semptom ve bulguları, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, radyolojik olarak gösterilen tutulum alanları, aldıkları tedaviler ve yanıtları hasta dosyalarından kaydedilmiştir. LHH tanısı, biyopsi örneklerinde yoğun langerhans hücresi, eozinofilik lökosit ve makrofaj infiltrasyonunun yanında, CD1-a ve S100 proteinini ekspresyonu immünohistokimyasal olarak gösterilmesi ile konuldu. Evreleme tutulum alanlarına göre radyolojik olarak bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) sonuçlarına göre yapıldı. Hastalar tutulum şekline göre Tablo 1’de verildiği şekilde sınıflandırıldı: Tek sistem tutulumu (tek bölge/çoklu bölge/özellikli bölge tutulumu) veya çoklu sistem tutulum riskli organ tutulumu vardır veya riskli organ tutulumu yoktur. Karaciğer, dalak ve hematopoietik sistem tutulumu riskli organ tutulumu olarak değerlendirildi. Hematopoietik sistem tutulumu kemik iliği tutulumu olsun

veya olmasın anemi (demir eksliğine bağlı olmayan hemoglobin <10 g/dL), lökopeni (<4 000 /mm³), trombositopeniden (<100000/mm³) en az ikisinin varlığında; karaciğer tutulumu midklaviküler hatta kostalmarjini 3cm geçen hepatomegalide, başka nedenlere bağlı olmayan hipoalbuminemide(<2.5 g/dL) veya hipoproteinemide (<5.5 g/dL); dalak tutulumu midklaviküler hatta kostalmarjini 2 cm geçen splenomegalide değerlendirildi (1,6,11).Kraniyofasiyal kemiklerde tutulum (Orbital, temporal, mastoid, sfenoid, zigomatik veya etmoidal kemiklerdeki lezyonlar); maksilla veya paranasal sinüslerdeki yumuşak doku kitleleri, kulak tutulumu, proptosis, ekzoftalmus gibi göz tutulumları, oral mukoza, diş etleri, damak, maksilla ve mandibula lezyonları, vertebraya komşuyumuşak dokulezyonlarının intraspinal bölgeye uzanması santral sinir sistemi tutulumu açısından riskli bölgeler olup fonksiyonel olarak kritik bölge tutulumları özellikli bölge tutulumu olarak değerlendirildi(1,6,11). Tedavilerin yanıtı Uluslararası Histiyoit Çalışma Grubunun hastalık durumunu tanımlama kriterlerine göre değerlendirildi(11). Tedavi sonu hiç hastalık bulgusu yok, lezyonlar tamamen gerilemiş ise 'aktif hastalık yok'; yeni lezyon yok, eski lezyonlarda gerileme varsa 'regresif hastalık'; yeni lezyon yok, eski lezyonlar persiste ise 'stabil hastalık', lezyonlarda ilerleme var ve/veya yeni lezyonlar mevcut ise 'progresif hastalık' olarak isimlendirildi(11). İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verileri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrik veriler ortalama ± standart sapma verilerek belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca veya yüzde olarak verildi.

BULGULAR

Demografik özellikler:

Merkezimizde 8 yıllık süreçte 8 hasta LHH tanısıyla izleme alındı.Sekiz hastanın ortalama yaşı 37 (aralık 19-75) dir. Erkek / kadın oranı 7/1'dir. %37 (n:3) hasta çiftçilikle

uğraşmaktaydı. 1 hastanın ek olarak kronik obstruktif akciğer hastalığı mevcuttu, diğer 8 hastada kronik bir hastalık eşlik etmiyordu. Hiçbir hastanın soygeçmişinde ek başka malignite yoktu. %25 (n:2) hastada sigara öyküsü mevcuttu. Hastaların tanı sırasındaki klinik sınıflaması ve genel özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Semptom bulgu ve klinik özellikler:

Hastaların en sık başvuru şikayeti %50 oranında (n:4 hasta) kemik ağrısı oldu. Diğer görülen başvuru semptomları %37 hareket kısıtlılığı (n:3 hasta), %25 kaşıntı (n:2), %25 lenf nodu büyümesi (n:2), %12 ekzoftalmus (n:1), %12 baş ağrısı (n:1), %12 poliüri ve polidipsi (n:1), %12 cilt lezyonları (n:1), %12 ateş yüksekliği (n:1)oldu. Hastaların tutulu alanlarına göre klinik evrelemede %62'sinin tek sistem tutulumu olduğu (n:5); bunların %60'ının tek bölgede(n:3), %40'ının multifokal olduğu (n:2) görüldü. Tüm hastaların %37'sinin multi-sistem tutulumu saptandığı (n:3); bunlarında %66'sın da riskli organ tutulumu (kemik iliği) olduğu (n:2) görüldü. Tek sistem tutulumlu hastaların %60'ında tutulum yeri nedeniyle santral sinir sistemi invazyonu açısından riskli bölgelere yerleştiği görülerek yüksek risk sınıfında (n:3) değerlendirilmiştir(Tablo 1). Organ tutulumları incelendiğinde %75 oranında (n:6) kemik tutulumu olduğu görüldü. Tanıda en çok tutulan kemikler; kalvarium ve pelvis olmuştur. Kalvaryum kemiklerinden de en çok orbital kemik, frontoparietal ve temporofrontal kemikler tutulmuştur. Bir hastamızda poliüri ve polidipsi şikayetlerinin hipotalamo-hipofizer bölgede tutulumla bağlı diabetes insipidus'a(DI) bağlı olduğu düşünülmüştür. Tanı laboratuvar değerleri incelendiğinde ortalama hemoglobin 15.3 gr/dl, ortalama beyaz küre sayısı 6.7 /L, ortalama trombosit sayısının 266 /L, ortalama sedimentasyon 24.8 mm/saat, ortalama LDH 207 U/L olarak normal sınırlar içerisinde oldukları görüldü. Cilt tutulumu ile seyreden bir hastamızda eozinofili ve immnoglobulin E yüksekliği saptandı.

Tablo 1 Hastaların Tutulum Yerine göre Klinik Sınıflaması *

	Tanımlama	Hasta sayısı (n)
TEK SİSTEM TUTULUMU	Tek bir bölge tutulmuştur.	5
Tek bölge	Cilt ,kemik , lenfnodu , diğer (tiroid, timus)	3
Çoklu bölge (Multifokal tutulum)	Multifokalkemik hastalığı	2
Özellikli bölge tutulumu	Kafatasınayerleşiklezyonununintrakranialgenişlemesiveya vertebral lezyonun intraspinal yumuşak dokuyazanması	3
MULTİ SİSTEM TUTULUMU	İki ve daha fazla sistem tutulmuştur.	3
Riskli organ tutulumu yok	Karaciğer,dalak , kemik iliği tutulumu olması	1
Riskli organ tutulumu var	Karaciğer,dalak , kemik iliği tutulumu olmaması	2

*Kaynak 6'da yer alan klinik sınıflamadan uyarlandı.

Tablo 2 Hastaların tanı sırasındaki klinik sınıflaması ve genel özellikleri

Hasta	Tanı yaşı	Cinsi yet	Klinik sınıflaması	Tutulan alan/alanlar	Semptom
1.	37	E	Multisistem, riskli organ tutulumu var	Sol asetabular kemik, kemik iliği , böbrek	Kemik ağrısı, hareket kısıtlılığı
2.	75	E	Multisistem, riskli organ tutulumu yok	Cilt tutulumu, bilateralservikal, sağ supraklavikular , sağ trakeobronşial ,bilateral external iliak lenfadenopati	Kaşıntı, cilt lezyonu,Lenfadenopati
3.	25	E	Tek sistem tutulumu, tek bölge, SSS tutulumu açısından özellikli bölge	Sağ gözde egzoftalmus- orbita tutulumu, retroorbital kemik tutulumu	Kaşıntı, görmede azalma
4.	36	E	Tek sistem tutulumu, tek bölge tutulumu	Sol servikallenfadenopati	Lenfadenopati, ateş
5.	46	E	Tek sistem tutulumu, multifokal, SSS tutulumu açısından özellikli bölge	Mandibulada kitle ^a Sağ frontoparietal ve temporoparietal bölgede destrüktif kitle ^b Lomber vertebra ^c	Çenede ağrı ^a , baş ağrısı ^b , bel ağrısı ^c
6.	19	E	Tek sistem tutulumu, multifokal tutulumu	Sağ skapula, sağ humerus	Kemik ağrısı, hareket kısıtlılığı
7.	27	E	Tek sistem tutulumu, tek bölge , SSS tutulumu açısından özellikli bölge	L3 vertebra korpusunda ve sol paravertebral alanda yumuşak doku kitlesi	Kemik ağrısı, hareket kısıtlılığı
8.	34	K	Multisistem ,riskli organ tutulumu var	Kalvaryum, hipotalamo-hipofizer bölge, sol femur diyafizi, sakroiliak kemikler	Poliüri-polidipsi, kemik ağrısı

5 nolu hasta 'da 2 kez progresif hastalık izleniyor ; a: tanı sırasında semptom ve tutulum yeri ;b: 1. Progresyonda semptom ve tutulum yeri ; c: 2. Progresyonda semptom ve tutulum yeri

SSS: santral sinir sistemi

Radyolojik özellikler

Hastaların %75'ine MRG (n:6), %37'sine PET-BT (n:3), %37'sine BT(n:3), %12'sine kemik sintigrafisi (n:1) çekildi. Kranial kemikleri ve intrakranial patoloji görüntülemek için en sık kranial MRG kullanıldı. PetBT ile tanı evrelendirmesi yapılan hastalarda Suv-max tutulumlarının düşük olduğu görüldü (suv-max 3.6-5.7). Pet-BT ile kemiklerde litik lezyonlar görüldü. 1 hastada böbrekte 43x22 mm tutulum saptandı ancak böbrek biyopsisi tanısal bir sonuç vermedi. Kemik ağrısı nedeniyle ortopediye başvuran %12 hastada tüm vücut kemik sintigrafisinin de çekildiği görüldü.

Tedavi özellikleri

Hastalara verilen tedaviler tablo 3'te gösterilmiştir. Multisistem hastalıkta ve santral sinir sistemi (SSS) invazyonu açısından riskli tutulumu olanlarda sistemik tedavi ön plana çıkmıştır. Tanı amaçlı cerrahi rezeksiyon, tek

sistem tutulu %25 hastada tedavi olarak da değerlendirilmiştir. Kemoterapi olarak ilk basamakta %37.5 (n:3) hastada, vinblastin + metilprednizolon tedavisi tercih edilmiştir. Bir hastada cerrahi rezeksiyon sonrasında progresyon saptanması nedeniyle vinblastin + metilprednizolon tedavisine geçilmiş, idame tedavisinden 6 ay sonra lombervertebradanüks sebebiyle cerrahi ve radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi %50 hastanın (n:4) tedavisinde kullanılmıştır. Kranialkemik lezyonlarına yakın hipofizer tutulumlu bir hastamıza indüksiyonu 4 kür kladribin ile yapılmış, 5 yıl talidomid ile idame tedavisi verilmiştir. Diyabetes insipitus öyküsü nedeniyle tedavisine desmopressin eklenmiştir. İki hastada vinblastine bağlı nöropati izlenmiştir. Tedavi sırasında kladribin bir hastada grade ¾ hematolojik toksisite görülmüştür. Kemiklerde litik lezyonu olanlara bifosfonat tedavisi verilmiştir.

Tablo 3 Hastalara verilen tedavi , yanıtları ve takibi

Hasta	Klinik sınıflaması	Tedavi	Yanıtı	Yanıt süresi	Nüks
1.	Multisistem ,riskli organ tutulumu var	1200 cGy RT, 4kür vinblastin 6 hafta prednol	Tam yanıt	5 AY	
2.	Multisistem,riskli organ tutulumu yok	6kürvinblastin 6 hafta prednol	Tam yanıt	5 AY	
3.	Tek sistem tutulumu, tek bölge, SSS tutulumu açısından özellikli bölge	6 kürvinblastin 6hafta prednol İdame : 6 kür vinblastin+ prednol	Tam yanıt	61 AY	
4.	Tek sistem tutulumu, tek bölge tutulumu	Cerrahi eksizyon	Tam yanıt	48 AY	
5.	Tek sistem tutulumu, multifokal, SSS tutulumu açısından özellikli bölge	Cerrahi rezeksiyon	Tam yanıt	96 AY	1.Nüks: 6Kürvinblastin 6 Hafta Prednol, idame 12 Hafta Vinblastin + Prednol 2.nüks: cerrahi +2500 Gy Radyoterapi
6.	Tek sistem tutulumu, multifokal tutulumu	Cerrahi rezeksiyon	Tam yanıt	57 AY	
7.	Tek sistem tutulumu, tek bölge, SSS tutulumu açısından özellikli bölge	Cerrahi rezeksiyon+RT	Tam yanıt	71 AY	
8.	Multisistem,riskli organ tutulumu var	4kürKladribin +5 yıl Talidomididame +Sol FemuraRT+2yıl Zoledronikasit	Tam yanıt	100 AY	

SSS:santral sinir sistemi RT: radyoterapi

Takip ve sonuçlar

Hastaların tamamı cerrahi veya sistemik kemoterapiye tam yanıt vermiştir. Bir hastada 2 kez progresyon görülmüştür, tedaviler sonrası tam yanıt elde edilmiştir. Tüm hastalar tam yanıtla remisyonda takiptedir (aktif hastalık yok). Median takip süresi 59 ay (en az 5 ay – en çok 100 ay)'dır.

TARTIŞMA

Langerhans hücreli histiyositozis nadir görülen bir hastalık grubudur ve daha çok pediatrik yaşta tanı alır. Bu nedenle literatürde erişkin başlangıçlı LHH verilerinin daha çok vaka serileri olarak yayımlandığını görüyoruz(7,9,12) Biz de çalışmamızda merkezimizde takipli LHH hastalarımızın 8 yıllık klinik seyir ve tedavi yanıtlarını değerlendirerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık. LHH asemptomatik seyirden multisistem tutulumlarına kadar çeşitli bir yelpazede klinik göstermektedir. Morimoto ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi LHH' da lezyonlar sadece langerhans hücreleri içermez(1). Mikroçevreyle ve diğer hücrelerle ilişki halinde olan T lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri, osteroklast benzeri multinükleer dev hücreler, nötrofiller gibi inflamatuvar hücreler ve salgıladıkları Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor(GM-CSF), interferon (IFN)- γ , tumor necrosis factor (TNF)- α , interlökin (IL)-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-7 ve IL-10 gibisitokinler mevcuttur. Bu sitokin-kemokin fırtınası ve çevre hücrelerle ilişkisi LHH klinik seyrini belirlemektedir (1). Biz de hastalarımızdaki tanı anı tutulum organlarını değerlendirdiğimizde çeşitli organ tutulumları saptadık. Organ tutulumları incelendiğinde %75 oranında kemik tutulumu olduğu görüldü. Bu oran literatürde belirtilen % 80 oranıyla uyumlu saptanarak, en çok da kalvarium tutulumu görüldü(1,6,13).Çalışmamızın Epidemiyolojik verileri literatürle karşılaştırıldığında erişkinlerde görülme yaşının dördüncü dekat olmasının ve erkek cinsiyet hakimiyetinin oldukça benzer olduğu

görüldü(6). Ancak erişkinlerde daha sık görülen pulmoner tutulum bizim hasta grubumuzda hi çizilenmedi. Bu bulgu bizim hasta grubumuzda sigara içme oranını düşük olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Tedavi yaklaşımları hastalığın klinik sınıflaması ve riskli tutulumlarına göre yapılmaktadır(6,14). Tek system tek bölge tutulumları cerrahi rezeksiyonla tedavi edilirken çoklu bölge tutulumları tek prednizolon ya da vinblastinle kombinasyonu tercih edilebilir. Multi system tutulumlar ya da unifokal tutulumla birlikte SSS için riskli tutulumlar sistemik kemoterapilerle tedavi edilmektedir(6). Genel yaklaşım birinci basamakta 6 haftalık vinblastin ve prednizolon ile indüksiyon yönündedir ancak bu konuda tam bir standart yaklaşım belirlenmemiştir. 2017'de Tazi ve arkadaşlarının yaptığı sistemik tedavi endikasyonu olan 35 erişkin hastayı içeren çok merkezli retrospektif çalışmada, akciğer tutulumu dışında birinci basamakta vinblastin- metilprednisolon uygulamasına, erişkin hastaların aynı çocuk hastalardakine benzer şekilde iyi yanıt verdiği ve iyi tolere edildiği görülmüştür(13).Erişkin yaşta başlayan LHH'de kemik lezyonlarının bitişik olduğu MSS tutulumu, karaciğer,dalak,kemik iliği tutulumu gibi riskli organ tutulumu olan hastalarda da vinblastin-steroid tedavisinin etkili ve tolere edilebilir birinci basamak tedavisi olduğu düşünülmüştür(13). Tazi ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada akciğer dışı riskli organ tutulumu olan hastalarda vinblastin-steroid tedavisinin %71yanıt oranı ile tolere edilebilir ve etkili birinci basamak tedavi olarak kullanılabileceği gösterilmiştir(13). Vinblastin ve steroid, temel olarak kemik hastalığı olan hastalarda kullanılan bir tedavidir (13,15) ; ancak yüksek riskli grupta mercaptopürin eklenebilir(15). Myeloid malignitelerde etkili olan nükleozid analoglarının da(sitarabin, kladribin, veklofarabin) LHL' da etkili olduğu bilinmektedir(16,17). Erişkin yaşta başlayan ve akciğer tutulumunun olduğu LHH'da

vinblastin-steroid tedavisinin birinci basamak tedavi olarak kullanılması uygun olmayıp, bu durumda kladribin tedavisi umut vaad etmektedir(18). Saven ve arkadaşlarının çalışmasında kladribin tedavisi ile hem tek sistem multifokal tutulum gösteren ve hem de multisistem tutulumlu hastalarda %75 yanıt alınmıştır(19). Kladribine SSS kitle lezyonlarında da etkilidir(20). Merkezimizde yapılan retrospektif incelemede, kranial kemik lezyonları ve hipofizer tutulumlu bir hastamıza kladribin tedavisi uygulanmış olup, halen tam remisyonda olarak 100 aylık takip edilmiştir.

LHH 'de nüks etme eğilimi önemli bir problemdir. Riskli organ tutulumunun olması reaktivasyon riski taşır ve prognozu olumsuz olarak etkilemektedir(13). İkinci reaktivasyonunda kemik lezyonlarının bitişik olduğu SSS tutulumu ile gelen diğer hastamıza vinblastin-steroid tedavisi verildi ancak 6 ay içinde lomber vertebradan progrese olarak cerrahi ve radyoterapi tedavisi aldı. Riskli organ olarak kemik iliği tutulumu olan bir hastamıza yine vinblastin-steroid tedavisi başlanmış olup tam remisyonda izlenmektedir. Lokalize cilt tutulumu ile başlayıp yaygınlaşan ve multipl LAP tutulumlarının eşlik ettiği 75 yaşındaki hastamızın tedavisine vinblastin-steroid ile başlanmış olup tam yanıtla izlenmektedir. Retroorbital kitlesi olan hastamızda vinblastin-steroid tedavisi ile 61 aydır remisyonda izlenmektedir. Tazi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre riskli organ tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık nüks oranının %37,5 olduğu görülmüştür. Ancak çalışmamızda riskli organ tutulumları dahil %12 hastada reaktivasyon nedeniyle tedavi olarak literatüre oranla iyi bir hastalık kontrolü elde edilmiştir. Yan etki profiline

bakıldığında kladribin tedavisi uygulanan SSS tutulumu olan hastamızda uzun süren grade 3/4 myelosupresyon gelişmiş, vinblastin-steroid tedavisi verdiğimiz hastalarımızın ikisinde periferiknöropati ve bir hastada kontrol altına alınabilen konstipasyon dışında yan etki saptanmamıştır.

Son yıllarda hastalık patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması sonucu yeni tedavi hedefleri de keşfedilmiştir. Normal şartlarda hücre içi MAPK yolağı hücre büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalmasının transkripsiyonel programlarını düzenleyen hücre içi sinyal yolağıdır ve LHH 'da bu yolak disregüledir(6). Tüm malignitelerin %8 'inde BRAFV600E mutasyonu tanımlanır(6). LHH hastalarının ise %50'sinin doku örneklerinde BRAF V600E mutasyonu saptanmış ve BRAF mutasyonunun multisistemik tutulumlu vakalarda daha sık görüldüğü ve nüks riskinde artış ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir(7). Çalışmamızdaki hastalarda BRAF V600E mutasyonu değerlendirmek mümkün olmamıştır. MAPK ve BRAF V600E inhibisyonu uygun hastalarda tedavi hedefi olarak kullanılabilir. BRAF V600 e inhibisyonu yapan ve mrafenibre indüksiyon tedavisinde etkinliği gösterilmiştir(10,21).

Sonuç olarak, erişkin başlangıçlı LHH olarak vinblastin ve steroid tedavisi ilk basamak tedavide etkili ve tolere edilebilir gözükmektedir. Multisistem ve riskli tutulum organları varlığında vinblastinprednol 6 haftalık tedavisi öncelikli tercih edilmiştir. Pulmoner ve SSS tutulumlarında kladribin göz önünde bulundurulmalıdır. LHH etyopatogenezindeki moleküler mekanizmalar anlaşıldıkça, hücre içi sinyallerini azaltacak yeni hedefe yönelik tedaviler artacaktır.

Referanslar:

1. Morimoto A, Oh Y, Shioda Y, Kudo K, Imamura T. Recent advances in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Int.* 2014;56(4):451–61.
2. Ablu O, Fraitag S, Horne A, et al. Review Article

3. Rahrotaban S, Mahdavi N, Derakhshan S, Jahromi MN. Langerhans cell histiocytosis. *Koomesh.* 2019;21(3):576–8.

4. Krooks J, Minkov M, Weatherall AG. Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(6):1035–44.
5. Mazlum A, Ceylan B, Güngör K, Ceylan Ş. Langerhans hücreli histiyositoz. *2004;16(10):57–61.*
6. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2020;135(16): 1319–31.
7. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci*. 2018;109(12):3707–13.
8. The Writing Group of the Histiocyte. Histiocytosis Syndromes In Children. *Lancet*. 24 Ocak 1987;329(8526):208–9.
9. Berres ML, Lim KPH, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211(4):669–83.
10. Héritier S, Emile JF, Barkaoui MA, et al. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3023–30.
11. Rodriguez-galindo C, Simonitsch-klupp I. Langerhans Cell Histiocytosis Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. 2009;(April).
12. Giona F, Caruso R, Testi AM, et al. Langerhans' cell histiocytosis in adults: A clinical and therapeutic analysis of 11 patients from a single institution. *Cancer*. 1997;80(9):1786–91.
13. Tazi A, Lorillon G, Haroche J, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–10.
14. Milen M. Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children. *Paediatr Drugs*. 2011;13(2):75–86.
15. Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006–14.
16. Abraham A, Alsultan A, Jeng M, Rodriguez-galindo C, Campbell PK. Clofarabine Salvage Therapy for Refractory High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;(November 2012):E19-E22.
17. Rodriguez-galindo C, Kelly P, Jeng M, Presbury GG, Rieman M, Wang W. Treatment of Children With Langerhans Cell Histiocytosis With 2-Chlorodeoxyadenosine. 2002;184(April 2001):179–84.
18. Grobost V, Khouatra C, Lazor R, Cordier J, Cottin V. Effectiveness of cladribine therapy in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. 2014;1–8.
19. Saven A, Burian C: Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999, 93(12):4125–4130
20. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ, et al. Analysis of Outcome for Patients With Mass Lesions of the Central Nervous System Due to Langerhans Cell Histiocytosis Treated With 2-Chlorodeoxyadenosine. 2008;(September 2006):72–9.
21. Haroche J, Cohen-aubart F, Arnaud L, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. 2013;121(9):1495–500

Assesment of Bleeding Risk in Ultrasound-Guided Percutaneous Renal Biopsies

Ultrasonografi Eşliğinde Yapılan Perkütan Böbrek Biyopsilerinde Kanama Riskinin Değerlendirilmesi

Ömer Faruk Ateş¹, Erbil Arık¹, Ogün Taydaş², Ahmed Bilal Genç³, Mehmet Halil Öztürk¹

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği

³Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 16.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 04.08.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.37233

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Perkütan böbrek biyopsisi renal hastalıkların tanı ve yönetiminde yaygın olarak kullanılan güvenli bir yöntemdir. Çalışmamızın amacı, görüntüleme eşliğindeki perkütan böbrek biyopsilerinde işleme ait kanama riski ile ilişkili faktörleri değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Mayıs 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında girişimsel radyoloji kliniğimize yönlendirilerek ultrasonografi eşliğinde perkütan böbrek biyopsisi yapılan hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 18 yaş üzeri, işlem öncesi ultrason görüntülemesi ve işlem sonrası patoloji bilgileri mevcut olan hastalar dahil edildi. 18 yaş altı çocuk hastalar ve transplante böbrek biyopsileri çalışma dışı tutuldu.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 107 hasta dâhil edildi. Hastaların 57'si erkek (%53,3), 50'si kadındı (%46,7). Hastaların yaş ortalaması 47,8±15,5 idi. Hastaların işlem öncesi ortalama Hb değeri 11,2 ±1,7 mg/dl iken işlem sonrası ortalama Hb değeri 11,1±1,7 mg/dl idi. Hastaların ortanca Hb düşüşü %4,2 idi. Yapılan istatistiksel analizde işlem öncesi ile işlem sonrası hemoglobin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,864). Hemoglobin değerlerindeki düşüş ile hasta yaşı (p=0,406), böbrek boyutu (p=0,814), parankim ekojenitesi (p=0,175) ve parankim kalınlığı (p=0,254) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Ultrasonografi eşliğinde yapılan böbrek biyopsileri, böbrek hastalıklarının tanısında güvenle kullanılabilir bir yöntemdir. Her ne kadar kanama riski taşısın da, işlem öncesi uygun değerlendirme ile bu risk en az seviyeye indirilebilir.

Anahtar Kelimeler: böbrek biyopsisi, ultrasonografi, kanama.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Percutaneous kidney biopsy is a safe method widely used in the diagnosis and management of renal diseases. The aim of our study is to evaluate the factors associated with the risk of bleeding associated with the procedure in imaging-guided percutaneous kidney biopsies.

METHODS: Patients who were referred to our interventional radiology clinic between May 2018 and December 2019 and who underwent ultrasound-guided percutaneous kidney biopsy were retrospectively scanned. Patients above 18 years old who had pre-procedure ultrasound imaging and post-procedure pathology information were included in the study. Pediatric patients under 18 years old and transplanted kidney biopsies were excluded.

RESULTS: A total of 107 patients were included in the study. 57 of the patients were male (53.3%) and 50 were female (46.7%). The mean age of the patients was 47.8 ± 15.5. The mean Hb value of the patients before the procedure was 11.2 ± 1.7 mg / dl, while the mean Hb value after the procedure was 11.1 ± 1.7 mg / dl. The median Hb drop in patients was 4.2%. In statistical analysis, there was no significant difference between hemoglobin values before and after the procedure (p = 0.864). No significant correlation was found between the decrease in hemoglobin values and patient age (p = 0.406), kidney size (p = 0.814), parenchymal echogenicity (p = 0,175) and parenchymal thickness (p = 0,254).

DISCUSSION AND CONCLUSION: Ultrasound-guided percutaneous kidney biopsy is a method that can be used safely in the diagnosis of kidney diseases. Although there is a risk of bleeding, this risk is minimal with appropriate evaluation before the procedure.

Keywords: renal biopsy, ultrasonography, bleeding, risk factors.

Giriş

Perkütan böbrek biyopsisi renal hastalıkların tanısında ve yönetiminde yaygın olarak kullanılan, diğer perkütan biyopsilerde de olduğu gibi güvenli bir yöntemdir (1). Böbrek biyopsileri ilk olarak 1923 yılında açık cerrahi yöntemle uygulanmaya başlanmıştır. Perkütan yöntem ise ilk olarak 1951 yılında Iversen ve Brun tarafından gerçekleştirilmiş, daha sonra 1953 yılında Kark ve Muehreck, biyopsi iğnesini yerleştirmeden önce böbreği lokalize etmek amacıyla pron pozisyonda eksploratif iğne kullanımını tanımlamışlardır. İşlemin ultrason görüntüleme rehberliğinde ve otomatik biyopsi iğneleriyle gerçekleştirilmeye başlanmasıyla elde edilen doku yeterliliği ve prosedürün güvenilirliği dramatik olarak artmış, hasta ölüm oranı %0,12'den %0,02'ye düşmüştür(2,3).

İşlemlerle ilişkili en sık karşılaşılan komplikasyon kanama olup, geçici hematüri ya da asemptomatik hematomdan yaşamı tehdit eden kanamalara kadar değişkenlik göstermektedir. Renal biyopsi sonrasında meydana gelebilecek kanama komplikasyonları açısından bilinen risk faktörleri yüksek kan basıncı, azalmış renal fonksiyon, obezite, anemi, düşük trombosit sayısı ve hemostaz bozukluklarıdır. İşlemin ultrason eşliğinde yapılmaya başlanması ve otomatik iğnelerin kullanıma girmesiyle birlikte ciddi kanama insidansı azalmıştır (4).

Bu çalışmadaki amacımız görüntüleme eşliğindeki perkütan böbrek biyopsilerinde işleme ait kanama riski ile ilişkili faktörleri değerlendirerek işlem öncesi hasta değerlendirmesi ve işlem sonrası hasta takibini optimize etmeye katkı sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Mayıs 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında girişimsel radyoloji kliniğimize yönlendirilerek ultrasonografi eşliğinde perkütan böbrek biyopsisi yapılmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya 18 yaş üzeri, işlem öncesi US bilgileri ve işlem sonrası patoloji bulguları mevcut olan hastalar dahil edildi. 18 yaş altı hastalar, renal kitle biyopsileri ve transplante böbrek biyopsileri çalışma dışı tutuldu. Çalışma için etik kurul izni alındı (71522473/050.01.04/201).

Çalışma grubu takip amaçlı gününbirlik nefroloji servisine yatırılıp işlem için girişimsel radyoloji ünitesinde yönlendirilen

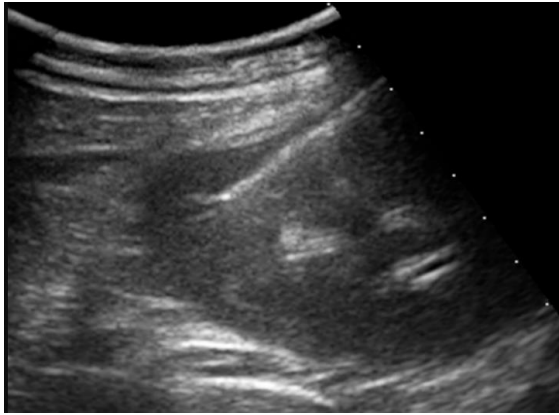
hastalardan oluşmaktaydı. Servise yatırılan hastalarda işlem öncesinde kan basıncı ölçümü yapıp laboratuvar parametreleri için kan örneği alınarak işlem açısından olası bir kontrendikasyon ekarte edilmiştir. Trombosit sayısı 50.000'in üzerinde ve INR'si 1,5'in altında olan hastalara işlem yapılmıştır. İşlem öncesi hastanın antiagregan ve antikoagülan ilaç kullanımını sorgulanmış ve eğer mevcut ise uygun şekilde kesilmesi veya değiştirilmesi sağlanmıştır.

Hastalar işlemle ilgili bilgilendirilmiş ve hastalardan onam formu alınmıştır. İşlem, hasta sağ lateral dekübit pozisyonda ve bel boşluğuna destekleyici yastık konularak ultrasonografi eşliğinde, uygun cilt dezenfeksiyonu (%10 povidon iyodin) sağlandıktan sonra, lokal anestezi (%1 prokain, Priloc, Vem İlaç, Türkiye) uygulanarak, hastaların tamamında 16 gauge otomatik biyopsi iğnesi (Geotek, Türkiye) kullanılarak yapılmış ve işlemlerin tamamı radyoloji doktorları tarafından gerçekleştirilmiştir. Biyopsiler teknik olarak engel bir durum yok ise sol böbrekten ve alt polden alınmıştır. Alınan doku örneği, işlemin hemen sonrasında, patolog tarafından glomerul sayısının yeterliliği açısından değerlendirilmiş, yeterli glomerul sayısına ulaşamayan biyopsilerde işlem yeterli glomerul sayısına ulaşmak için birkaç kez tekrarlanmıştır. İşlem sonrasında hastalara nefroloji servisinde 24 saatlik yatak istirahati önerilmiştir. İşlem sonrasında servis takibinde laboratuvar parametreleri olası komplikasyonların takibi amacıyla yeniden değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz için MedCalc (ver. 12, Ostend, Belçika) programı kullanıldı. İstatistiksel analiz olarak, tanımlayıcı bulgular kısmında kategorik değişkenler sayı, yüzde ve sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük, en büyük değer) ile sunuldu. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uygunluğuna göre nonparametrik testler (Mann-Whitney U) ve parametrik testler (student t testi) ile karşılaştırıldı. Korelasyon analizi Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

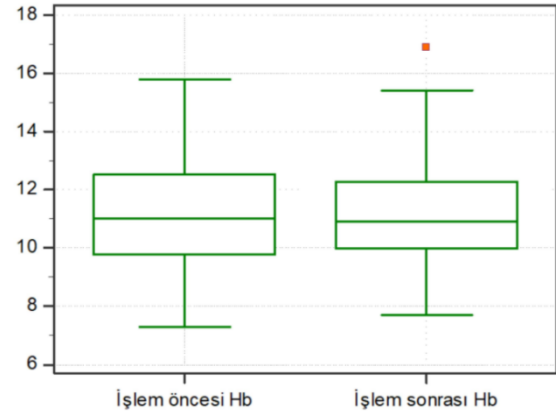
Bulgular

Çalışmaya toplam 107 hasta dâhil edildi. Hastaların 57'si erkek (%53,3), 50'si kadını (%46,7). Hastaların yaş ortalaması $47,8 \pm 15,5$ idi. Hastaların işlem öncesi ortalama Hb değeri $11,2 \pm 1,7$ mg/dl iken işlem sonrası ortalama Hb değeri $11,1 \pm 1,7$ mg/dl idi. Hastaların ortanca Hb düşüşü %4,2 idi. 100 hastada (%93,5) Hb düşüşü %10'dan az iken yalnızca 7 hastada (%6,5) %10'dan fazlaydı. Ancak bu hastaların hiçbirinin takibinde ek işlem gereksinimi veya transfüzyon ihtiyacı olmadı. Hastaların ortalama böbrek boyutu $112,5 \pm 18,1$ mm idi. Ortanca parankim ekojenitesi grade 1 olarak saptandı. Ortalama parankim kalınlığı $14 \pm 3,5$ mm idi. Patoloji sonucu 18 hastada (%16,8) tübülointerstisyel nefrit, 18 hastada (%16,8) kronik pyelonefrit, 16 hastada (%15) IgA nefropatisi, 15 hastada (%14) membranöz glomerülonefrit, 10 hastada (%9,3) diyabetik nefropati, 5 hastada fokal sklerozan glomerüloskleroz (%4,7), 2 hastada hipertansiyon nefroskleroz (%1,9), 1 hastada (%0,9) gebelik nefropatisi olarak geldi. 22 hastada (%20,6) ise anlamlı boyanma saptanmadı.



Resim 1: Ultrasonografi eşliğinde böbrek parankim biyopsisi.

Yapılan istatistiksel analizde işlem öncesi ile işlem sonrası Hb değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,864$) (Resim 2). Hb düşüşü ile hasta yaşı ($p=0,406$), böbrek boyutu ($p=0,814$), parankim ekojenitesi ($p=0,175$) ve parankim kalınlığı ($p=0,254$) arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.



Resim 2: İşlem öncesi ve sonrası Hb değerlerinin karşılaştırılması.

Tartışma

Çalışmamızın en önemli sonucu işlem öncesi ile sonrası Hb değerlerinde anlamlı düşüş olmamasıdır. Böbreklerin kardiyak outputun yaklaşık %20'sini alan yüksek miktarda kanlanan organlar olması ve retroperitoneal lokalizasyonu dolayısıyla etkin kompresyon yapılamaması nedeni ile böbrek biyopsilerindeki majör riskler kanamadır. Kanama komplikasyonları spontan olarak kendini sınırlayan hematüri ve asemptomatik perinefritik hematomdan, hemodinamik instabilite, böbrek kaybı ve ölümlü sonuçlanabilen hayatı tehdit edici kanamalara kadar değişkendir (2,5,6). İşlem öncesi ve sonrası protokollerin farklılığı, işlem sonrası gözlem süresinin değişkenliği ve işlemin acil veya elektif şartlarda yapılması kanama riskinin optimal değerlendirilme ve yönetiminde tartışılmalı sonuçlar doğurmaktadır (7). Ancak yüksek kan basıncı, bozulmuş renal fonksiyon, düşük trombosit sayısı veya trombosit fonksiyon bozukluğu, koagulopati, kadın cinsiyet, yüksek kalibrasyonlu biyopsi iğnesi kullanımı ve altta yatan bazı renal patolojiler (ince bazal membran hastalığı, vaskülit, hızlı ilerleyici glomerulonefrit ve akut interstisyel nefrit) kanama komplikasyonu için bilinen risk faktörleridir (2,8). Kanama riski transplante böbreklerde nativ böbreklere oranla daha düşük görülmektedir (7). CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) görüntüleme eşliğindeki perkütan girişimsel işlemlerdeki kanama riskini, her bir grup vasküler ve non-vasküler işlemleri kapsayacak şekilde 3 kategoriye ayırmaktadır: düşük riskli (kolay saptanabilen ve kontrol edilebilir kanamalar),

orta riskli ve yüksek riskli (saptanması veya kontrol edilmesi zor kanamalar). Görüntüleme eşliğinde perkütan böbrek biyopsileri bu rehberde yüksek riskli grupta değerlendirilmektedir. Kılavuz, yüksek kanama riski kategorisindeki işlemlerde işlem öncesi laboratuvar testleri olarak INR, trombosit sayısı ve hematokrit değerinin rutin olarak bakılmasını önermektedir. aPTT değerlendirilmesini ise yalnızca intravenöz (IV) anfraksiyone (klasik) heparin kullanan hastalarda tavsiye etmektedir. Bu risk kategorisindeki hastalarda kılavuza göre işlem öncesi INR'nin 1,5'in altında olması gerekli olup aPTT normalin 1,5 katı ve üzerinde ise heparinin kesilmesi, trombosit sayısı ise 50.000'in altında ise transfüzyon yapılması gerektiği belirtilmektedir. Hematokrit düşüklüğü durumunda transfüzyon için bir eşik değer bulunmamaktadır. Hastalarda asetilsalisilik asit ve klopidogrel işlemden 5 gün önce, fraksiyone (düşük molekül ağırlıklı) heparin ise işlemden 24 saat önce ya da 2 doza kadar kesilmelidir (9).

Nativ böbreklere uygulanan perkütan böbrek biyopsilerinin primer endikasyonları proteinüri, mikroskobik hematüri, sistemik hastalıklarının renal tutulumları ve açıklanamayan böbrek yetmezliklerinin

değerlendirilmesidir (2,10,11). PRB genellikle lokal anestezi altında 14-,16- ya da 18-gauge otomatik biyopsi iğneleri kullanılarak gerçekleştirilir. İşlem komplikasyonları majör(kan transfüzyonu, invazif radyolojik ya da cerrahi işlem gereksinimi, şiddetli hipotansiyon, akut renal obstrüksiyon, renal yetmezlik, septisemi veya ölüm) ve minör(şiddetli yan ağrısı, grosshematüri, perinefritik hematoma) şeklinde kategorize edilebilir. Avrupa ve Amerika serilerinde tanımlanan minör ve majör komplikasyon oranları sırasıyla %10-20 ve %1,2-6,6 olarak bulunmuş, İspanya'da yapılan bir çalışmadaki oranlar ise sırasıyla %19,1 ve %3,7 olup benzerlik göstermektedir (12,13).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Bunlardan ilki çalışmanın retrospektif ve tek merkezli olması, bir diğeri de hasta sayısının yetersizliği idi. Bu konuda gelecekte daha geniş kapsamlı, prospektif ve çok merkezli çalışmalar yapılabilir.

Sonuç olarak ultrasonografi eşliğinde yapılan böbrek biyopsileri, böbrek hastalıklarının tanısında güvenle kullanılacak bir yöntemdir. Her ne kadar kanama riski taşısa da, işlem öncesi uygun değerlendirme ile bu risk minimal seviyede tutulabilir.

Referanslar:

- 1.Ozturk R, Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. In: Atay T, ed. Ortopedi ve Spor Yaralanmaları Asistan Kitabı. Ankara; Derman Tıbbi Yayıncılık; 2015:635-704.
2. Bakdash K, Schramm KM, Annam A, Brown M, Kondo K, Lindquist JD. Complications of Percutaneous Renal Biopsy. Semin Interv Radiol. 2019;36(02):097-103.
3. Xu D-M, Chen M, Zhou F, Zhao M-H. Risk Factors for Severe Bleeding Complications in Percutaneous Renal Biopsy. Am J Med Sci. 2017;353(3):230-235.
4. Brachemi S, Bollée G. Renal biopsy practice: What is the gold standard? World J Nephrol. 2014;3(4):287-294.
5. Palsen R, Short SAP, Kibbelaar ZA, et al. Bleeding Complications After Percutaneous Native Kidney Biopsy: Results From the Boston Kidney Biopsy Cohort. Kidney Int Rep. 2020;5(4):511-518.
6. Tøndel C, Vikse BE, Bostad L, Svarstad E. Safety and Complications of Percutaneous Kidney Biopsies in 715 Children and 8573 Adults in Norway 1988–2010. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. 2012;7(10):1591-1597.
7. Trajceska L, Severova-Andreevska G, Dzekova-Vidimliski P, et al. Complications and Risks of Percutaneous Renal Biopsy. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(6):992-995.

8. Zhu MS, Chen JZ, Xu AP. Factors that can minimize bleeding complications after renal biopsy. Int Urol Nephrol. 2014;46(10):1969-1975.
9. Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, et al. Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Coagulation Status and Hemostasis Risk in Percutaneous Image-guided Interventions. J Vasc Interv Radiol. 2009;20(7):240-249.
10. Kawaguchi T, Nagasawa T, Tsuruya K, et al. A nationwide survey on clinical practice patterns and bleeding complications of percutaneous native kidney biopsy in Japan. Clin Exp Nephrol. 2020;24(5):389-401.
11. Al Turk AA, Estiverne C, Agrawal PR, Michaud JM. Trends and outcomes of the use of percutaneous native kidney biopsy in the United States: 5-year data analysis of the Nationwide Inpatient Sample. Clin Kidney J. 2018;11(3):330-336.
12. Manno C, Strippoli GFM, Arnesano L, et al. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. Kidney Int. 2004;66(4):1570-1577.
13. Pombas B, Rodríguez E, Sánchez J, et al. Risk Factors Associated with Major Complications after Ultrasound-Guided Percutaneous Renal Biopsy of Native Kidneys. Kidney Blood Press Res. 2020;45(1):122-130.

Oncologic Results of Supracricoid Laryngectomy: Results From Two Tertiary Centers

Larenks Kanseri tedavisinde SKL Cerrahisi ve Onkolojik Sonuçları: 3.Basamak İki Merkezden Sonuçlar

Necati Enver¹, Akın Şahin¹, Ali Yumusakhuyulu¹, Asli Sahin-Yilmaz², Cagatay OYSU²

¹Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

²Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.09.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 22.11.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.56873

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Larenks kanseri tüm baş boyun kanserleri arasında en sık görülen ikinci kanserdir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Suprakrikoid larenjektomi cerrahisi, larenks fonksiyonlarının mümkün olduğunca korunmasına imkân veren etkili bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızda kliniğimizde son 10 yıl içinde yapılan açık parsiyel larenks cerrahi vakalarının histopatolojik parametrelerini ve onkolojik sonuçlarını paylaşacağız.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2009 ve Temmuz 2019 arasında kliniğimizde histopatolojik olarak larenks yassı hücreli karsinom tanısı almış ve suprakrikoid larenjektomi cerrahisi uygulanmış 47 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, tümör spesmenlerinin histopatolojik özellikleri ve sağkalım analizleri değerlendirilmeye alındı.

BULGULAR: Hastaların 29'unda (%61.7) erken evre larenks kanseri saptanmış olup, 18'inde (%38.3) ileri evre larenks kanseri mevcuttur. Larenks kanser 29 olguda (%61.7) glottik yerleşimli olup lenf nodu tutulumu glottik yerleşimli olgularda anlamlı derecede daha az olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). 5-yıllık genel sağkalım %74.5 olarak saptanmışken, erken ve ileri evre olgularda 5-yıllık genel sağkalım %88.5 ve %69.2 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Larenks kanseri tedavisinde tedavi başarısının değerlendirilmesinde en önemli iki ölçüt sağ kalım süresi ve organ fonksiyonunun devamlılığıdır. Larenks kanserlerinin tedavisinde suprakrikoid larenjektomi önemli araçlardan biridir. Cerrahi teknik ve onkolojik kurallara bağlı kalındığında uygun hastalarda fonksiyonel bir larenksi koruyarak hastalarda kalıcı iyileşme sağlamak mümkündür.

Anahtar Kelimeler: Larenks Neoplasmları, Larenks Neoplazmları/Cerrahi, Sağ kalım analizi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Larynx cancer is the second most frequent head and neck cancer and important cause of morbidity and mortality. Supracricoid laryngectomy is one of the open partial laryngeal surgical techniques which is an important tool for treatment of laryngeal cancer. The purpose of this study was to evaluate the oncological outcomes of laryngeal carcinoma patients treated with supracricoid laryngectomy.

METHODS: A total of 47 cases were retrospectively analyzed from two tertiary head and neck clinics with laryngeal carcinoma that underwent supracricoid laryngectomy from 2009 to 2019. Sociodemographic characteristics, histopathologic characteristics of tumor specimens, and survival analysis were assessed.

RESULTS: Early stage laryngeal cancer was detected in 29 (61.7%) of the patients, and 20 (38.3%) of the patients had advanced laryngeal cancer. In 29 cases (61.7%) larynx cancer was located in glottis and lymph node involvement was found to be significantly less in cases with glottic location ($p < 0.001$). While 5-year overall survival was 74.5%, 5-year overall survival was 88.5% and 69.2% in early and advanced stage cases.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The two most important factors in the determination of successful treatment in treating laryngeal cancer are survival time and preserving laryngeal function. Supracricoid laryngectomy is one of the key tools used in treating laryngeal cancers. Through preserving a healthy larynx in appropriate patients, it is possible to provide permanent improvement while adhering to the surgical technique and oncological rules.

Keywords: Laryngeal Neoplasms, Laryngeal Neoplasms/surgery, Survival Analysis

Giriş:

Larenks kanseri tüm baş boyun kanserleri arasında oral kalite kanserlerinden sonra en sık görülen ikinci kanserdir. Dünyada her sene 200.000 yeni larenks kanseri vakası görülmekte ve insidansı 2,7/100.00'dir

(1).Erkeklerde 4,8 kat daha sık görülen bu hastalıkta en önemli risk faktörü tütün ve tütün ürünleri kullanımınıdır. Son yıllarda özellikle sigara tüketiminin azalmasıyla birlikte insidansı belirgin olarak azalmakla birlikte

mortalitesinin hala %63 olmasıyla dikkat çekmektedir.¹

Larenks kanseri yüksek oranda tedavi edilebilen bir kanser türüdür (2).Ama hastalığın yerleştiği bölge nedeniyle tedavide temel amaç sağ kalımı sağlamak kadar larenksin yapısal ve fonksiyonel olarak da korunmasıdır. Larenksin solunum, yutma ve konuşma işlevlerinin devam ettirilmesi hayat kalitesinin en önemli bileşenlerindedir, bu nedenle ileri evre kanser hastalarında bile organ koruyucu tedaviler öncelenmelidir.

Son yirmi yılda, larenks kanseri tedavisi yaklaşımı önemli ölçüde değişmiştir. Daha önceleri ilk tedavi modalitesi olarak hemen her hastada açık parsiyel larenks cerrahisi veya total larenjektomi uygulanırken, şu anda bu cerrahiler diğer tedavi modalitelerinden sonra hastalığın tekrarladığı durumlarda kurtarıcı(salvaj) tedavi olarak kullanılmaktadır (7).Bu değişim trendinin en önemli nedeni son yıllarda transoral endoskopik lazer cerrahisi (TLC), Radyoterapi (RT), Kemoterapideki (KT) gelişmelerdir. Sıklıkla bu tedavilerle elde edilen sonuçlar düşük morbiditeye ve yüksek fonksiyonel korumaya sahiptir. Ama bu tedavilerin başarısız olduğu hastalarda ve seçilmiş vakalarda SKL gibi açık parsiyel cerrahiler hala kullanılmaktadır.

Suprakrikoid larenjektomi (SKL) ilk olarak 1959' da Majer ve Rieder tarafından tanımlanmış ve 1974'te Piquet ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (3,4). Larenks karsinomu tanılı uygun vakalarda bu teknik artık çok sayıda cerrah tarafından kabul görmekte ve uygulanmaktadır. SKL, vokal kordlar, ventriküller, epiglotlar ve paraglottik ve preepiglotik boşluklar olmak üzere tüm tiroid kıkırdığının çıkarılmasını içermektedir. Bu cerrahi prosedürde krikoid kıkırdak, hyoid kemik ve en az bir fonksiyonel ve hareketli aritenoidkıkırdak korunmaktadır. SKLeksizyon sonrasında yapılan rekonstrüksiyon türüne göre sınıflandırılmaktadır; krikohiyoidoepiglottopeksi ve krikohiyoidopeksi (5,6).

SKL cerrahisi organ koruyucu bir tedavi seçeneği olarak hala klinik pratikte önemini korumaktadır. Onkolojik sonuçların paylaşımı bu cerrahi tekniğin değişen tedavi trendleri arasındaki yerini anlatmakta önem taşımaktadır. Bu çalışmada 3.basamaktedavi merkezi olan iki kulak burun boğaz kliniğinde yapılmış suprakrikoid larenks cerrahiler ve bu

hastaların onkolojik takiplerinin sonuçları paylaşılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Ocak 2009 ve Temmuz 2019 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ve Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesinde histopatolojik olarak larenks yassı hücrelikarsinom(LYHK) tanısı ile opere edilmiş vakalar geriye dönük olarak taranmıştır. LYHK tanısı nedeni ile parsiyel larenjektomi operasyonu yapılan 47 adet vaka çalışmaya dahil edilmiştir. Bu araştırma Marmara Üniversitesi Etik Kurul tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların medikal kayıtları incelenerek yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, operasyon bilgileri, preoperatif tedavi bilgileri, ek hastalık bilgileri, tümör evresi, tümör yerleşimi, tümör differansiyasyonu, cerrahi sınır pozitifliği,kıkırdak invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, lokorejyonel rekürrens gelişme durumu, postoperatif radyoterapi ve/veya kemoterapi gereksinimi ve ekstrasnodüler yayılım durumu (ENY) incelenerek dokümanite edilmiştir.

İstatiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum, çeyreksele (%25-75 değerleri) değerlerden veriye uygun olanı ile gösterilmiştir. Sağkalım analizlerinin sunumunda ortalama ve %95 güven aralığı verileri kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Tek değişkenli sağkalım analizlerinde karşılaştırmalar LogRank (Kaplan Meier) testi ile gerçekleştirilmiştir. Çok değişkenli sağkalım analizleri için Cox Regresyon Modellemesi kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık için p<0,05 kabul edilmiştir. Analizler IBM © SPSS programı 20 sürümü (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular:

Yapılan retrospektif değerlendirmede 43'ü erkek (%91,5) ve 4'ü kadın (%8,5) olmak üzere toplam 47 SKL yapılan olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 61,9 ±7,9'dur. Hastaların %21,3'ünde alkol,%95.7'sinde sigara kullanımı mevcuttur. Bu hastaların başvurusu sırasında 29'unun erken evrede (%61,7), 18'inin ise ileri evrede (%38,3) olduğu görülmüştür. Tümörün en sık lokalize olduğu alan glottik bölgedir. Ortalama takip süresi ise 51.7± 30,4 aydır. (Tablo1)

Tablo 1. Hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	43	91,5
	Kadın	4	8,5
Alkol kullanımı	Var	10	21.3
	Yok	37	78.7
Sigara kullanımı	Var	45	95.7
	Yok	2	4.3
Lokalizasyon	Supraglottis	18	38.3
	Glottis	29	61.7
Histopatolojik evre	İyi diferansiye	8	17
	Orta diferansiye	31	66
	Kötü diferansiye	8	17
Klinik evre	Erken evre	29	61.7
	İleri evre	18	38.3
	Yok	25	53.2
Boyun diseksiyonu	İpsilateral	11	23.4
	Bilateral	11	23.4

Hastaların tümör dokularındaki incelemede %2,1'inde ekstra nodalyayılım (ENY), %19,1'inde cerrahi sınır pozitif saptanmıştır. İncelemede tümörlerin %10,6'sında kıkırdak invazyonu, %27,7'sinde perinöral invazyon ve %6,4'ünde lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Hastaların %14,9'unda lokorejyonel rekürrens gelişmiştir. Takip süreci boyunca 10 hastada (%21,3) herhangi bir sebebe bağlı ölüm gerçekleşmiştir. (Tablo2)

Tablo 2. Hastaların klinik takip bulguları

		n	%
Adjuvan Radyoterapi	Var	11	23.4
	Yok	36	76.6
Adjuvan Kemoterapi	Var	4	8.5
	Yok	43	91.5
Cerrahi sınır	Pozitif	9	19.1
	Negatif	38	80.9
Kıkırdak invazyonu	Var	5	10.6
	Yok	42	89.4
Perinöral invazyon	Var	13	27.7
	Yok	34	72.3
Lenfovasküler invazyon	Var	3	6.4
	Yok	44	93.6
Lokorejyonel nüks	Var	7	14.9
	Yok	40	85.1
Sağkalım durumu	Ölüm	10	21.3
	Sağ	37	78.7

Supraglottik yerleşimli tümörler, glottik yerleşimli tümörlere göre daha ileri T evresinde oldukları görülmüş ve tümör yerleşimi ve T evre ilişkisi istatistiki olarak anlamlı saptanmıştır (p <0.001) (Tablo 3). Bununla birlikte klinik evre ile tümör differansiyasyonu, cerrahi sınır, kıkırdak invazyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyonu, lokorejyonel rekürrens arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Tablo 3. Tümör evresine göre lokalizasyon durumu

	Supraglottis	Glottis	Total	P değeri
T evre	1	1	23	0.000
	2	4	7	
	3	12	15	
	4	1	1	
Total	18	29	47	

Lenf nodu tutulumuyla klinik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, supraglottik yerleşimli tümörlerde glottik yerleşimli tümörlere göre lenf nodu tutulumu anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p <0.019) (Tablo 4). İleri evre tümörlerde de erken evre tümörlere göre lenf nodu tutulumu daha yüksek saptanmıştır (p=0.019). Histopatolojik olarak lenf nodu pozitif olan olgularda lokorejyonel nüks anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (p =0.02). Bununla birlikte lenf nodu tutulumu ile tümör differansiyasyonu, cerrahi sınır, kıkırdak invazyonu, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyonu arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

Kaplan Meier sağkalım analizleri neticesinde 3-yıllık ve 5-yıllık genel sağkalım %85,2 ve %74,5 olarak saptanmıştır. Cerrahi sınır pozitif olgularda 3-yıllık ve 5-yıllık genel sağkalım %87,5 ve %72,9 iken cerrahi sınır negatif olgularda 3-yıllık ve 5-yıllık genel sağkalım %84,5 ve %75,2 olarak saptanmıştır (Tablo 5). Erken evre olgularda 3-yıllık ve 5-yıllık genel sağkalım %88,5 ve %77,4 iken ileri evre olgularda 3-yıllık ve 5-yıllık genel sağkalım %79,1 ve %69,2 olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 4. Lenf nodu tutulumunun lokalizasyonlara göre dağılımı

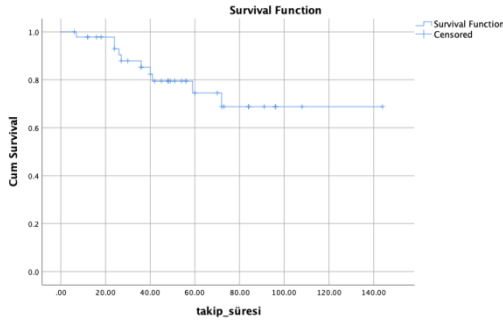
		Supraglottis	Glottis	Total	P değeri
Lenfnodu	negative	12	27	39	0.019
	positive	6	2	8	
Total		18	29	47	

Tablo 5. Cerrahi sınır ve genel sağkalım ilişkisi

Cerrahi sınır	3- yıllık	5- yıllık	Genel
negatif	%84.5	%75.2	78.9%
pozitif	%87.5	%72.9	77.8%

Tablo 6. Evre ve sağkalım ilişkisi

	3-yıllık	5-yıllık	Genel
Erken evre	%88.5	%77.4	79.3%
İleri evre	%79.1	%69.2	77.8%



Şekil 1. Genel sağkalım grafiği

Tartışma

Larenks kanseri tedavisinde tedavi başarısının değerlendirilmesinde en önemli iki ölçüt sağ kalım süresi ve organ fonksiyonunun devamlılığıdır. SKL tanımlandığı 1959 yılından beri bu iki tedavi hedefine ulaşmak için önemli araçlardan biri olmuşlardır (3). Çalışmamızda iki tersiyer klinikte tedavileri yapılmış larenks kanseri hastalarının onkolojik sonuçları literatürle karşılaştırılarak paylaşılmıştır.

Larenks tümör cerrahisinde son 20 yılda trans-oral cerrahi teknikler ve radyoterapi alanında teknolojik gelişmelerin etkisi ile özellikle erken evre hastalarda açık parsiyel larenks cerrahisi yapıma sıklığı azalmıştır (8). Buna rağmen erken evre tümörlerde tek modalite kullanımını sağlayabilmek, ileri evre tümörlerde de total larenjektomi gibi radikal cerrahilerden kaçınabilmek adına hala larenks kanseri pratiğinde önemini korumaktadır.

SKL glottik ve supraglottik larenks kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan tedavi seneklerinden biridir. Literatürde SKL'nin iyi fonksiyonel ve onkolojik sonuçlarını paylaşan pek çok çalışma mevcuttur (5,6,9-12). Uygun hasta seçimi iyi cerrahi sonuç için en önemli etkenlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu seçim sırasında hastanın fonksiyonel kapasitesi, lezyonun detaylı değerlendirilmesi yol göstericidir. İleri solunum disfonksiyonu, krikaritenoid eklem tutulumu, önde >10 mm, arkada is>5 mm infraglottik uzanım ve paraglottik ve preepiglottik alan invazyonu krikoid kartilaj ve ekstralarengeal invazyon önemli kontraendikasyonlardır.

Glottik tümörlerde bu sayılan kontraendikasyonlar nedeniyle erken evrelerde bile cerrahi kontraendikasyon oluşabilmektedir. Bizim serimizde de hastaların tanı aldıklarında %61,7'sinin glottik tümörler

olduğu izlenmektedir. Klinik evre açısından da bu tümörlerin çoğunluğunun ise erken evre tümörler olduğu görülmektedir. Buna neden olabilecek başka bir etkenin iseyutarken takılma hissi, yutma güçlüğü, kulak ağrısı gibi müphem şikayetlere neden olan supraglottik tümörlere kıyasla glottik tümörler erken evrelerde bile ses kısıklığı şikayetine neden olarak daha erken tanı konulma şansına sahiptirler (13).

Larenksin en küçük fonksiyonel birimi hareketli bir krikaritenoid eklemdir ve suprakrikoid larenjektomi tekniği bu birimin korunmasına dayanamaktadır. SKL bu fonksiyonel larenks dokusunu geride bırakabilme şansını verse de onkolojik başarı açısından tümörün sağlam sınırlarla eksizyonu önemlidir ve bunu sağlamak larenks gibi anatomisi girift ve boyut olarak küçük bir organda her zaman mümkün olmayabilir. Hastalarımızın yaklaşık %20'sinde cerrahi sınır pozitif izlenmiştir. Her ne kadar çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği ile sağ kalım ve lokorejyonel nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanamamış olsa da cerrahi sınır pozitifliği hastalık prognozunda ve takibinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Larenks kanserlerinde boyun metastazı bulunma oranları tümörün anatomik yerleşimine göre değişiklik göstermektedir. Embriyolojik ve klinik çalışmalar göstermektedir ki supraglottik tümörlerde klinik N0 hastalarda bile çift taraflı boyun metastazları saptanabilmekte ve bu metastazlar hastalık tekrarı ve tedavi başarısızlığının en önemli nedenlerinden biri haline gelmektedir. Bizim hasta grubumuzda da supraglottik bölge tümörlerinin %30'dan fazlasında pozitif lenf nodu operasyon sonrası patolojik değerlendirmede saptanmış ve bu durumun glottik bölge tümörlerine göre anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki bu hastalara da ameliyatta çıkarılan materyallerin histopatolojik incelemesi sonucunda cerrahi sınır pozitifliği, kartilaj tutulumu, boyunda metastatik lenf nodu tutulumu olması, ekstra-kapsüllertutulum ve perinöral invazyon gibi faktörler dikkate alınarak multidisipliner olarak radyoterapi kararı verilmiştir.

SKL sonrasında radyoterapi her ne kadar fonksiyonel sonuçları olumsuz etkileyeceği nedeniyle istenen bir durum olmasa da boyun hastalığı olan olgularda ve cerrahi sınır

pozitifliği olan seçilmiş olgularda cerrahi tedaviye ek olarak uygulanabilir (14). Bizim klinik serimizde ise 11 hasta postoperatifadjuvan radyoterapi tedavisi almıştır. Radyoterapinin primer tedavi olarak kullanıldığı olgularda rezidütümörvarlığında veya rekürrens halinde sekonder tedavi olarak da SKL uygulanmaktadır. Bizim serimizde bu özellikte hastalar hiç olmasa da bu hastaları içeren klinik sonuçları son yıllarda artmaktadır (15). Radyoterapi sonrası salvaj cerrahi olarak SKL yapılan olgularla primer SKL yapılan olgular karşılaştırıldığında lokal komplikasyon oranlarında artış izlenirken genel komplikasyon oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır (16, 17).

Literatürde sağkalım ve loko-rejyonel kontrol oranları farklı çalışmalarca paylaşılmıştır. Bu oranlar seriler arasında farklılık göstermektedir. Beş yıllık genel sağkalım oranı %67-%95 ve lokal kontrol oranları %88- %95 olarak bildirilmiştir (18,19). Ortalama 42 ay süreyle takip edilen bizim serimizde ise literatürle uyumlu olarak 5 yıllık genel sağkalım oranı %84,5 iken hastaliksız sağkalım oranı %75,2 bulunmuştur. Sonuçlardaki bu farklılıkların uygun hasta seçimi ve sunulan hasta gruplarının karşılaştırılabilir dağılımlarda olmama yatmaktadır. Bu nedenlerle de hastaların tedavi planlarında tüm bireysel faktörlerin multidisipliner bir ekiple beraber değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir.

Sonuç:

Larenks kanserlerinin tedavisinde SKL önemli araçlardan biridir. Cerrahi teknik ve onkolojik kurallara bağlı kalındığında uygun hastalarda fonksiyonel bir larenksi koruyarak hastalarda kalıcı iyileşme sağlamak mümkündür. Hastaların ve hastalıkların bireysel farklılıkları dikkate alınarak doğru tedavi planı multidisipliner olarak yapılmalıdır.

Kaynakça

1. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chin J Cancer Res.* 2020;32(1):18-25. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2020.01.03
2. Ferlito A, Silver CE, Howard DJ, Laccourreye O, Rinaldo A, Owen R. The role of partial laryngeal resection in current management of laryngeal cancer: A collective review. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(4):456-465. doi:10.1080/000164800750045938
3. Majer E, Rieder W. Technique of laryngectomy

4. Piquet J, Desautly A, Decroix G. Crico-hyoido-epiglottopexy: surgical technique and functional results. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1959;76:677-683.
5. Laccourreye H, Laccourreye O, Weinstein G, Menard M, Brasnu D. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: A partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope.* 1990;100(7):735-741. doi:10.1288/00005537-199007000-00009
6. Laccourreye H, Laccourreye O, Menard M, Weinstein G, Brasnu D. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy: A partial laryngeal procedure for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1990;99(6):421-426. doi:10.1177/000348949009900601
7. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: The declining use of open surgery. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2009;266(9):1333-1352. doi:10.1007/s00405-009-1028-2
8. Succo G, Crosetti E, Bertolin A, et al. Treatment for T3 to T4a laryngeal cancer by open partial horizontal laryngectomies: Prognostic impact of different pathologic tumor subcategories. *Head Neck.* 2018;40(9):1897-1908. doi:10.1002/hed.25176
9. Sewnaik A, Hakkesteeg MM, Meeuwis CA, De Gier HHW, Kerrebijn JDF. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for recurrent laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(6):419-424. doi:10.1177/000348940611500604
10. Pinar E, Imre A, Calli C, Oncel S, Katilmis H. Supracricoid partial laryngectomy: Analyses of oncologic and functional outcomes. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States).* 2012;147(6):1093-1098. doi:10.1177/0194599812457334
11. Wang PW, Abedini MR, Yang LX, et al. Gelsolin regulates cisplatin sensitivity in human head-and-neck cancer. *Int J Cancer.* 2014;135(12):2760-2769. doi:10.1002/ijc.28928
12. Wang Y, Li X, Pan Z. Analyses of functional and oncologic outcomes following supracricoid partial laryngectomy. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015;272(11):3463-3468. doi:10.1007/s00405-014-3363-1
13. Koroulakis A, Agarwal M. *Cancer, Laryngeal.* StatPearls Publishing; 2020. Accessed May 28, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30252332>
14. Laccourreye O, Hans S, Borzog-Grayeli A, Maulard-Durdux C, Brasnu D, Housset M. Complications of postoperative radiation therapy after partial laryngectomy in supraglottic cancer: A long-term evaluation. *Otolaryngol Neck Surg.* 2000;122(5):752-757. doi:10.1067/mhn.2000.98756
15. Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T, et al. Partial laryngectomy after irradiation failure. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2003;128(2):200-209. doi:10.1067/mhn.2003.63
16. Ganly I, Patel S, Matsuo J. Analysis of postoperative complications of open partial



- laryngectomy. *Head Neck*. 2009;31(338):45.
17. Naudo P, Laccourreye O, Weinstein G, Jouffre V, Laccourreye H, Brasnu D. Complications and functional outcome after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidoepiglottopexy. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1998;118(1):124-129. doi:10.1016/S0194-5998(98)70388-2
 18. Scola B, Fernández-Vega M, Martínez T, Fernández-Vega S, Ramirez C. Management of cancer of the supraglottis. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2001;124(2):195-198. doi:10.1067/mhn.2001.112202
 19. Bocca E. Sixteenth Daniel C. Baker, Jr, memorial lecture: Surgical management of supraglottic cancer and its lymph node metastases in a conservative perspective. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(4):261-267. doi:10.1177/000348949110000401

Multimodality Treatment For Peritoneal Mesothelioma: A Single Center Experience

Peritoneal Mezotelyomanın Multimodal Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi

Özgen Ahmet Yıldırım¹, Bulent Aksel², Umut Demirci³

¹Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Tıbbi Onkoloji, Diyarbakır

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Ankara

³Memorial Ankara Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 16.09.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.71931

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) peritoneal mezotelyoma (PM) için önerilen tedavi yaklaşımıdır. Burada PM için multimodal tedavi deneyimimizi sunuyoruz.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2009 ve Aralık 2017 tarihleri arasında otuz sekiz hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların kliniko-patolojik özellikleri, tedavi sonuçları, tıbbi kayıtları ve intraoperatif peritoneal kanser indeksi (PCI) skorları geriye dönük olarak analiz edildi.

BULGULAR: Ortanca yaşı 61 (21-80) olan toplam 38 hasta (n = 22 kadın) değerlendirildi. 23 hastaya (% 60.5) SRC uygulandı ve 18 hastaya (% 47.3) SRC + HIPEC uygulandı. Postoperatif erken mortal vakalar (6 hasta) hariç tutulduktan sonra, adjuvan tedavi ile tedavi edilen hastalarda daha uzun OS elde edildi (p = 0.03). Morbid seyri olan hastalarda PCI değeri daha yüksekti. Obezite, diyabetes mellitus (DM) ve CA125 seviyeleri 1000 U / ml'nin üzerinde olan hastalarda morbidite daha yüksekti.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Adjuvan kemoterapinin SRC + HIPEC uygulanan PM hastalarında OS'yi iyileştirebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte, DM, yüksek PCI değeri ve ameliyat öncesi CA125 düzeyleri 1000 IU / ml'nin üzerinde olan PM hastalarında çoklu tedavi dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: peritoneal mezotelyoma, sitoredüktif cerrahi, hipertermik intraperitoneal kemoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is the recommended treatment approach for peritoneal mesothelioma (PM). Here we present our multimodal treatment experience for PM.

METHODS: Thirty-eight patients were included in the study between January 2009 and December 2017. Clinico-pathological features and treatment results, medical records and intraoperative peritoneal cancer index (PCI) scores of the patients were analyzed retrospectively.

RESULTS: A total of 38 patients (n = 22 women) with a median age of 61 (21-80) were evaluated. SRC was applied to 23 patients (60.5%) and SRC + HIPEC was applied to 18 patients (47.3%). After excluding postoperative early mortal cases (6 patients), longer OS was achieved in patients treated with adjuvant therapy (p = 0.03). PCI value was higher in patients with morbid course. Morbidity was higher in patients with obesity, diabetes mellitus (DM) and CA125 levels above 1000 U / ml.

DISCUSSION AND CONCLUSION: It has shown that adjuvant chemotherapy can improve OS in PM patients receiving SRC + HIPEC. However, multimodal treatments should be carefully evaluated in patients with DM, high PCI, and preoperative CA125 levels above 1000 IU / ml.

Keywords: peritoneal mesothelioma, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Giriş ve Amaç

Malignperitonealmezotelyoma (MPM), asbest ile güçlü bir ilişkisi olan agresif ve tedaviye dirençli bir periton neoplazmidir. Hastalık insidansı yılda milyonda birdir. Uzun süreli

asbest maruziyeti, 30 yıl içinde hastalığın gelişmesine neden olur. Son yıllarda MPM insidansını arttırmaktadır. Hastalık 25-71 yaşlarında ortaya çıkabilir (1,2)

Tümörün ve assitinperitoneal birikimi, hastalığın ana sunumu olan karın ağrısı ve distansiyona neden olur. İlk semptomlardan tanıya kadar geçen ortalama süre 122 gündür. Ortanca genel sağkalım 12 aydır ve çoğunlukla bağırsak tıkanıklığı ve malnütriyon ile ölüm gerçekleşir (3).

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEC) ile birlikte sitoreduktif cerrahi (SRC) uygulanmasının iyi seçilmiş vakalarda hastalığın seyri önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (3).

Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) evreleme kılavuzunun 8. baskısı, plevral mezotelyoma için bir evreleme sistemine sahiptir, ancak MPM için bir evreleme sistemine sahip değildir. Bu sorunu çözmek için, Yan ve arkadaşları tarafından yeni bir TNM evreleme sistemi önerilmiştir. Bu sistemde T, intraoperatif olarak ölçülen peritoneal kanser indeksi (PCI) ile hastalık yükü dört alt gruba ayrılmıştır: T1 (PCI 1–10), T2 (PCI 11–20), T3 (PCI 21–30), ve T4 (PCI 31–39). Cerrahi örneklerin histopatolojisine göre pozitif lenf düğümlerinin varlığı (N1) veya yokluğu (N0) değerlendirilmiştir. Preoperatif görüntüleme tesbit edilen herhangi bir ekstra abdominal metastaz M1 olarak adlandırılmıştır. Evre I hastalığı T1N0M0, evre II T2-3N0M0 ve evre III, T4N0M0 ve N1 veya M1 hastalığını içermiştir. Bu evreleme sistemi kullanıldığında, evre I, II ve III hastalık için 5 yıllık sağkalım sırası ile % 87, % 53, ve % 29 olarak tesbit edilmiştir (4,5). Burada, tedavinin modalitesinin belirlenmesinde hasta seçimi için bir bakış açısı sağlamak amacıyla MPM'de SRC + HIPEC, adjuvan kemoterapi ve palyatif kemoterapinin aktivitesini ve olumsuz özelliklerini göstermeyi amaçladık, ayrıca son literatürü gözden geçirdik.

Yöntem ve Gereçler

Ocak 2009 - Aralık 2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesindeki tek merkez tecrübemizi sunduk. Otuz sekiz hasta çalışmaya alındı. Hastaların klinik-patolojik özellikleri ve tedavi sonuçları geriye dönük olarak hastaların tıbbi kayıtları ile analiz edildi. Peritoneal yüzeyin 13 bölgesindeki tümör yükü bazında 0-39 PCI skorları hesaplandı ve hastalar sırasıyla 1-10,

11-20 ve > 20 skorlarıyla üç kategoriye ayrıldı. SRC prosedürü cerrahın çıplak gözle görülebilir tüm tümörleri rezeke etmesi esasına dayanır. HIPEC uygulamasında; Mitomisin C gibi sitotoksik ajanların yüksek ısıda invitro ve invivo olarak sitotoksik etkinliklerinin arttığı tesbit edilmiş ve ısıtılmış kemoterapotik ajanın uygulanması intraperitoneal kemoterapinin temel yaklaşımı haline gelmiştir. Isıtma prosedürü ekstrakorporeal olarak konveksiyon tipi ısıtıcı cihazda serum fizyolojik içerisindeki sitotoksik ajanın ısıtılıp abdominal kaviteye verilmesini kapsar. Prosedür süresince sitotoksik solüsyon tekrar ekstrakorporeal dolaşıma alınıp ısıtılarak 40-43 derece aralığındaki ısı korunur (6).

Retrospektif çalışmalar ile ilgili etik kurul onayı kapsamında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences software program version 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile yapıldı. Hasta gruplarının özellikleri arasındaki fark Mann-Whitney U test veya Chi-Square testi ile değerlendirildi.

Sonuçlar

Ortanca yaşı 61 (21-80) olan toplam 38 hasta (n = 22 kadın) değerlendirildi. Tüm hastalar epitheloid tipte peritoneal mezotelyoma idi. 23 hastaya (% 60.5) SRC uygulandı ve 18 hastaya (% 47.3) SRC + HIPEC uygulandı. HIPEC, açık teknik ile, 60 dakika içinde 42 ° C bir karın içi sıcaklığı ile gerçekleştirildi. Mitomisinli (12 mg / m² / 1) sisplatin (80 mg / m² / 1) intraperitoneal olarak yapıldı. Postoperatif 2 ayda 6 hasta (% 15.8) öldü, üç hastada ölüm neden sepsis idi. Ölen hastaların tamamının preoperatif CA125 seviyeleri 1000 U / ml'nin üzerindeydi ve beşinde diyabetes mellitus (DM) vardı. Yedi hastaya (% 18.4) adjuvan kemoterapi ve iki hastaya neoadjuvan kemoterapi verildi (tablo 1). Radyolojik ve intraoperatif peritoneal kanser indeksi (PCI) skorlaması, tüm hastalarda tanımlandı, ortalama PCI 14 idi. 1000'den yüksek ca125 seviyeleri olan 6 hastanın tümünde PCI verileri 20'nin üzerindeydi. Opere edilen hastaların medyan PSK ve GSK ortanca değerleri sırasıyla 7 ay (0.4-13.5 ay) ve

18 ay (0-57.4 ay) idi. Opere olmayan hastaların PSK değeri 5 ay (0.5-11), GSK değeri 11 ay (2-24) olarak sonuçlanmıştır. Opere olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında GSK farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.04$). HIPEC uygulanan hastalar ile opere olmayan hastalar karşılaştırıldığında yine GSK açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir ($p=0.03$) Postoperatif erken mortal vakalar (6 hasta) hariç tutulduktan sonra adjuvan tedavi ile tedavi edilen hastalarda daha uzun OS elde edildi. Ortalama OS adjuvan tedavi grubunda 75 ay (31.8-118.2 ay) ve adjuvan olmayan tedavi grubunda 18 ay (2.7-34 ay) idi ($p = 0.03$). Toplamda 7 hastaya adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Hasta sayısının adjuvan tedavi grubunda düşük olması ve OS neticesinin 6 hastada gerçekleşmesi nedeni ile istatistiksel olarak ortanca hesabı yapılması mümkün olmamıştır (tablo 1).

Birinci basamak sistemik kemoterapiler sisplatin ile pemetrekset ($n = 18, \% 47.4$), karboplatin ile pemetrekset ($n = 5, \% 13.2$), sisplatin ile gemsitabin ($n = 2, \% 5.2$) ve tek ajangemsitabin ($n = 1, \% 2.6$) idi. İkinci basamak kemoterapiler gemsitabin ($n = 3$), pemetrekset ($n = 1$) ve sisplatin ile pemetrekset ($n = 1$) idi. İkinci basamak kemoterapi alan hastalar, ikinci basamak kemoterapi almayan hastalardan sayısal olarak daha uzun ortalama OS elde etmişlerdir (32.6 aylara karşı 16.9 ay, $p = 0.123$).

Tartışma

Peritonealkarsinomatoza yaklaşımlar jinekolojik ve gastrointestinal malignitelerde daha detaylı çalışılmıştır. SRC ve HIPEC verileri peritonealmезotelyomada diğer histolojilere göre sınırlıdır. Bu çalışmada klinik deneyimlerimizi sunmayı ve hasta seçimi için bir perspektif sağlamayı amaçladık.

MPM'da sistemik kemoterapi, hastalığın doğal seyrini kontrol etmek için zayıftır. Mevcut bilgilere göre, sistemik kemoterapinin birincil yaklaşım olarak tek bir yöntem olarak kullanılması, palyatif yaklaşım dışında tarihsel bir değere sahiptir. (7,8) SRC ve HIPEC, seçilmiş hastalarda son yıllarda öne çıkan tedavi yaklaşımıdır (9,10). SRC ve HIPEC'in eklenmesi genel sağkalımda (OS) ve progresyonsuz sağkalımda (PFS) önemli bir artış sağlamıştır (11,12). HIPEC'de, SRC

prosedürü ile makroskopik tümör volümü uzaklaştırıldıktan sonra mikroskopik hastalığın eradikasyonunu amaçlayan birçok kemoterapötik ajan kullanılmıştır. Hangi terapötik ajanın kullanılacağı hala tartışma konusudur. Sisplatin, sisplatin ile doksorubisin, tek başına mitomisin-C veya doksorubisin ile kombinasyonu; yayınlanmış serilerde aktif ajanlar olarak gösterilmiştir (8). Ek olarak oksaliplatin bu prosedürde ümit vaat eden aktivite gerçekleştirmiştir (13).

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

Hasta (n=38)	
Cinsiyet (kadın: n(%))	22 (57%)
Yaş ortanca (min-max)	61 (21-80)
Ca 125 ortalama (+-sd)	675 (+- 693)
Diyabet : n (%)	9 (23%)
Performans status (ortanca)	
SRC	1
SRC+HIPEC	1
Adjuvan alan grup	1
Adjuvan almayan grup	1
Opere olmayan	2
PCI : ortalama (+-sd)	14 (+-9)
Erken postop exitus n(%)	6 (16%)
PSK (ay) (min-max)	
(ortanca)	7 (0.4-13.5)
SRC	5 (0.5-11)
Opere olmayan	0.07
p değeri	
GSK (ay)	
SRC (ortanca)	18 (0-57.4)
SRC+HIPEC (ortanca)	21 (0-57.4)
Opere olmayan (ortanca)	11 (2-24)
p değeri: ***	0.04 ve 0.03***
Adjuvan alan grup (ortalama)	75 (31.8-118.2)
Adjuvan almayan grup (ortalama)*	18 (2.7-34)
p değeri:	0.03
SRC: n (%)	23 (60.5%)
HIPEC: n (%)	18 (47.3%)

Sd: standart deviasyon, SRC: sitoredüktif cerrahi, HIPEC: hipertermik intraperitoneal kemoterapi, PSK: progresyonsuz sağ kalım, GSK: genel sağ kalım, PCI peritoneal kanser indeksi *: postop erken mortal hastalar dahil edilmemiştir. Performans status değerlendirmesinde ECOG skorlaması kullanılmıştır. ***: sırası ile SRC – opere olmayan , SRC+HIPEC – opere olmayan karşılaştırmaları.

Mümkün olan en iyi deneyimi elde etmek için hasta seçimi anahtar faktördür, tedavi yönteminin etkinliği ile birlikte ciddi komplikasyon risklerimeydana gelmektedir. Peritoneal kanser indeksi, periton yayılımı olan malignitelerde cerrahi müdahaleler için iyi tanımlanmış tedaviye bağlı bir prognostik belirteçdir (9). 1000'den fazla Ca125 seviyesi ve yüksek PCI, erken postoperatif mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanı; bu nadir histolojide istatistiksel değerlendirmeler yapmak için yeterli sayıda hastamızın olmaması idi. Bununla birlikte, 1000 U / ml'den fazla CA125 seviyesine sahip 6 hastada > 20 PCI değeri vardı, sepsis ve erken mortalite gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıktı. Tümör yükü ve peritoneal kanser indeksi gibi birincil cerrahi faktörlerin yanı sıra; yaş, diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi sistemik komorbiditeler de tedavi sonucunu güçlü bir şekilde etkileyen özelliklerdir. Ameliyat sonrası erken dönemde ölen 6 hastanın 5'i diyabetikti.

Çalışmamız tek merkezli ve sınırlı hasta sayılı olsa da izole periton mezotelyoması ender bir antitedir. Hastaların başvurudaki performans statüleri genellikle kötüdür ve çoklu tedavileri tolere etmeleri çoğunlukla mümkün olmamaktadır. Bu bağlamda yaptığımız değerlendirme önemlidir. Adjuvan kemoterapinin SRC + HIPEC uygulanan PM hastalarında OS'yi iyileştirebileceği konusunda istatistiksel açıdan anlamlı veri elde edilmiştir. Bununla birlikte, DM, yüksek PCI değeri ve ameliyat öncesi CA125 düzeylerinin 1000 IU / ml'nin üzerinde olması PM hastalarında tedavinin dikkatle değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. H. Sharma, I. Bell, J. Schofield, G. Bird. Primary peritoneal mesothelioma: Case series and literature review. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology, 2011-01-01, Volume 35, Issue 1, Pages 55-59
2. Michele Carbone, Bevan H. Ly, Ronald F. Dodson, Ian Pagano, Paul T. Morris, Umran A. Dogan, Adi F. Gazdar, Harvey I. Pass, Haining Yang. Malignant Mesothelioma: Facts, Myths and

Hypotheses J Cell Physiol. 2012 Jan; 227(1): 44–58

3. De Panghermanzini. Malignant peritoneal mesothelioma. Tumori. 2005 Jan-Feb;91(1):1-5
4. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer International Publishing; 2018.
5. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multi-institutional database*. Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH, Peritoneal Surface Oncology Group. Cancer. 2011 May 1; 117(9):1855–63.
6. Engelhardt R. Hyperthermia and drugs. Recent Results. Cancer Res 1987;104:136–203.
7. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Intengen ME. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol. 1999 Jan;70(1):6-12
8. Antman K¹, Shemin R, Ryan L, Klegar K, Osteen R, Herman T, Lederman G, Corson J. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades, 1965-1985. J Clin Oncol. 1988 Jan;6(1):147-53
9. Tan GH¹, Cheung M, Chanyaputhipong J, Soo KC, Teo MC. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal mesothelioma. Ann Acad Med Singapore. 2013 Jun;42(6):291-6
10. Goslin B, Sevak S, Siripong A et al. Outcomes of cytoreduction with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: our experience at a midwest community hospital. Am J Surg 203:383 - 386 2012
11. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. Ann Oncol 2007;18:827–34



12. Sugarbaker PH, Yan TD, Stuart OA, Yoo D. Comprehensive management of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:686–91.
13. Hubert J, Thiboutot E, Dubé P, Cloutier AS, Drolet P. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

with oxaliplatin for peritoneal mesothelioma: preliminary results and survive alanalysis. *SiderisL.SurgOncol.* 2015 Mar;24(1):41-6. doi: 10.1016/j.suronc.2014.12.002. Epub 2015 Jan 8

Functional outcome of vesicourethral anastomosis with bidirectional polyglecaprone vs. barbed polyglycaprone suture in robot-assisted radical prostatectomy

Robotik radikal prostatektomide vezikoüretal anastomozda kullanılan iki yönlü dikenli suture ve monofilaman poliglekapron suture kullanımının fonksiyonel sonuçlara katkısı

Mehmet Yıldızhan, Erem Asil

Ankara Şehir Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 16.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 21.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.72602

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamız, prostat kanseri nedeniyle, robot yardımlı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) ameliyatı uygulanan hastaları, vezikoüretal anastomozda (VUA), çift yönlü dikenli suture ile monofilament poliglekapron suturen sistografideki anastomoz ve ameliyat süresi, anastomoz kaçağı, üriner inkontinans, hastanede yatış ve kateterizasyon süreleri açısından değerlendirmeyi amaçlamıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 2017-2020 yılları arasında RYLRP ameliyatı yapılan 118 hastanın (40 çift yönlü dikenli suture, 78 monofilament poliglekapron suture) verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik bilgileri, kateterizasyon süreleri, sistografi çekilme zamanları ve üriner inkontinans durumları hastane veritabanı kullanılarak elde edildi. Tüm cerrahi işlemler Da-Vinci Xi robotik cerrahi sistemleri (Intuitive surgical, Sunnyvale, CA) kullanılarak tek cerrah tarafından gerçekleştirildi. Hastalar kullanılan suture tipine göre iki gruba ayrıldı.

BULGULAR: Grup 1 deki 48 hastada (% 40,6) dikenli suture ve Grup 2 deki 70 hastada (%59,4) ise monofilament poliglekapron suture kullanılmıştır. Gruplardaki ortalama yaş dağılımı, Psa seviyesi, ameliyat öncesi Uluslararası erektil fonksiyon indexi (international index of erectile function-IIIEF) skorları, ortalama tahmini kan kaybı miktarı benzerdi. Grup 1 ve Grup 2 de ortalama anastomoz süresi 13(8-25) ve 21(12-31) (p<0.001), ortalama konsol süreleri sırasıyla 21(12-31), 110(73-205) (p<0.001) olarak gözlemlendi. Grup 1 ve Grup 2 deki hastalarda; ortalama sondalı olma süresi sırasıyla 7(7-14) güne 8(7-30) gün (p<0.001), ortalama hastanede kalma süresi benzerdi (p=0,249), ameliyat sonrası 7. günde çekilen sistogramdaki kaçak oranları sırasıyla 3 (%6.3)'a 15(%21.4) olarak gözlemlendi. Grup 1 ve Grup 2 deki hastalarda kontinans oranları sırasıyla; 1.ayda %77.1 (n=37), %75.7 (n=53); 3.ayda % 87.5 (n=42), %82.9 (n=58). Geç dönem postoperatif kontinans oranları dikenli suture lehine anlamlı olacak şekilde yüksek iken (p=0,047), erken dönem kontinans oranları benzer bulunmuştur (p<0.001). Gruplarda bulunan hiçbir hastada mesane boynu kontraktürü izlenmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Robotik cerrahi erken kontinans sağlanmasını hızlandırır da, en uygun suture tipinin seçilmesi, kontinansın erken edinilmesi için halen klinik açıdan önemlidir. Mevcut çalışma, dikenli suturen monofilament suture kıyasla daha kısa anastomoz süreleri ve erken sonda çıkartılmasını sağladığını kanıtlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: anastomoz, robotik cerrahi, prostat kanseri, suture tipleri

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to evaluate anastomosis time, anastomosis leakage status, length of catheterization, urinary continence recovery following robot-assisted radical prostatectomy (RARP) using monofilament polyglecaprone suture vs. barbed suture during vesicourethral anastomosis.

METHODS: The data of 118 patients (40 bidirectional barbed sutures, 78 monofilament polyglycapron sutures) who underwent RARP between 2017-2020 were analyzed retrospectively. Demographic information, length of catheterization, cystography times and urinary incontinence status of the patients were obtained using the hospital database. All of the surgical procedures were performed by a single surgeon using Da-Vinci Xi robotic surgical systems (Intuitive surgery, Sunnyvale, CA). The patients were divided into two groups according to the type of sutures used.

RESULTS: Median age, Psa level, preoperative International index of erectile function (IIEF) scores, prostate biopsy gleason scores, length of hospital stay and median blood loss were similar in the groups. Median

anastomosis time 13 (8-25) and 21 (12-31) ($p < 0.001$), median console times 21 (12-31), 110 (73-205) ($p < 0.001$) were observed in group 1 and group 2, respectively. In Group 1 and 2; median catheterization time was 7 (7-14) days to 8 (7-30) days ($p < 0.001$), and median hospitalization was similar ($p = 0.259$). Leakage rates on the 7th postoperative day were observed as 15 (21.4%) to 3 (6.3%), respectively. The continence rates of the patients in Group 1 and Group 2; 77.1% ($n = 37$), 75.7% ($n = 53$) at 1st month; In the 3rd month, 87.5% ($n = 42$), 82.9% ($n = 58$), respectively. While late postoperative continence rates were significantly higher in favor of barbed suture ($p = 0.047$), early continence rates were similar ($p < 0.001$). None of the patients showed bladder neck contracture in two groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The current study proves that the barbed suture provides shorter anastomosis times and early catheter removal compared to the monofilament suture.

Keywords: anastomosis, robotic surgery, prostate cancer, suture type

Giriş

Prostat kanseri, dünya çapında, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser olmakla birlikte ölüme neden olan kanserler arasında altıncı sırada bulunmaktadır (1,2). Günümüzde, lokal veya lokal ileri hastalık aşamalarında cerrahi (açık/laparoskopik/robotik radikal prostatektomi), radyoterapi veya ablasyon tedavileri hastalığı başarılı bir şekilde tedavi edebilmektedir. Cerrahiye uygun hastalarda en sık kullanılan yöntem radikal prostatektomidir. Tekniğin Walsh ve arkadaşları tarafından ilk kez tanımlanmasından sonra, yaşam beklentisi 10 yıldan fazla olan lokalize prostat kanserli hastalarda, radikal retropubik prostatektominin (RRP) etkinliği yıllar öncesinde kanıtlanmıştır (3,4).

Günümüzde robot yardımcı laparoskopik radikal prostatektomi (RYLRP) ürolojik alanda en fazla uygulanan robotik cerrahi uygulamadır. Dünyada, lokalize prostat kanserinin tedavisinde ilk cerrahi seçenek olarak uygulanmakta ve cerrahinin sonuçlarını iyileştirdiği kabul edilmektedir (5-9). Veziköüretal anastomoz(VÜA) bu cerrahinin en kritik ve zaman alıcı adımıdır. İleri laparoskopi deneyimi gerektirir (10,11). İlk başlarda, VÜA için daha çok vicryl sütürler kullanılıyorken laparoskopik ve robotik cerrahi uygulamaların artmasıyla kayma özelliği olan veya düğüm gerektirmeyen dikenli sütürleri kullanımına doğru bir eğilim ortaya çıkmış ve teknik olarak avantajlı olduğu çalışmalarla ortaya konulmuştur (12). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise dikenli sütürün güvenilirlik ve postoperatif idrar kaçırma açısından geleneksel sütürlerle karşılaştırılabilir olduğu gösterilse de geleneksel monofilaman sütürlere kıyasla uzun süreli anastomoz iyileşmesi hakkında bir veri azlığı bulunmaktadır (13-16).

Bu çalışmada, çift yönlü dikenli sütür ve poliglekapron sütür ile VÜA uygulanan hastalarımızı anastomoz, ameliyat ve ameliyat sonrası sondalı kalma süreleri, sistografide anastomoz kaçağı ve ameliyat sonrası idrar kaçırma durumları açısından değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra (Ankara Şehir Hastanesi 1 no'lu Etik kurulu, onay no: E1-20-967) 2017-2020 yılları arasında RYLRP ameliyatı yapılan 118 hastanın (48 çift yönlü dikenli sütür, 70 poliglekapron sütür) verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hastaların demografik bilgileri, kateterizasyon süreleri, sistografi çekilme zamanları ve idrar kaçırma durumları hastane veri tabanı kullanılarak elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastanın geçirilmiş endoskopik/açık prostat cerrahisi veya pelvik radyasyon hikayesi yoktu. Hastaların idrar kaçırma durumlarına dair bilgiler ameliyat sonrası gerçekleştirilen poliklinik kontrollerindeki değerlendirmelerinden sağlandı. Çalışma 2013 yılında revize edilen Helsinki Deklarasyonuna hükümlerine uyularak gerçekleştirildi. Bütün hastalardan ameliyat öncesi yazılı onam alındı.

Tüm cerrahi işlemler Da-Vinci Xi robotik cerrahi sistemleri (Intuitive surgical, Sunnyvale, CA) kullanılarak tek cerrah (E.A.) tarafından gerçekleştirildi. Hastalar kullanılan sütür tipine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 de bulunan hastalarda 3-0 dikenli sütür (V-Loc®180, Covidien Healthcare, MA, USA) kullanıldı. Grup 2 de bulunan hastalarda ise 2 adet 3-0 monofilaman poliglekapron (Monocryl®, Ethicon, NJ, USA) sütürden 15 cm uzunlukta alınıp distal uçlardan düğüm atılarak iki yönlü hale getirildi. Gruplarda VÜA, daha önce Van Velthoven tarafından tanımlanan teknikle gerçekleştirildi (13). Her bir grupta anastomoz tamamlandıktan sonra

mesaneyeye 18 F foley kateter yerleştirilerek 150 mililitre serum fizyolojik ile doldurularak sızdırmazlık kontrolü yapıldı. Her hastaya ameliyat sonrası 20 f silikon drenaj kateteri yerleştirildi.

İlk değerlendirilen parametre anastomoz süreleriydi. Anastomoz süreleri ölçümünde her grupta, ilk sütür atılıp son düğüm tamamlanincaya kadar olan süre esas alındı. Lenf nodu disseksiyonu yapılan hastalarda bu süreler toplam ameliyat sürelerinden çıkartıldı. Sonrasında gruplar sistografideki kaçak durumlarına, kateterli kalma sürelerine, kateter alındıktan sonraki 1. ay, 3. ay ve 6.aydaki kontinans durumlarına göre değerlendirildi. Sistografi bütün hastalara postoperatif 7. günde rutin olarak uygulandı. Sistografide kontrast madde kaçağı olmayan hastaların sondaları aynı gün alınırken, sistografide kaçağı olan hastalara 14. ve/veya 21. günlerde çekilen sistogramdaki kaçak durumlarına göre karar verilerek sondaları çıkartıldı. İdrar kaçırma durumları günlük ped kullanımları esas alınarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için windows için SPSS 22.0 (Chicago, IL, ABD) sürümü kullanıldı. Grupların tanımlayıcı istatistikleri hesaplandı. Sonuçlar ortanca(minimum-maximum) olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Buna ek olarak, Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare ve Fisher Exact testleri kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Anastomozda kullanılan sütür tipine göre kategorize edilen hastaların temel klinik, patolojik ve preoperatif özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Gruplardaki ortanca yaş dağılımı, Psa seviyesi, ameliyat öncesi uluslararası erektil fonksiyon indexi-5 (IIEF-5) skorları, ortanca tahmini kan kaybı miktarları benzerdi (Tablo 1).

Tablo 1 : Hastaların preoperatif parametreleri (Veriler ortanca(min-max) olarak sunuldu)

Parametre	Grup 1	Grup2	p değeri
Yaş (yıl)	64(45-75)	65(46-77)	0,541
Preoperatif IIEF	16(5-25)	17(5-25)	0,733
Preoperatif PSA (ng/ml)	6,55(1-23)	6,58(1-86)	0,687
Prostat biyopsi gleason skoru (n)			0,570
≤6	25	32	
3+4	13	20	
4+3	7	16	
≥8	3	2	
Prostat ağırlığı (gr)	48.9(16-90)	51,5(14-116)	0,165

Tablo 2: Hastaların intraoperatif ve postoperatif parametreleri (Veriler ortanca(min-max) olarak sunuldu)

Parametre	Grup 1	Grup2	p değeri
Anostomoz süresi (dk)	13(8-25)	21(12-31)	<0.001
Konsol süresi (dk)	90(60-150)	110(73-205)	0.001
Kan kaybı miktarı(ml)	100(50-300)	100(10-400)	0,908
Hastanede yatış süresi (gün)	4(3-7)	4(3-7)	0.249
Sondalı olma süresi (gün)	7(7-14)	8(7-30)	<0.001
Sistogramda idrar kaçağı (n,%)	3 (%6.3)	15(%21.4)	0.024
Kontinans hasta oranı (n,%)			
1. ayda	37 (%77.1)	53(%75.7)	0,864
3. ayda	42(%87.5)	58(%82.9)	0,491
6. ayda	47(%97.9)	61(%87.1)	0,047
Cerrahi sonrası gleason skoru (n)			0,381
≤6	31	34	
3+4	11	21	
4+3	3	9	
≥8	3	6	

Grup 1 ve 2 de ortalama anastomoz süreleri 13(8-25) ve 21(12-31) dk (p<0.001), ortanca konsol süreleri sırasıyla 90(60-150) ve 110(73-205) dk (p<0.001) olarak gözlemlendi. Grup 1 ve 2 deki hastalarda ortanca sondalı olma süresi sırasıyla 7(7-14) ve8(7-30) gün olarak gözlemlendi (p<0.001). Ortanca hastanede kalma süresi her iki grupta benzerdi (p=0,249).

Ameliyattan sonraki 7. günde çekilen sistogramda kaçak oranları sırasıyla %6.3(3) ve %21.4(15) olarak gözlemlendi. Grup 1 ve 2 deki hastalarda kontinans oranları sırasıyla; 1.ayda %77.1(n=37), %75.7(n=53)(p=0,864); 3.ayda %87.5(n=42), %82.9(n=58)(p=0,491) ve 6.ayda %97.9(n=47), %87.1(n=61)(p=0,047) olarak gözlemlendi (Tablo 2). Geç dönem postoperatif kontinans oranları dikenli sütür lehine istatistiksel olarak çok güçlü olmasa da anlamlı olacak şekilde yüksek iken erken dönem kontinans oranları benzer bulundu. Gruplarda bulunan hiçbir hastada mesane boynu kontraktürü izlenmedi. Ameliyat sonrası 6. ayda yapılan değerlendirmede IIEF-5 skorları her iki grupta benzer görüldü (p=0.843)(Tablo2).

Ameliyat sonrası 7. günde çekilen sistogramda kaçak izlenen hastalara 7 gün aralıklarla sistogram tekrar çekildi. Dört hafta sonrasında halen anastomoz hattında kaçağı olan bir hastaya açık cerrahi yapılarak mesane boynu anastomozu yeniden yapıldı.

Tartışma

Vezikoüretal anastomoz, radikal prostatektomideki en önemli adımı temsil eder. Anastomoz, idrar sızıntısını sınırlamak, morbiditeyi azaltmak ve erken kontinansı sağlamak için su geçirmez, gerilimsiz bir şekilde ve emilebilir sütürlerle yapılmalıdır. Laparoskopik radikal prostatektominin ilk dönemlerinde anastomoz, açık cerrahiden edinilen deneyimlerle tek tek atılan sütürlerle uygulanmış ve ameliyatın en zorlu aşaması olarak tanımlanmıştır. Sonraki süreçlerde, Van Velthoven ve arkadaşları 2003 yılında tek düğümlü devamlı sütürasyon yöntemini tanımlamışlardır (17). Teknik monocryl sütür ile tanımlanmış olmasına rağmen sonraki süreçlerde dikenli sütürler ile anastomozun bu zorlu aşamasının kolaylaştırılması sağlanmıştır. Dikenli sütürlerin kullanımı ilk kez jinekolojik ve plastik cerrahi ameliyatlarında tanımlanmıştır (12,14). Sonrasında birçok kadavra ve hayvan çalışmaları gerçekleştirilerek konvansiyonel sütürler ile eşit biyouyumluluk ve gerilme direnci gösterdiği kanıtlanarak ürolojide de kullanılmaya başlanmıştır (18,19).

Dikenli sütürün fiziksel özellikleri monofilaman poliglekapron sütürden farklıdır. İlk olarak, V-LoctM 180 biyomalzemesinin uzatılmış çözünme süresi Monocryl®'den

(yarılanma ömrü 7-14 gün) daha uzundur (180 gün ve 90 gün) (12,20-22). Yabancı cisim reaksiyonu nedeniyle oluşan inflamatuvar yanıt, üretral sfinkter kompleksinin enflamasyonu ve gerilmesi nedeniyle dikenli grupta uzamış kontinans iyileşmesine neden olabilir. İkincisi, sütürün kopma mukavemeti (in vivo ortamda dikişin gerilme mukavemeti) V-LoctM 180 malzemesinde daha uzundur. Dokuzuncu ayda bile başlangıçta geriliminin %65'ini korumaktadır. Monocryl sütür ise 1. haftada başlangıç geriliminin %50-60'ını (boyalı olanlarda (%60-70), 2. haftada ise gerilimin %20-30'unu (boyalı olanlarda %30-40) korumaktadır. Dış üretral sfinkterin yakınında uzun bir süre devam eden sütür gerilim gücü, ameliyattan sonra dış sfinkter fonksiyonunu ve mesane boynunu tehlikeye atabilir (12,20-22). Haga ve arkadaşları RYLRP ameliyatından 9 ay sonra manyetik rezonans görüntüleme yaparak hastaları tekrar değerlendirdikleri çalışmalarında, dikenli sütür kullanımının grade 2 ve 3 üretral veya periüretral hasar oranını anlamlı şekilde arttırdığını göstermişlerdir. Her ne kadar ameliyattan sonraki erken dönemlerde daha fazla idrar kaçırma gözlemlense de ameliyattan 1, 9 ve 12 ay sonraki yaşam kalitesi değerlendirmeleri dikenli sütür lehine sonuçlanmıştır. (23).

Dikenli sütürlerin, kaymanın önlenmesi ve doku kuvvetinin farklı diken noktalarına dağılımı gibi avantajları vardır. Haliyle anastomozun gevşemesini önleyebilmekte ve anastomoz kaçağının önüne geçmektedir. Kaul ve arkadaşları, RYLRP yapılan ve VÜA'da dikenli sütür kullandıkları 51 hastalık çalışmalarında anastomoz sürelerinde %27 azalma olduğunu ve 1. haftada anastomoz kaçağı veya uzun dönem mesane boynu striktürü olmadığını belirtmişlerdir (24). Williams ve arkadaşları ise dikenli sütürün Monocryl®'e kıyasla daha travmatik olduğunu belirtmişlerdir. Sistogram sonuçlarına göre, kontrol grubu (Monocryl®) ile randomizasyondan sonra dikenli sütür kolunda anastomozda kontrast kaçağı olduğunu bulmuşlar (%20.0'a karşı %2.8; p=0.01), daha uzun kateterizasyon süresi (11.1 güne karşı 8.3 gün; p=0.04) ve daha fazla sütür maliyeti (p<0.001) bildirmişlerdir. Ancak çalışma sürecinde, aşırı gergin anastomoz yapmamak için tekniklerini değiştirdiklerini bildirmişler ve sonuç olarak, daha sonraki

süreçlerde sistogramdaki kontrast kaçağı insidansının dikenli grupta %6.3'e düştüğünü belirtmişlerdir (25). Anastomoz yaparken anastomozun kaçırmaması için sütürlerin daha gergin bir şekilde oturmasını sağlamak cerrahi esnasında cerrahın daha iyi hissetmesini sağlasa da uzun dönem sonuçlar beklendiği gibi olmayabilir. Bu nedenle seçilen sütür materyalinden bağımsız olarak üretra ve mesane boynunun bir araya gelmesini sağlayan optimal bir gerginlik başarılı bir anastomoz için en güvenilir yöntemdir. Bizim çalışmamızda da 7. günde çekilen sistogram sonuçları esas alındığında erken dönem anastomoz kaçağı oranları dikenli sütür grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük izlendi.

Sammon ve arkadaşları, VÜA'da dikenli sütür (n=31) ve monofilaman poliglekapron sütür (n=33) kullanarak RYLRP yaptıkları hastaları değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında yan etki görülmeden VÜA süresinde, dikenli sütür kullanılan grupta %26 oranında azalma izlenmiş, hiçbir hastada idrar yapamama ve yan etki sıklığında artış görülmemiştir. Ameliyattan 6 hafta sonra yapılan değerlendirmede diğer üriner fonksiyonlar açısından fark izlenmemiştir (13). Massoud ve grubunun yaptığı çalışmanın sonuçları da, anastomoz süresi ve tekniğinin uygulanabilirliği açısından dikenli sütür kolunu desteklemektedir. V-Loc kolunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olmayan uzun bir iyileşme süresi izlenmiştir (26).

Monocryl gibi oldukça kaygan sütürlerle VÜA yapmaya çalışmak oldukça zorlayıcı olabilmektedir ve belli bir deneyim gerektirmektedir. Ancak V-Loc sütürlerle yapılan anastomozlar üzerlerindeki dikenler nedeniyle bir kez oturtulduktan sonra daha az oranda gevşediği için anastomoz kısa sürmekte ve nihayetinde ameliyat sürelerinin kısalmasını sağlamaktadır. Tewarinin, dikenli (n=50) ve polyglactine (n=50) sütür kullanarak gerçekleştirdiği çalışmada RYLRP'de anlamlı bir şekilde dikenli sütür lehine anastomoz sürelerinin daha kısa olduğu ve klinik olarak anlamlı idrar kaçırma veya idrar yapamama durumunun görülmediğini belirtmişlerdir (27). Bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde V-Loc kullanımının anastomoz süresini kısalttığı tespit edildi.

Retrospektif bir çalışmada, Polland ve grubu V-Loc™ 180 sütürünü standart 3.0 monofilaman sütür ile karşılaştırmış ve 6. haftada (sırasıyla %52 ve %48) ve 6. ayda (%88 ve %84) çalışma ve kontrol grupları arasında kontinans açısından fark görülmediğini belirtmiştir. Anastomoz sürelerinin daha kısa olduğunu ve klinik olarak idrar kaçırma veya idrar yapamama durumunun görülmediğini belirtmişlerdir (28). Hemal ve arkadaşları aynı tip sütürleri karşılaştıran 50 hastanın prospektif bir pilot çalışmasını gerçekleştirmiş ve dikenli sütürün ameliyat sırasında güvenli ve etkili olduğunu bildirmişlerdir. Ameliyattan hemen sonraki dönemde hiçbir hastada semptomatik idrar kaçağı, idrar yapamama veya anastomoz darlığı görülmemiştir (29). Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası 7.günde yapılan sistogram değerlendirmelerinde monocryl kolunda daha fazla anastomoz kaçağı gözlemlendi. Ayrıca, 1.ay ve 3.ayda hastaların idrar kaçırma durumları arasında fark gözlenmezken 6.ayda yapılan değerlendirmede kontinans V-Loc lehine anlamlı görüldü.

Manganiello ve arkadaşları ise RYLRP yapılan 70 hastalık çalışmalarında (ilk 35 hastada dikenli sütür grubu ve sonraki 35 hastada monofilaman poliglekapron kullanılmış) 5. aydaki kontrollerde mesane boynu daralması izlenmemiş ve idrar kaçırma oranları benzer bulmuştur (30). Bizim çalışmamızda da hastaların hiçbirinde mesane boynu darlığı gözlenmedi.

Çalışmamızın çeşitli limitasyonları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. İkincisi, 6 aylık erken dönem sayılabilecek takip sürelerine sahiptir

Robotik cerrahi erken kontinans sağlanmasını hızlandırır da, en uygun sütür tipinin seçilmesi, kontinansın erken edinilmesi için halen klinik açıdan önemlidir. Mevcut çalışma, dikenli sütürün monofilaman sütüre kıyasla daha kısa ameliyat süreleri, daha kısa anastomoz süreleri, daha düşük oranda anastomoz kaçakları ve daha kısa kateterizasyon süreleri sağladığını göstermektedir. Ameliyat sonrasında erken dönem sonuçlar benzer olmakla birlikte 6. ayda kontinans oranları dikenli sütür lehine gelişim göstermektedir. Daha uzun takip sürelerine ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Çalışma konusuyla doğrudan veya dolaylı olarak ilgili hiçbir

tarafından herhangi bir finansal veya finansal olmayan fayda alınmamıştır veya alınmayacaktır.

Referanslar

1. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012;61:1079-92.
2. Jung KW, Park S, Kong HJ, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2009. *Cancer Res Treat.* 2012;44:11-24.
3. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:781-9.
4. Walsh PC. Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique. *J Urol.* 1998;160(6 Pt 2):2418-24.
5. Ulmer WD, Prasad SM, Kowalczyk KJ, et al. Factors associated with the adoption of minimally invasive radical prostatectomy in the United States. *J Urol.* 2012;188:775-80.
6. Kim KH, Lim SK, Shin TY, Chung BH, Hong SJ, RhaKH. Biochemical outcomes after robot-assisted radical prostatectomy in patients with follow-up more than 5-years. *Asian J Androl.* 2013;15:404-8.
7. Menon M, Bhandari M, Gupta N, et al. Biochemical recurrence following robot assisted radical prostatectomy: analysis of 1384 patients with a median 5-year follow-up. *Eur Urol.* 2010;58:838-46.
8. Sooriakumaran P, Haendler L, Nyberg T, et al. Biochemical recurrence after robot-assisted radical prostatectomy in a European single-centre cohort with a minimum follow-up time of 5 years. *Eur Urol.* 2012;62:768-74.
9. Suardi N, Ficarra V, Willemsen P, et al. Long-term biochemical recurrence rates after robot-assisted radical prostatectomy: analysis of a single-center series of patients with a minimum follow-up of 5 years. *Urology.* 2012;79:133-8.
10. Branco AW, Kondo W, Henrique A, et al. Laparoscopic running urethrovesical anastomosis with posterior fixation. *Urology.* 2007; 70:799.
11. Chung SD, Tai HC, Lai MK, et al. Novel inanimate training model for urethrovesical anastomosis in laparoscopic radical prostatectomy. *Asian J Surg.* 2010; 33:188.
12. Greenberg JA, Clark RM: Advances in suture material for obstetric and gynecologic surgery. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 146.
13. Sammon J, Kim TK, Trinh QD, et al: Anastomosis during robotic assisted radical prostatectomy: randomized controlled trial comparing barbed and standard monofilament suture. *Urology* 2011; 78: 572.
14. Weld KJ, Ames CD, Hruby G, et al. Evaluation of a novel knotless self-anchoring suture material for urinary tract reconstruction. *Urology* 2006;67:1133
15. Li H, Liu C, Zhang H et al. The use of unidirectional barbed suture for urethrovesical anastomosis during robot assisted radical prostatectomy.: A systematic review and meta analysis of efficacy and safety. *Plos One* 2015;10.
16. Zorn KC, Trinh QD, Jeldres C et al: Prospective randomized trial of barbed polyglyconate suture to facilitate vesico-urethral anastomosis during robot-assisted radical prostatectomy: time reduction and cost benefit. *BJU Int* 2012; 109: 1526.
17. Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology.* 2003; 61:699.
18. Warner JP, Gutowski KA. Abdominoplasty with progressive tension closure using a barbed suture technique. *Aesthet Surg J* 2009;29:221e5.
19. Rashid RM, Sartori M, White LE, Villa MT, Yoo SS, Alam M. Breaking strength of barbed polypropylene sutures: rater-blinded, controlled comparison with nonbarbed sutures of various calibers. *Arch Dermatol* 2007;143:869e72.
20. Ethicon Inc., Wound Closure Manual; 2005. Available at: http://www.uphs.upenn.edu/surgery/Education/facilities/measey/Wound_Closure_Manual.pdf. (accessed December 12, 2014).
21. Covidien, V-Loc™ Wound closure devices. 2011. Available at: <http://surgical.covidien.com/imageserver.aspx/v-loc-wound-closure-devices-product-overview.pdf?contentID=39624&contentType=application/pdf>. (accessed January 5, 2014).
22. Dennis C, Sethu S, Nayak S et al: Suture materials: Current and emerging trends. *J Biomed Mater Res A* 2016; 104: 1544
23. Haga N, Kurita N, Yanagida T, et al. Effects of barbed suture during robot-assisted radical prostatectomy on postoperative tissue damage and longitudinal changes in lower urinary tract outcome. *Surg Endosc* (2018) 32:145–153
24. Kaul S, Sammon J, Bhandari A, Peabody J, Rogers CG, Menon M. A novel method of urethrovesical anastomosis during robot-assisted radical prostatectomy using a unidirectional barbed wound closure device: Feasibility study and early outcomes in 51 patients. *J Endourol* 2010; 24:1789–1793.
25. Williams SB, Alemozaffar M, Lei Y, et al: Randomized controlled trial of barbed polyglyconate versus polyglactin suture for robot-assisted laparoscopic prostatectomy anastomosis: technique and outcomes. *Eur Urol* 2010; 58: 875.
26. Massoud W, Thanigasalam R, El Hajj A, et al. Does the use of a barbed polyglyconate absorbable suture have an impact on urethral anastomosis time, urethral stenosis rates, and cost effectiveness during robot-assisted radical prostatectomy?. *Urology.* 2013;82(1):90-94.
27. Tewari AK, Srivastava A, Sooriakumaran P, et al. Use of a novel absorbable barbed plastic surgical



- suture enables a “self-cinching” technique of vesicourethral anastomosis during robot-assisted prostatectomy and improves anastomotic times. *J Endourol.* 2010;24:1645–1650.
28. Polland AR, Gravarsen JA, Mues AC, Badani KK. Polyglyconate unidirectional barbed suture for posterior reconstruction and anastomosis during robot-assisted prostatectomy: Effect on procedure time, efficacy, and minimum 6-month follow-up. *J Endourol* 2011;25:1493–1496.
 29. Hemal AK, Agarwal MM, Babbar P. Impact of newer unidirectional and bidirectional barbed suture on vesicourethral anastomosis during robot-assisted radical prostatectomy and its comparison with poliglekapron-25 suture: an initial experience. *Int Urol Nephrol* 2012;44:125
 30. Manganiello M, Kenney P, Canes D, et al. Unidirectional barbed suture versus standard monofilament for urethrovesical anastomosis during robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Int Braz J Urol.* 2012; 38:89

The Importance of Antiviral Prophylaxis in Anti Hbc Positive Patients with Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation

Otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli Olan Anti Hbc Pozitif Hastalarda Antiviral Profilaksinin Önemi

Sabahat Çeken¹, Merih Kızıl Çakar², Gülşen İskender¹, Duygu Mert¹, Habip Gedik³, Göknuur Yapar Toros¹, Mehmet Sinan Dal², Fevzi Altuntas², Mustafa Ertek¹

¹Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

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

³Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 16.09.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 24.11.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.81894

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, otolog hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) olan hastalarda HBV reaktivasyonunu etkileyen faktörleri araştırmak ve HBs Ag negatif/AntiHbc IgG pozitif hastalarda hepatit profilaksisinin gerekliliğini değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma, 500 yataklı bir eğitim hastanesinde yapılan retrospektif gözlemsel kohort çalışmasıdır. HSCT için immünoşüpresif tedavi alması planlanan hastalar Hbs Ag, Anti HBs ve Anti Hbc IgG bakılarak HBV açısından tarandı. Çalışma popülasyonu Mayıs 2012 - Aralık 2018 tarihleri arasında hastanemizde otolog HSCT olan ve Anti Hbc IgG için pozitif olan hastalardan oluşmaktaydı.

BULGULAR: HSCT uygulanan 328 hastanın HBs Ag, Anti Hbs ve Anti Hbc IgG test sonuçları incelendi. Ortanca yaş 59'du (Aralık: 23-66 yaş) ve hastaların 63'ü (% 65,6) erkekti. HBs-Ag negatif / Anti Hbc IgG pozitif hastaların beşinde (gizli hepatit) HBV-DNA pozitifliği saptandı. Bu hastalara nükleoz(t)id (NA) profilaksisi uygulandı. Hbs Ag negatif hastaların toplam 52'si (% 61.9) NA profilaksisi aldı. Herhangi bir antiviral profilaksi almayan 32 hastanın dördünde (% 12.5), nakilden sonraki ortalama 9. ayda (6-13 ay) HBV reaktivasyonu görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: HBs Ag negatif/anti-HBc IgG pozitif olan otolog HSCT alıcılarına, HBV reaktivasyonu riski göz önüne alınarak, antiviral profilaksi uygulanmalıdır. Lammivudin (LAM) bu hastalar için profilaksideki potent NA'lar kadar etkilidir ve 12 aylık süre profilaksi için yeterlidir

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virüsü, HBV reaktivasyonu, Otolog hematopoietik kök hücre nakli, antiviral profilaksi

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of the study is to investigate the factors affecting HBV reactivation in patients with autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and to evaluate the necessity of hepatitis prophylaxis in HBs Ag negative/AntiHbc IgG positive patients

METHODS: The study is a retrospective observational cohort study conducted in a 500-bed teaching hospital. Patients who were planned to get immunosuppressive therapy for malignancy were screened for HBV by Hbs Ag, Anti HBs, and Anti Hbc IgG levels. The study population was consisted of patients, who had autologous HSCT in our hospital between May 2012 and December 2018, and were positive for Anti Hbc IgG.

RESULTS: HBs Ag, Anti Hbs, and Anti Hbc IgG test results of 328 patients who underwent HSCT were examined. The median age was 59 years (Range: 23-66 years) and 63 (65.6%) of them were male. HBV-DNA was detected in low values in five (5.9%) of HBs Ag negative/Anti Hbc IgG positive patients (occult hepatitis). Nucleot(s)ide analogue (NA) prophylaxis was administered to those patients. Totally 52 (61.9%) of the Hbs Ag negative patients received NA prophylaxis. HBV reactivation occurred in four (12.5 %) of 32 patients who did not receive any antiviral prophylaxis, in a median of 9 months (6-13 months) after transplantation

DISCUSSION AND CONCLUSION: Antiviral prophylaxis should be administered to autologous HSCT patients, who are HBs Ag negative/anti-HBc IgG positive, taking into consideration the risk of HBV reactivation. Lamivudine (LAM) is as effective as the potent NAs in the prophylaxis for those patients, and 12 months is enough for prophylaxis.

Keywords: Hepatit B virus, HBV reactivation, autologous HSCT, antiviral prophylaxis

Introduction

Hepatitis B is a common public health problem worldwide. Approximately 2 billion people have been exposed to the Hepatitis B virus (HBV), and 240 million of them are chronically infected (1, 2). Hepatitis B reactivation may occur even after years of HBsAg loss due to the persistence of covalently closed circular DNA of the virus in hepatocytes in patients with a resolved infection under certain conditions (3). Hepatitis B reactivation can occur asymptomatic, with only reappearance or increase of levels of HBV-DNA in the blood, as well as in different clinical pictures, including acute hepatitis and fulminant liver failure. It may even cause death (4). The treatment of the patient's primary disease may also be disrupted, as chemotherapy is discontinued due to HBV reactivation. Therefore, all candidates for immunosuppressive therapy should be screened for HBV infection by checking HBsAg, anti-HBs, and anti-HBc IgG before the treatment (5). Patients who are anti-HBc IgG positive should also be tested for HBV-DNA levels and patients with positive HBV-DNA levels should get antiviral prophylaxis with nucleos(t)ide analogs (NAs). In patients with negative HBs Ag and HBV-DNA, prophylaxis decision is made by the level and duration of the immunosuppressive therapy (2).

HBV reactivation can develop in HSCT recipients as they receive profound and prolonged immunosuppressive therapy, especially in allogeneic HSCT (2). However, data about autologous HSCT patients are limited.

Our study aims to investigate the factors affecting HBV reactivation in patients with autologous HSCT and to evaluate the necessity of hepatitis prophylaxis in HBs Ag negative and AntiHbc IgG positive patients. Also, the clinical features and treatment response of patients with HBV reactivation will be evaluated.

Methodology

This is a retrospective observational cohort study conducted in a 500-bed teaching hospital. Patients who were planned to get immunosuppressive therapy for malignancy were screened for HBV by Hbs Ag, Anti HBs, and Anti Hbc IgG levels. Patients with positive anti-HBc IgG were referred to the Department of Infectious Diseases. The patients either received an antiviral treatment/prophylaxis or were followed without treatment according to the HBs Ag positivity, HBV-DNA level and the type, and duration of the immunosuppressive treatment.

Antiviral prophylaxis was administered one week before the immunosuppressive therapy, if that was possible, or at least on the same day. Patients, who did not receive prophylaxis, were followed up with HBV-DNA at least once every 3 months during, and one year after the completion of their immunosuppressive treatment. Patients, who received antiviral prophylaxis, were also followed up with HBV-DNA every 3-6 months for 1 year after discontinuation of the drug.

The study was carried on the Anti Hbc IgG positive patients, who had autologous HSCT in our hospital between May 2012 and December 2018. The data of the patients were recorded retrospectively from the hospital automation system and the patient files. Patients, who were older than 17 years and followed up for at least one year after autologous HSCT, were included in the study. Exclusion criteria were a negative test for anti-HBc IgG and to be under 17 years old. Patients, who could not be followed up for one year after transplantation for various reasons, were not included in the study either. Demographic data such as age and gender of the patients, underlying disease, and the conditioning regimen used for transplantation were recorded. Laboratory tests like HBe Ag, Anti HBe, HBV-DNA level, and Anti-HBs titer were also recorded.

Serological tests were performed by Cobas Roche Diagnostics using an electrochemiluminescence immunological assay. HBV-DNA quantification by real-time

polimerase chain reaction (PCR) was performed in Rotor-Gene Q (Qiagen, Germany). The analytical detection limit of HBV DNA is 31.6 IU/mL (linear range: 31.6-20000000 IU/mL).

Anti-HBs titer ≥ 10 IU was sustained as positive. The patients with a value of Anti-HBs titer ≥ 100 IU were evaluated additionally, to assess whether this titer was protective to prevent reactivation. If antiviral prophylaxis was initiated, the name of the antiviral drug, HBV reactivation status, the administered treatments after reactivation, response to the treatment and follow-up time (months) were also recorded.

HBs Ag positive/Anti-HBc IgG positive and HBs Ag negative/Anti-HBc IgG positive patients were evaluated as two separate groups. All of the autologous HSCT patients with positive HBs Ag received antiviral prophylaxis/therapy, while patients who were Hbs Ag negative, did not have a standard procedure until 2016. For this reason, while some patients received prophylaxis, some were followed without prophylaxis.

Definitions:

HBV reactivation: HBs Ag seroconversion (positive when previously negative) or ≥ 10 fold increase HBV DNA level

Hepatic exacerbation: An increase in alanine aminotransferase (ALT) levels > 3 times the upper limit of normal or > 100 IU / L

Severe hepatitis: An increase in ALT levels > 10 times the upper limit of normal, or an increase in total bilirubin > 1.5 times the upper limit of normal (6,7).

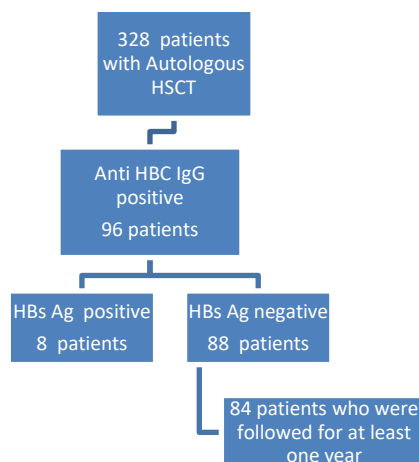


Figure -1: The serological status of patients included in the study

Clinical data, laboratory values, antiviral drugs used for antiviral treatment, and the outcome of the treatment of the patients with HBV reactivation was recorded. Local ethics committee approval was received. (2020-06/673)

Statistics:

The data were analyzed by SPSS 22.0 (Chicago, IL, USA). The continuous variables are described as the mean \pm the standard deviation and the range. The percentages were described up to three decimals. The Chi-squared test or Fischer's exact test was carried out to analyze the nominal variables. P-value < 0.05 was considered as significant

Results:

In the study, HBs Ag, Anti Hbs, and Anti Hbc IgG test results of 328 patients who underwent HSCT were examined. The median age was 59 years (Range: 23-66 years), Sixty-three (65.6%) of the patients were male. The underlying malignancies of patients were multiple myeloma (MM) (65.6%), non-Hodgkin lymphoma (NHL) (20.8%), and Hodgkin lymphoma (HL) (10.4%), respectively. Anti-HBc IgG was positive in 96 (29.2%) the patients and HBs Ag was positive in eight (8.3%) of the 96 patients, whereas 50 (52%) of them had anti-HBs positivity. HBe Ag was positive in only one patient and 35 of them were anti-HBe positive. The demographic data and clinical features of those patients were summarized in Table-1.

Five of eight HBs Ag positive patients were receiving antiviral drug due to chronic hepatitis B (CHB) before admission. TDF was administered to the remaining three patients for prophylaxis. HBV reactivation did not occur in those patients, except one patient who discontinued TDF at 11th month after HSCT. The findings of HBs Ag positive patients were summarized in Table-2.

Table-1: Characteristics of the Anti-HBc IgG Positive Patients

	(n=96)
Age, median (min-max)	59 (23-66)
Male sex, n(%)	63(65.6)
Malignity	
Hodgkin Lymphoma, n(%)	10(10.4)
Non Hodgkin Lymphoma, n(%)	20(20.8)
Multipla Miyeloma, n(%)	63(65.6)
Solid Tumor, n(%)	3(3.1)
HBsAg positive, n (%)	8(8.3)
HBeAg positive, n (%)	1(1)
Anti Hbe positive, n (%)	35(36.4)
Anti HBs positive, n (%)	50(52)

In the first year of transplantation, four patients from HBs Ag negative group died of various reasons other than HBV reactivation, so 84 HBs Ag negative patients were included in the study. The median age of these patients was 55 years (range: 20-69 years) Fifty-eight (69%) of the patients of them were male. HBV-DNA was detected in low values in 5.9% of those patients (occult hepatitis). NA prophylaxis was administered to those patients due to occult hepatitis. Totally 52 (61.9%) of the Hbs Ag negative patients received NA prophylaxis. Twenty-eight (33.3%), 20 (23.8%), and 4 (4.7%) patients received lamivudine (LAM),

tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and entecavir (ETV), for prophylaxis, respectively. All of the drugs were well tolerated and there were no recorded serious side effects that caused discontinuation of the treatment.

HBV reactivation occurred in four of 32 patients who did not receive any antiviral prophylaxis, in a median of 9 months (6-13 months) after transplantation. The age of patients with HBV reactivation was between 45-64 years and three of them were male. The underlying diseases of the three patients were multiple myeloma (MM) and one was NHL. Severe hepatitis developed in three patients, but none of them died.

Three patients received ETV and one received LAM for the treatment of HBV reactivation. The development of HBV reactivation in the prophylaxis group and non-prophylaxis group were found statistically different ($p=0.024$). The age, gender, underlying malignancy, given regimen, and anti-HBs positivity of the patients were not statistically different for both groups in terms of reactivation. The clinical and laboratory findings of the prophylaxis group and non-prophylaxis group were summarized in Table-3.

The patients were followed up for 37.75 ± 21.27 months. Three patients remained to be HBs Ag positive during the follow-up. One of the patients became HBs Ag negative and Anti-HBs positive in the sixth month of the treatment. Clinical and laboratory findings of the patients with HBV reactivation were summarized in Table-4

**Table-2:** The findings of HBsAg Positive Patients

Patient Number	Age	Sex	Malignity	HBV DNA (copies/ml) Before HSCT	Former NA Therapy	NA therapy during HSCT	Follow-up time (months)	HBV reactivation
P1	65	M	MM	0	LAM	LAM	36	No
P2	68	M	NHL	0	LAM	LAM	71	No
P3	30	M	NHL	0	TDF	TDF	24	No
P4	69	M	NHL	4000	LAM	TDF	26	No
P5	62	F	MM	0	LAM	LAM	4 (Died)	No
P6	29	F	NHL	519	-	TDF	24	No
P7	24	M	HL	153	-	TDF	19	No
P8	64	F	MM	5755	-	TDF (discontinued)	19	Yes

M: Male, F: Female, MM: Multipla Miyeloma NHL: Non-Hodgkin Lymphoma: HL Hodgkin Lymphoma, LAM: Lamivudine, TDF: Tenofovir disoproxil fumarate, HBV: Hepatitis B virus

Table-3:The findings of the HBs Ag negative/Anti-HBc IgG positive patients with or without HBV Reactivation

	Total (n=84)	Patients without HBV Reactivation (n=80)	Patients with HBV Reactivation (n=4)	p
Age, median (min-max)	55 (20-69)	55(20-69)	63 (45-64)	0,326
Male sex, n(%)	58(69)	55 (68.7)	3 (75)	0,845
Malignite:				0,719
Hodgkin lenfoma, n (%)	9 (10.7)	9 (11)	0 (0)	
Non Hodgkin lenfoma, n (%)	14 (16.6)	13 (16)	1 (25)	
Multipl Miyelom, n (%)	58 (69)	55 (68.7)	3 (75)	
Solid Tumor, n (%)	3 (3.5)	3 (3.7)	0 (0)	
Conditioning regimen				0,908
Melfalan, n(%)	57 (67.8)	54(67.5)	3(75)	
BEAM, n(%)	22 (26.1)	21(26.2)	1(25)	
TECA, n(%)	3 (3.5)	3(3.7)	0(0)	
CY-TBI, n(%)	2 (2.3)	2(2.5)	0(0)	
Occult hepatitis, n(%)	5 (5.9)	5 (6.2)	0 (0)	0,779
HBeAg positive, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Anti Hbe positive, n (%)	25 (29.7)	24 (30)	1 (25)	0,657
Anti HBs positive (≥ 10IU), n(%)	48 (57.1)	46 (57.5)	2 (50)	0,27
Anti HBs ≥ 100, n(%)	25 (29.7)	23 (28.7)	2 (50)	0,574
Patients with NA Prophylaxis, (%)	52 (61.9)	52 (65)	0 (0)	0,179
Drug for Prophylaxis:				0,024
No prophylaxis	32 (38,1)	28 (35)	4 (100)	
Lamivudin	28 (33.3)	28 (35)	0(0)	
Tenofovir Disoproxil Fumarate	20 (23.8)	20 (25)	0(0)	
Entecavir	4 (4.7)	4 (5)	0(0)	
Follow-up time (months)	37,75±21,27	38,01±21,41	30,75±19,61	0,503
BEAM: carmustine etoposide cytarabine melphalan, TECA: Thiotepa, carboplatin, etoposide, CY-TBI: Cyclophosphamide- Total body irradiation				

Tablo-4: The findings of Patients With HBV Reactivation

	R1	R2	R3	R4
Age	64	63	61	45
Sex	Female	Male	Male	Male
Maligniity	MM	MM	MM	NHL
Conditioning Regimen	Melfelan	Melfelan	Melfelan	BEAM
HBV Prophylaxis	No	No	No	No
Reactivation time (months)	13	6	8	9
Serology during HBV Reactivation				
HBsAg	Positive	Positive	Positive	Positive
Anti HBcIgM	Positive	Negative	Positive	Positive
HBsAg	Positive	Positive	Negative	Positive
Anti HBe	Negative	Negative	Positive	Negative
Anti HBs	Positive	Negative	Negative	Negative
HBV DNA (copy/ml)	4x10 ⁴	1.4X10 ⁸	1.6x10 ⁴	3.2x10 ⁶
ALT	696	194	2554	713
AST	416	152	654	567
Total bilirubin	5	0.55	14.3	2.5
Antiviral treatment	Lamivudin 100 mg	Entecavir 0.5 mg	Entecavir 0.5 mg	Entecavir 0.5 mg
Follow-up time (month)	23	15	58	30
Outcome	HBV DNA Negative LFTs: Normal HBsAg Positive Anti HBs Positive	HBV DNA Negative LFTs: Normal HBsAg Positive Anti HBs negative	HBV DNA Negative LFTs: Normal HBs Ag neg Anti HBs positive	HBV DNA Negative LFTs: Normal HBsAg positive Anti HBs negative
Mortality Related to HBV Reactivation	No	No	No	No

MM: Multipla Miyeloma NHL: Non Hodgkin Lymphoma , BEAM: carmustine etoposide cytarabine melphalan, LFTS: Liver Function Tests

Discussion

According to the world health organization (WHO), Turkey is in the middle endemicity region, like most of the Mediterranean countries, the Middle East, and some countries in South America, where HBV prevalence is between 2-8% in terms of HBV.

HBs Ag prevalence was reported to be 4-5% in blood donors in 2011 and it was reported as 2% in another recent study (8, 9). In a study investigating the HBV seroprevalence in Turkey, HBs Ag was reported to be positive in 4% of the population. Anti-HBc IgG was positive in 30.6% of them and Anti-HBs was 31.9% of the people in this study (10). In a study conducted in cancer patients in 2011, Hbs Ag, Anti HBs and Anti-HBc IgG

seropositivity were reported to be 4.2%, 34.6% and 38.4% , respectively (11). In our study, HBs Ag positivity was 2.4% and Anti-HBc IgG of 29.2%. The prevalence of HBs Ag in our study was lower than those in the previous studies. This might be attributed to the positive effect of the hepatitis B vaccination program in Turkey since 1998 (12).

HBV-DNA was found to be positive 5.9% of patients with resolved HBV infection, in our study. Those rates were reported to be between 5-22% in different studies (13,14).

In a study conducted in Korea, MM was reported to be an underlying disease and a risk factor for seroconversion after a resolved HBV infection in autologous HSCT patients (15).

We did not find a significant difference between the underlying diseases of the patients who had reactivation.

HBV reactivation rate was reported as 6.5% in a study where MM patients with autologous HSCT were evaluated (13). In the study of Mikulska et al. HBV reactivation was detected in 14 (10%) of 137 allogeneic HSCT patients with resolved HBV infection (16). Ramos et al reported HBV reactivation in 11.6% of 73 allogeneic HSCT patients within 3 years. The median time of reactivation was 17 months (range: 8 - 31 months) in this study (17). HBV reactivation occurred in a median of 9 months (range: 6-13 months) after transplantation in our study.

HBV reactivation time was 16 months after HSCT in median (range: 7-37 months) in the study of Varma et al, and 19 months (range:9-77 months) in the study of Mikulska et al (13,16). Since the immunosuppression is prolonged because of GVHD prophylaxis in allogeneic HSCT patients, HBV reactivation may occur after years in allogeneic HSCT patients (16, 18).

Twenty-eight of HBs negative patients were under LAM as the prophylaxis and none of them had HBV reactivation during or after treatment in our study. LAM prophylaxis was administered to 63 allogeneic HSCT patients with resolved HBV infection in a study from Italy. Twenty-five percent of patients were under rituximab prophylaxis for the prevention of Epstein-Barr virus (EBV) associated post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD). None of these patients had HBV reactivation under prophylaxis. Only one patient experienced reactivation after eight months of discontinuation of prophylaxis (19). LAM prophylaxis was effective against the HBV reactivation in HSCT patients with resolved HBV infection like in our study.

Although potent NAs, such as ENT, TDF, and TAF are recommended for the prophylaxis in HBs Ag positive patients in the EASL guideline, LAM is recommended for HBs Ag negative patients (2). LAM could be preferred to decrease the cost related to antiviral prophylaxis in patients with autologous HSCT in whom immunosuppressive therapy is shorter than allogeneic HSCT.

There are different suggested treatment durations between 6-18 months depending on the status and duration of the

immunosuppression (2, 20-22). Our patients received NA prophylaxis for 12 months and HBV reactivation did not occur. Yoo et al reported HBV reactivation in 4.1% of 96 HSCT patients (59 allogeneic, 37 autologous), who had NA prophylaxis for a median of seven months. Therefore, short-term antiviral prophylaxis was reported to be not sufficient to prevent HBV reactivation (23). In a study conducted in autologous and allogeneic HSCT patients from our country, NA prophylaxis was administered to HBs Ag negative patients, and no reactivation was reported, during the median follow-up duration of 21-months. Antiviral prophylaxis duration was not revealed in this study (24). The duration of antiviral prophylaxis was 12 months after cessation of immunosuppressive treatment in our study.

The limitation of our study is that it is a retrospective study, so that the data, such as the stage of the malignancy and the status of relapse after HSCT were not included.

Conclusion:

Antiviral prophylaxis should be administered to autologous HSCT patients, who are HBs Ag negative/anti-HBc IgG positive, taking into consideration the risk of HBV reactivation. LAM is as effective as the potent NAs in the prophylaxis for those patients, and 12 months is enough for prophylaxis.

There is no conflict of interest.

References

1. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee (2015) Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization
2. European Association for the Study of the Liver. (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection J Hepatol; 67: 370-98.
3. Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR et al. (2008) Statements from the taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. J Hepatol; 49: 652-657.
4. Liang R, Lau GK, Kwong YL (1999) Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. J Clin Oncol; 17(1):394-398.
5. L. Sarmati, M. Andreoni, G. Antonelli, W. Arcese, R. Bruno, N. Coppola, et al. (2017) Recommendations for screening, monitoring, prevention, prophylaxis and therapy of hepatitis B virus reactivation in patients with haematologic

- malignancies and patients who underwent haematologic stem cell transplantation—a position paper. *Clin Microbiol Infect*; 23:935-940
6. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang K, Hwang JP, Jonas MM, et al. (2018) Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560–99.
 7. Hsu C, Tsou HH, Lin SJ, Wang MC, Yao M, Hwang WL, et al. (2014) Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. *Hepatology*; 59: 2092–2100
 8. Toy M, Önder FO, Wörmann T, Bozdayı AM, Schalm SW, Borsboom GJ, et al. (2011) Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis*;11:337
 9. S Tosun (2013), Epidemiology of viral hepatitis in Turkey: a meta-analysis of all published papers. F. Tabak, S. Tosun (Eds.), *Viral hepatitis 2013*, Tip publisher, Istanbul pp. 27-79
 10. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. (2015) Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*; 21:1020–6
 11. Kose S, Olmezoglu A, Gozaydin A, Ece G. (2011) Seroprevalence of hepatitis B and C among oncology patients in Turkey. *J Health Popul Nutr*. ;29(6):652–5
 12. Aksaray N (2004) Türkiye’de Uygulanan Aşı Takvimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr-Special Topics*; 2(3):340–2
 13. Varma A, Biritxinaga L, Saliba RM, Stich M, Jauch SF, Afrough A, et al. (2017) Impact of Hepatitis B Core antibody seropositivity on the outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation for Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*;23:581–587
 14. Koo YX, Tan DS, Tan IB, Tao M, Chow WC, Lim ST (2010) Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis b virus infection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer*;116(1):115–21
 15. Uhm JE, Kim K, Lim TK, Park B, Park SJ, Hong YS, et al (2007) Changes in serologic markers of hepatitis B following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Medicine Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*;13:463-468
 16. Mikulska M, Nicolini L, Signori A, Rivoli G, Del Bono V, Raiola AM, et al. (2014) Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect*; 20(10):O694-701.
 17. Ramos CA, Saliba RM, Silva LP, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S, et al. Resolved hepatitis B virus infection is not associated with worse outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010; 16(5):686–694.
 18. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Ban-dini G, et al. (2003) Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*;31:295-300
 19. Zappulo E, Nicolini LA, Di Grazia, C, Dominietto A, Lamparelli T, Gualandi F, et al (2019) Efficacy of lamivudine prophylaxis in preventing hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection undergoing allogeneic SCT and receiving rituximab. *Infection*; 47:59–65
 20. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O, et al. (2015) Antiviral prophylaxis in patients with solid tumors and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*; 94:1441–1450
 21. Aygen B, Demir AM, Gümüş M, Karabay O, Kaymakoğlu S, Köksal AŞ, et al. (2018) Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol*;29:259–269.
 22. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. (2016) Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology*;10:1–98.
 23. Yoo JJ, Cho EJ, Cho YY, Lee M, Lee DH, Cho Y, et al (2015) Efficacy of antiviral prophylaxis in HBsAg-negative, anti-HBc positive patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation *Liver Int*;35:2530-2536
 24. Balkan A, Kırık MP, Gündeş İ, Şahin HH, Budeyri S, Balkan Y, et al. (2017) The frequency of hepatitis B virus reactivation in patients with bone marrow transplantation *Eur J Ther*;23:67-73

Characteristics of Patients Who Received Chemotherapy During the Covid 19 Pandemic and Changes in Oncology Practice

Covid 19 Pandemi Döneminde Kemoterapi Alan Hastaların Özellikleri ve Onkoloji Pratiğinde ki Değişiklikler

Yusuf Açıkgöz¹, Yakup Ergün², Gökhan Uçar¹

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara
2 Batman Devlet Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.10.2020 Dergiye Kabul Tarihi 24.12.2020: Doi:10.5505/aot.2020.78010

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Koronavirüs hastalığı 2019 (Covid 19) pandemi şartlarında, pandemi merkezinde sorunsuz bir şekilde kemoterapi alan hastaların özelliklerinin belirlenmesi ve onkoloji pratiğinde ki değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır

YÖNTEM ve GEREÇLER: 01.04.2020 ile 20.05.2020 tarihleri arasında merkezimizde aktif olarak kemoterapi alan ve birbirini takip eden en az iki vizitte nötropenik ateş yada Covid 19 tanısı almayan hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Numerik ve kategorik değişkenlerin kıyaslanması için sırasıyla Wilcoxon testi ve Mc-Nemar analizi kullanıldı. Analizler sonucunda çift yönlü p değeri raporlandı ve 0.05'in altında ki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 98 hasta dahil edilmiştir. Tüm grupta median takip süresi 20 gün idi (6-48). Hastaların ortanca yaşı 59 (28-82) olup, tüm grupta 52 (53%) erkek hasta ve 46 (%47) kadın hasta yer almaktaydı. Birinci vizitte granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) verilen hasta sayısı 50 (%51) iken, ikinci vizitte G-CSF verilen hasta sayısı 37 (%38) idi (p=0.035). İkinci vizitte öksürük (%8 vs %1, p=0.039), balgam (%8 vs %0, p=0.016) ve halsizlik (%18 vs %8, p=0.004) şikayetlerinin birinci vizite kıyasla daha az olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda hastaların Covid 19 semptomları açısından sorgulanması ve laboratuvar olarak normal limitler içerisinde kalınarak kemoterapilerinin sorunsuz bir şekilde alabildikleri saptanmıştır. Ayrıca, G-CSF kullanım oranlarının ise pandemi öncesine göre literatürde belirtilen oranlardan daha fazla olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Covid 19, kanser, kemoterapi, G-CSF

ABSTRACT

INTRODUCTION: To determine the characteristics of patients who received chemotherapy in the pandemic center under (Coronavirus disease 2019) Covid 19 pandemic conditions and to investigate the changes in oncology practice.

METHODS: The data of patients receiving chemotherapy in our center between 01.04.2020 and 20.05.2020 and without neutropenic fever or Covid 19 in at least two consecutive visits were retrospectively analyzed. Wilcoxon and Mc-Nemar tests were used for comparison of numerical and categorical variables, respectively. We reported two-sided p value and <0.05 were considered statistically significant

RESULTS: A total of 98 patients were included in the study. Median follow-up time was 20 days in the whole group (6-48). The median age of the patients was 59 (28-82), and there were 52 (53%) male patients and 46 (47%) female patients. While number of patients who received granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) at the first visit was 50 (51%), number of patients who received G-CSF at the second visit was 37 (38%) (p = 0.035). Cough (8% vs 1%, p = 0.039), sputum (8% vs 0%, p = 0.016) and fatigue (18% vs 8%, p = 0.004) were found to be more common in the second visit compared to the first visit.

DISCUSSION AND CONCLUSION: It was shown that patients could receive chemotherapy without any problems by examining for Covid 19 symptoms and with normal limits of laboratory. In addition, the rates of G-CSF use were found to be higher than the rates in the literature compared to the pre-pandemic conditions.

Key Words: Covid 19, cancer, chemotherapy, G-CSF

GİRİŞ

Tüm dünyada ciddi bir sağlık problemi oluşturan koronavirus hastalığı 2019 (Covid-19) pandemisi, 2019 yılının Aralık ayında ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ciddi viral pnömoni ile seyreden bir epideminin saptanmasıyla başlamıştır (1). Bu enfeksiyona neden olan patojenin zarflı bir RNA beta-koronavirus 2 olduğu saptandı ve "ciddi akut solunum sendromu koronavirus 2" (SARS-Cov-2) olarak adlandırıldı (2). Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından 11 Mart 2020 tarihinde Covid-19 adı ile resmi olarak pandemi ilan edildi. Ülkemizde ise ilk vaka 10 Mart 2020 tarihinde saptandı.

Covid 19 hastalığının genel olarak iyi seyretmesine karşın, ileri yaş ve bazı komorbiditelerin varlığında hastalığın kötü seyrettiği bildirilmiştir. Bu komorbiditeler arasında özellikle hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) öne çıkmaktadır (3, 4). Bu komorbiditeler haricinde, kanser hastalarında ki tedaviye bağlı gelişen yada hastalığın kendisinin neden olduğu immunsupresyon, Covid 19 hastalığının kötü seyretme ihtimalini artırması nedeniyle önem arz etmektedir. Kanser hastalarında Covid 19 enfeksiyonunun seyri ile ilgili yapılmış retrospektif çalışmaların bir kısmında hastalığın kötü gidişatına dair veriler bulunmakla beraber bazı çalışmalarda ise kanser hastalığının kötü bir prognostik faktör olmadığı ile ilgili görüşler de yer almaktadır (5-8). Kanser hastaları ile ilgili bu belirsizlik ve kanserin progresif bir hastalık olması nedeniyle pandemi şartlarında kanser hastalarının yönetimi hekimler için ciddi bir zorluk teşkil etmektedir.

Kanser hastalarının pandemi şartlarında yönetimi ile ilgili olarak Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Avrupa Medikal Onkoloji (ESMO) dernekleri tarafından çeşitli öneriler düzenlemiştir. Buna rağmen pandemi merkezlerinde takip ve tedavisi devam eden kanser hastalarının yönetimi gerek ülkemizde gerekse tüm dünyada sağlık sistemi kapasitelerinin zorlanması nedeniyle zorluk teşkil etmektedir. Bu nedenle kanser hastalarının yönetimi ile ilgili olarak daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmamızda, ülkemizde ki önemli pandemi merkezlerinden biri olan Ankara Şehir Hastanesi'nin Tıbbi Onkoloji kliniğinde takip ve tedavisi devam eden kanser hastaları

arasında Covid 19 enfeksiyonu yada nötropenik ateş geçirmeden kemoterapi alabilen hastaların birbirini takip eden iki ziyaret boyunca kaydedilen demografik ve klinik özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Hasta özellikleri

Ankara Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde kanser tanısı almış ve 01.04.2020 ile 20.05.2020 tarihleri arasında aktif olarak kemoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız Ankara Şehir Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Ayrıca, çalışmamız Covid-19 pandemi şartlarına bağlı değişkenleri de içerdiği için T.C Sağlık Bakanlığı tarafından da onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; kemoterapi polikliniğinde birbirini takip eden en az 2 ziyarette görülen ve kemoterapisini sorunsuz alan hastalar dahil edilmiştir. İki ziyaret arasında Covid-19 (PCR yada klinik pozitifliği) saptanan yada ikinci ziyete ait verisi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmada yer alan hastalar, kemoterapi polikliniğinde Covid-19 şüphesi oluşturacak semptomlar açısından sorgulanmıştır; ayrıca verilen tedaviler ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminde ki kayıt dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans skoru, tedavi endikasyonu, primer tümör yerleşim yeri, Covid-19 semptom sorgu sonucu, komorbid hastalık varlığı, DM varlığı, HT varlığı, biyokimya analiz sonuçları, tam kan sayımı sonuçları, granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) kullanımı, kullanılan G-CSF etken maddesi, nötropenik ateş risk kategorisi, nötropenik ateş profilaksi tipi (primer vs sekonder), G-CSF kullanım süresi, ikinci ziyarette yeni gelişen semptom varlığı, ikinci ziyarette verilen G-CSF adı-süresi, ikinci ziyarette bakılan biyokimya ve tam kan sayımı sonuçlarına ait veriler kaydedilmiş ve analiz edilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences Version 22.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

programı ile yapılmıştır. Hastaların temel klinik ve laboratuvar özellikleri tanımlayıcı istatistikler ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler "%" ile belirtilmiştir ve numerik değişkenler ise median (minimum-maximum) olarak raporlanmıştır. İki bağımlı grup arasında ki numerik değişkenleri kıyaslanması Wilcoxon testi ile yapılmıştır, kategorik değişkenlerin kıyaslanması için Mc-Nemar analizi kullanıldı. Analizler sonucunda çift yönlü p değeri raporlandı ve 0.05'in altında ki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Hasta özellikleri

Çalışmaya toplamda 98 hasta dahil edilmiştir. Tüm grupta median takip süresi 20 gün idi (6-48). Hastaların ortanca yaşı 59 (28-82) olup, tüm grupta 52 (53%) erkek hasta ve 46 (%47) kadın hasta yer almaktaydı. Hastaların %84'ünde ECOG skoru 0-1 idi ve ECOG skoru 2 olan hasta oranı %16'dı. Hastaların %46'i adjuvan yada neoadjuvan endikasyonlarla kemoterapi alıyor iken, %54 oranında hasta metastatik hastalık nedeniyle kemoterapi alıyordu. En sık kanser bölgesi gastrointestinal sisteme aitti (n=41, %42). Hastaların %46'sında herhangi bir komorbid hastalık mevcut olup, hipertansiyonu olanların oranı %26 iken DM olanların oranı %17 idi. Nötropenik ateş riski açısından hastaların %32'si düşük riskli grupta, %58'i orta riskli grupta ve %10'u yüksek riskli grupta idi. Hastaların genel özellikleri tablo 1a'da verilmiştir.

Tablo-1a: Tüm grupta ki hastaların genel özellikleri

Özellikler	Toplam, n (%)
Hasta sayısı	98
Median yaş (min-max)	59 (28-82)
Cinsiyet	
Erkek	52 (53)
Kadın	46 (47)
ECOG skor	
0	48 (49)
1	34 (35)
2	16 (16)
Tedavi endikasyonu	
Adjuvan	34 (35)

Tablo-1b: Hastaların birinci ve ikinci vizitte ki özellikleri

	Neoadjuvan	11 (11)
	Metastatik	53 (54)
Kanser bölgesi		
	Gastrointestinal sistem	41 (42)
	Genitüriner sistem	17 (17)
	Akciğer kanseri	11 (11)
	Meme kanseri	21 (22)
	Diğer	8 (8)
Komorbid hastalık		
	Var	46 (46)
	Yok	53 (54)
Hipertansiyon		
	Var	25 (26)
	Yok	73 (74)
Diabetes Mellitus		
	Var	18 (18)
	Yok	80 (82)
Nötropenik Ateş Riski		
	Düşük	31 (32)
	Orta	57 (58)
	Yüksek	10 (10)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status		

Birinci vizit

Birinci vizitte G-CSF verilen hasta sayısı 50 (%51) idi. Bu tedavinin 19'u (%19) primer profilaksi amacıyla verilmiş iken, 31'i (%32) sekonder profilaksi amacıyla verildi. Hastaların 46'sına (%47) filgrastim verilmişti, 4'üne (%4) ise lipeg-filgrastim verilmişti. G-CSF kullanımının median süresi 3 gün (1-5) idi. Hastaların kemoterapi öncesi bakılan biyokimyasal ve tam kan sayımı parametreleri tablo 1b' de gösterilmiştir. Hastaların 2'sinde (%2) ateş, 8'inde (8%) öksürük, 7'sinde (%7) balgam, 17'sinde (%18) halsizlik, 2'sinde (%2) miyalji, 4'ünde (%4) nefes darlığı ve 1 (%1) hastada ise tat hissinde kayıp şikayeti vardı. Hastaların birinci vizitte sorgulanan semptomları tablo 2'de gösterilmiştir. Birinci vizitte nötropenik ateş açısından yüksek riskli hastaların (n=10) hepsine G-CSF verilmişti, orta riskli grupta olan 57 hastadan 35'ine G-CSF verilmişti, düşük risk grubunda olan 31 hastadan ise 5'ine G-CSF verilmişti. G-CSF kullanımı ile nötropenik ateş risk grupları tablo 3'te gösterilmiştir.

Özellikler	Toplam, n (%)		p değeri
	Birinci vizit	İkinci vizit	
G-CSF kullanımı			
Var	50 (51)	37 (38)	0.035*
Yok	48 (49)	61 (62)	
Profilaksi tipi			
Primer	19 (19)	0	<0.0001*
Sekonder	31 (32)	37 (38)	
G-CSF türü			
Filgrastim	46 (47)	35 (36)	0.302
Lipeg-filgrastim	4 (4)	2 (2)	
Median G-CSF süresi (gün) (min-max)			
	3 (1-5)	3 (1-4)	0.083
Median Üre düzeyi			
	30.5 (15-209)	30.0 (17-168)	0.173
Median Kreatinin düzeyi (min-max)			
	0.75 (0.41-2.87)	0.74 (0.41-0.38)	0.483
Median Total protein düzeyi (min-max)			
	6.8 (5.3-8.0)	6.6 (4.5-7.8)	0.003*
Median Albumin düzeyi (min-max)			
	4.3 (2.8-4.9)	4.2 (2.7-5.0)	0.035*
Median AST düzeyi (min-max)			
	19 (8.0-76.0)	17 (8.0-76.0)	0.653
Median ALT düzeyi (min-max)			
	23.0 (7.0-170.0)	22.0 (8.0-156.0)	0.751
Median ALP düzeyi (min-max)			
	96 (34.0-389.0)	99.5(43.0-280.0)	0.684
Median LDH düzeyi (min-max)			
	192 (92-699)	213 (83-698)	0.001*
Median Total Bilirubin düzeyi (min-max)			
	0.5 (0.2-3.1)	0.4 (0.2-3.3)	0.075
Median Direkt Bilirubin düzeyi (min-max)			
	0.1 (0.1-0.9)	0.1 (0.1-1.0)	0.076
Median Na düzeyi (min-max)			
	141 (121-145)	140 (128-146)	0.030*
Median K düzeyi (min-max)			
	4.4 (3.3-5.6)	4.4 (3.5-5.5)	0.945
Median Ca ⁺⁺ düzeyi (min-max)			
	9.4 (8.0-11.1)	9.1 (7.50-10.70)	<0.001*
Median WBC sayısı (min-max)			
	5.98 (3.11-18.27)	5.71(3.27-26.84)	0.769
Median Neu sayısı (min-max)			
	3.56 (1.92-15.61)	3.61(1.04-23.50)	0.866
Median HB konsantrasyonu (min-max) (g/dL)			
	11.8 (8.4-15.4)	11.7 (8.0-14.8)	0.020*
Median PLT sayısı (min-max)			
	286 (86-842)	256 (113-842)	0.645
G-CSF:Granülosit-Koloni Stimüle Edici Faktör, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, , ALP: Alkale Fosfataz, LDH: Laktat Dehidrogenaz, WBC: Beyaz Küre Sayısı, Neu: Nötrofil, HB: Hemoglobün, PLT: Platelet.			

Tablo-2: Hastaların birinci ve ikinci vizitte ki semptom değerlendirmesi

Semptomlar	Toplam, n (%)	p değeri
------------	---------------	----------

Adress for correspondence:(6punto) (metne çok yakın olursa bir alta kaydırılacak

e-mail:

Available at www.actaoncologiaturcica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

		Birinci vizit	İkinci vizit	
Ateş				
	Var	2 (2)	1 (1)	1.00
	Yok	96 (98)	97 (99)	
Öksürük				
	Var	8 (8)	1 (1)	0.039*
	Yok	90 (92)	97 (99)	
Balgam				
	Var	7 (8)	0	0.016*
	Yok	91 (92)	98	
Halsizlik				
	Var	17 (18)	8 (8)	0.004*
	Yok	81 (82)	90 (92)	
Myalji				
	Var	2 (2)	1 (1)	1.00
	Yok	96 (98)	97 (99)	
Dispne				
	Var	4 (4)	0	0.125
	Yok	94 (96)	98	
Anosmi				
	Var	0	0	N/A
	Yok	98	98	
Tat kaybı				
	Var	1 (1)	0	1.00
	Yok	97 (99)	98	

Tablo-3: Nötropenik ateş risk grupları ve G-CSF kullanım oranları

Nötropenik ateş riski	G-CSF kullanımı	
	Var	Yok
Yüksek risk	10 (100%)	0
Orta risk	35 (61%)	22 (39%)
Düşük risk	5 (16%)	26 (84%)

İkinci vizit

İkinci vizitte G-CSF verilen hasta sayısı 37 (%38) idi. Bu tedavilerin tamamı sekonder profilaksi şeklinde verilmişti. 35 hasta (%36) filgrastim almıştı ve 2 (%2) hastada lipeg-filgrastim kullanılmıştı. Median G-CSF kullanım süresi 3 gün (1-4) idi. Hastaların ikinci vizitte kemoterapi öncesi bakılan biyokimyasal analizler ve tam kan sayımı sonuçları tablo 1b'de gösterilmiştir. Hastaların 1'inde ateş, 1'inde öksürük, 8'inde halsizlik ve 1'inde myalji mevcut iken hiçbir hastada balgam, nefes darlığı, koku ve tat kaybı yoktu. Hastaların ikinci vizitte öksürük,

balgam ve halsizlik şikayeti istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu saptandı. Hastaların ikinci vizitte sorgulanan semptomları tablo 2'de gösterilmiştir. İkinci vizitte G-CSF kullanım oranı istatistiksel olarak anlamlı olarak birinci vizite göre daha düşüktü (%51 vs %38, p=0.035). Ayrıca, birinci vizite kıyasla hastaların median total protein, albumin, plazma Na⁺ düzeyi, plazma Ca⁺⁺ düzeyi, median hemoglobin konsantrasyonu ve platelet sayısı ikinci vizitte daha düşük iken, median LDH düzeyi ikinci vizitte daha yüksek saptandı (tablo 1b).

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda Covid 19 pandemi döneminde önemli bir merkez olan hastanemizin Tıbbi Onkoloji kliniğinde kemoterapilerini sorunsuz bir şekilde aldığı, birbirini müteakip iki vizit ile gözlemlenen hastaların özellikleri ortaya konulmuştur. Hastaların birinci vizit ile ikinci vizit arasında ateş, myalji, dispne, koku ve tat kaybı semptomları açısından benzerlik bulunur iken,

ikinci vizitte öksürük, balgam ve dispne şikayetleri istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az olduğu saptanmıştır. Bu farklılığın kemoterapiye bağlı olarak primer kanser hastalığının semptomlarında ki gerileme ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca G-CSF kullanımının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu gözlemlenmiştir. Bunun nedeni olarak ise pandemi şartlarında özellikle orta riskli grupta ki hastalarda nötropeni kaynaklı immunsupresyondan korunmak için G-CSF kullanımının ilk vizitte daha da artışı olduğunu düşünmekteyiz. G-CSF kullanımının hastane yatış süresinde azalma, nötrofil artış süresinde azalma, rölatif doz intensitesinde artışa neden olduğu pandemi öncesinde yapılmış olan çalışmalar ile gösterilmiştir (9, 10). Covid 19 enfeksiyonu esnasında terapötik amaçlı kullanımı ile ilgili olarak mortalitede artışa ve hastalığın kötü seyretmesine katkıda bulunduğu dair kısıtlı veri olmasına karşın henüz profilaksi amacıyla kullanımı ile ilgili olarak yeterli veri yoktur (11, 12). Pandeminin olmadığı şartlarda G-CSF kullanımı ile ilgili literatürde yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında özellikle orta risk grubunda ki hastalarda G-CSF kullanımının literatüre göre daha fazla olduğu görülmektedir. Arnold L., ve ark yaptıkları bir populasyon bazlı kohort çalışmasında 1894 kolorektal ve akciğer kanseri hastalarının verileri incelenmiş ve nötropenik ateş açısından düşük riskli grupta G-CSF kullanım oranı %10 iken, orta riskli grupta ki hastalarda G-CSF kullanım oranının %18 olduğu görülmüştür (13). Hastaların median G-CSF kullanım süresi açısından birinci ve ikinci vizitte fark olmadığı saptanmıştır. Hastaların laboratuvar analizlerine bakıldığında ise, kemoterapiye bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede total protein ve albumin düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir ($p=0.003$ ve $p=0.0035$). Ayrıca hastaların ikinci vizitte plazma Na^+ ve Ca^{++} düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu gözlenmiştir. Bu düşüşün kemoterapiye bağlı olarak hastalarda azalan oral alım ve plazma albumin düzeylerinde ki düşüş ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ($p=0.030^*$ ve $p<0.001$). Hastaların tam kan

sayımı analizlerinde her iki vizitte de median WBC, Neu, Plt sayısının normal olduğu gözlenmiştir; fakat grade 1 anemi her iki vizitede saptanmıştır. Hastaların median hb düzeylerinde ikinci vizitte istatistiksel olarak anlamlı olarak düşüş olmasına rağmen grade 1 düzeyinde kalması nedeniyle kemoterapi almalarına engel oluşturmadığı görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda, semptomatik olarak Covid 19 enfeksiyonu ile ilgili ciddi şüphe oluşturmayan ve biyokimyasal analizleri ve tam kan sayımı sonuçları normal aralıklarda olan hastalarda primer yada sekonder profilaksi amaçlı G-CSF kullanımı ile hastalar kemoterapilerini sorunsuz bir şekilde aldıkları görülmüştür.

Kanser hastalığının dünya genelinde ciddi bir sağlık problemi olması ve sürekli bir izlem ve bazen de tedavi gerektiren bir hastalık olması nedeniyle Covid 19 pandemisi sürecinde yönetimi daha da zorluk arz etmektedir. Bununla ilgili olarak bazı kanser cerrahisi, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinin pandemi şartlarında düzenlenmesi ile ilgili olarak bazı otoriteler tarafından çeşitli öneriler sunulmuştur (14-16). Buna rağmen henüz tüm dünyada yaygın kabul görmüş ve günlük pratikte uygulanan, kanser hastalarına özel bir Covid 19 protokolü bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili daha çok prospektif ve büyük örneklem sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmamızın retrospektif olması ve nispeten küçük bir hasta grubu ile kısa takip süresi en önemli kısıtlılıklarımız olduğunu düşünüyoruz. Sonuç olarak, pandemi şartlarında kanser hastalarının tedavi ve takiplerinin fayda zarar oranı gözetilerek devam ettirilmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda belirttiğimiz limitler içinde kalarak hastalar takip süresince Covid 19 enfeksiyonuna yakalanmadan sorunsuz bir şekilde tedavilerini alabilmişlerdir. Kanser hastalarının Covid 19 pandemisi süresince yönetimi ile ilgili olarak daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarların hiçbir çıkar çatışması yoktur.

Referanslar:

1. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China:

- Challenges for Global Health Governance. *JAMA*. 2020;323(8):709-10.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (London, England). 2020;395(10224):565-74.
 3. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. 2020;50(10):e13378.
 4. Ssentongo P, Ssentongo AE. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. 2020;15(8):e0238215.
 5. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):335-7.
 6. Wang H, Zhang L. Risk of COVID-19 for patients with cancer. *The Lancet Oncology*. 2020;21(4):e181.
 7. Jarahzadeh MH, Asadian F, Farbod M, Meibodi B, Abbasi H, Jafari M, et al. Cancer and Coronavirus Disease (COVID-19): Comorbidity, Mechanical Ventilation, and Death Risk. *J Gastrointest Cancer*. 2020:1-5.
 8. Cavalcanti IDL, Soares JCS. Impact of COVID-19 on cancer patients: A review. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*.n/a(n/a).
 9. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4198-214.
 10. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(21):3158-67.
 11. Nawar T, Morjaria S, Kaltsas A, Patel D, Perez-Johnston R, Daniyan AF, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in COVID-19: Is it stimulating more than just the bone marrow? *Am J Hematol*. 2020;95(8):E210-E3.
 12. Morjaria S, Zhang A, Kaltsas Md A, Parameswaran R, Patel D, Zhou W, et al. The Effect of Neutropenia and Filgrastim (G-CSF) in Cancer Patients With COVID-19 Infection. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2020.
 13. Potosky AL, Malin JL, Kim B, Chrischilles EA, Makgoeng SB, Howlader N, et al. Use of Colony-Stimulating Factors With Chemotherapy: Opportunities for Cost Savings and Improved Outcomes. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(12):979-82.
 14. Day AT, Sher DJ, Lee RC, Truelson JM, Myers LL, Sumer BD, et al. Head and neck oncology during the COVID-19 pandemic: Reconsidering traditional treatment paradigms in light of new surgical and other multilevel risks. *Oral Oncol*. 2020;105:104684.
 15. Tey J, Ho S, Choo BA, Ho F, Yap SP, Tuan JKL, et al. Navigating the challenges of the COVID-19 outbreak: Perspectives from the radiation oncology service in Singapore. *Radiother Oncol*. 2020;148:189-93.
 16. Rodler S, Apfelbeck M, Stief C, Heinemann V, Casuscelli J. Lessons from the coronavirus disease 2019 pandemic: Will virtual patient management reshape uro-oncology in Germany? *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2020;132:136-40.

Survival Of A Patient With Anaplastic Thyroid Cancer Following Neoadjuvant Chemotherapy Regimen 'Cisplatin Doxorubicin' And Surgery - A Case Report

Neoadjuvan Kemoterapi Rejimi 'Sisplatin Doksorubisin' Ve Cerrahinin Ardından Anaplastik Tiroid Kanseri Olan Bir Hastanın Sağkalımı - Bir Olgu Sunumu

Gökhan Giray Akgül¹, Ebru Esen¹, İsmail Erturk², Müjdat Turan¹, Melih Akıncı¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 09.09.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 16.09.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.49932

ÖZET

Anaplastik tiroid karsinomu (ATC), etkili sistemik tedavileri olmayan nadir görülen, ölümcül bir hastalıktır. ATC genellikle hızlı büyüyen tiroid kitlesi ile birlikte özofagus ve trakeadaki kitle etkisine bağlı olarak disfaji, disfoni veya ses kısıklığı, stridor ve dispne semptomlarına neden olan lokal semptomlarla gösterir. Boyunda şişlik nedeniyle hastanemize sevk edilen 56 yaşındaki kadın hasta olgusunu sunuyoruz. Tiroidde boynunun sol tarafında palpe edilebilen, sert, hareketsiz bir tümör ve palpe edilebilen, hareketsiz bir lenf nodu saptandı. Hastaya birinci basamak tedavi olarak 75 mg / m² / gün cisplatin, 21 günde bir doksorubisin 60 mg / m² / gün 21 günde bir 6 kür kemoterapi rejimi uygulandı. 6 kür kemoterapi sonrası F18-FDG-PET' de kitle saptanmadı. Radyolojik olarak tam remisyon sağlandı. Hasta 2 hafta sonra opere edildi. Total tiroidektomi, bilateral santral ve sol modifiye radikal servikal lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Cerrahi olarak tam R0 rezeksiyonu sağlandı.

Sağkalım açısından en iyi sonuçlar, cerrahi, eksternal radyoterapi ve kemoterapiyi birleştiren multidisipliner bir tedavi ile elde edilir. Fakat multidisipliner tedaviye rağmen, tedaviye yanıtlar umut verici değildir. Birinci basamak neoadjuvan kemoterapi rejimleri, özellikle cerrahi tam R0 rezeksiyon şansı az olan hastalarda tercih edilebilir bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: Anaplastik Tiroid Kanseri, Neoadjuvan Kemoterapi, Neoadjuvan Tam Yanıt

ABSTRACT

Anaplastic thyroid carcinoma(ATC) is a rare, lethal disease with no effective systemic therapies. ATC usually manifests itself with the local symptoms due to a rapidly enlarging thyroid mass, that causing dysphagia, dysphonia or hoarseness, stridor, and dyspnea symptoms due to mass effect on the esophagus and trachea. We report the case of a 56 year-old woman who was referred to our hospital due to swelling in the neck. A palpable, hard, immobile tumor was observed in the left side of his neck in thyroid, along with a swollen, palpable, immobile lymph node. The patient underwent chemotherapy regimen as cisplatin 75 mg/m²/day at D1, doxorubicin 60 mg/m²/day D1, every 21 days) regimen as first-line therapy for six cycles. No mass was detected in F18- FDG-PET after six cycled of chemotherapy. Complete remission was achieved radiologically. The patient underwent surgery after two weeks. Total thyroidectomy, bilateral central and left modified radical cervical lymph node dissection were performed. A surgical complete R0 resection was achieved. The best results in terms of survival are obtained with a multidisciplinary treatment combining surgery, external beam radiotherapy and chemotherapy. Despite multidisciplinary treatment, responses to treatment are not promising. Neoadjuvant chemotherapy can be a preferable choice especially for the one who have a little chance for surgical complete R0 resection.

Keywords: Anaplastic Thyroid Cancer, Neoadjuvant Chemotherapy, Neoadjuvant Complete Response

INTRODUCTION

Anaplastic thyroid cancer (ATC) is a rare but one of the deadliest cancers in humans. Its reported incidence is less than 2% of all thyroid cancer (TC) cases but has a mortality rate of 90% with a median survival of 6 months. (1,2,3) According to 'The American Joint Committee on Cancer (AJCC)' ATC is regarded as stage IV TC, independently from tumor size and presence of lymph node or distant metastasis, and it is often metastatic at the first presentation.(4)

ATC often presents with a rapidly expanding neck mass that causing dysphagia, dysphonia or hoarseness, stridor, and dyspnea symptoms due to mass effect on the esophagus and trachea. Most patients with ATC are not surgical candidates because of some patients may have few symptoms until the cancer is quite advanced.(5)

Standard treatment for patients with ATC should be based on a multidisciplinary consensus includes surgical resection, high dose external beam radiation (EBRT), and chemotherapy. Doxorubicin, docetaxel/paclitaxel and platins are endorsed by ATA guidelines in ATC, even though with no improvement of the survival in advanced ATC.(6)

Here we report a rare case of a patient with ATC (AJCC 8e) T4a, N1b, stage IVC, who underwent neoadjuvant chemotherapy regimen as cisplatin + doxorubicin, complete remission was obtained.

CASE:

A 56-year-old woman was referred to our clinics due to swelling in the neck. A palpable, hard, immobile tumor was observed in the left side of her neck in thyroid, along with a swollen, palpable, immobile lymph node. Cervical computer tomography (CT) revealed a calcified tumor with internal heterogeneity, 5×3 cm in size that was continuous with the upper pole of the left thyroid lobe, as well as enlargement (5.2×7.4 x 9.3 cm in size) of the left cervical lymph node. Secondary to the tumor, the trachea is pushed to the right lateral and has a slightly compressed appearance. The margins of this lesion with the

left main carotid artery cannot be clearly selected (Figure 1).

The thyroid ultrasound examination revealed a solid nodule in the heterogeneous echo in the left thyroid lobe, the largest size of this nodule was 5 x3 cm and had apparent microcalcification areas. In the left cervical chain, multiple pathological lymph nodes were observed at levels 2,3, and 4. As well as, multiple pathological lymph nodes were observed in the left and right central areas. Thyroid function tests revealed the following: Serum level of thyrotropin (TSH) = 1.85 IU/ml (range 0.38–5.33 IU/ml), thyroglobulin = 8.23 ng/ml (range 1.15–50.03 ng/ml).

Thyroid fine needle aspiration was performed from the mass in the cervical region and from the nodule in the thyroid gland. Histological features and immunohistochemistry were consistent with anaplastic thyroid carcinoma.

F-18 fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (F18- FDG-PET) revealed metastasis in the right apex of the lung. The patient was diagnosed as staged IVC. The patient underwent chemotherapy regimen as cisplatin 75 mg/m²/day at D1, doxorubicin 60 mg/m²/day D1, every 21 days) regimen as first-line therapy for six cycles. No mass was detected in F18- FDG-PET after six cycles of chemotherapy. Complete remission was achieved radiologically (Figure 2). The patient underwent surgery after two weeks. Total thyroidectomy, bilateral central and left modified radical cervical lymph node dissection were performed. A surgical complete R0 resection was achieved.

Postoperative pathology revealed necrosis, chronic inflammation and prominent fibrohistiocytic reaction were observed in the mass lesion, which were described in macroscopy and ultrasonography, holding almost all of the left lobe. Metastatic lymph node was not found, 76 pieces of reactive lymph nodes were detected. The largest of the lymph nodes had necrosis and fibrohistiocytic reaction, which may be associated with neoadjuvant therapy.



Figure 1: Tumoral mass deviating the trachea before neoadjuvant chemotherapy treatment



Figure 2: Complete response after treatment

DISCUSSION:

It has been reported that 15—50% of patients have significant local infiltration and distant metastases at the time of diagnosis of anaplastic carcinoma of the thyroid (7). All patients diagnosed with ATC are classified as stage IV according to the American Joint Committee on Cancer TNM system (6).

No effective treatment for ATC has been established, long-term survival is rare (8,9). Patients with localized disease not amenable to surgical resection can be treated with neoadjuvant chemo-radiotherapy, but the role of this treatment modality is still debated. Single-treatment modality is ineffective in the management of ATC. The best results in terms of survival are obtained with a multidisciplinary treatment combining surgery, external beam radiotherapy and chemotherapy. Despite multidisciplinary treatment, responses to treatment are not promising. Shimaoka K et al. demonstrated that the response rate achieved by the combination of doxorubicin plus cisplatin is superior to that achieved by single-agent (10). Also we achieved complete remission in our case similar to the literature.

Our case management is better than the ones which were treated with debulking surgery,

accelerated hyperfractionated EBRT, and chemotherapy. In our case, the neoadjuvant chemotherapy with the combination of doxorubicin plus cisplatin was effective and gave a good chance for surgical treatment. On the other hand, recently new chemotherapies which target the molecular pathways at the basis of ATC aggressiveness and progression are under evaluation. The results of clinical trials with the combination of agents has been shown to be promising for patients with BRAF V600E mutated ATC with locally advanced, unresectable, or metastatic ATC. (11) These new strategies for ATC would probably be the first choice therapy for the selected patients in the future.

Anaplastic thyroid carcinoma has a dismal prognosis and there is a strong need for innovative treatments (12). Alone surgical therapy is not promising as the overall survival of the patients even with R0 and R1 resections were not satisfying (12). Since ATC is a rare and aggressive tumor, it is still challenging to predict the patient clinical therapy responsiveness, achieving about 10 months of median survival. Represented clinical and radiologically local advanced and metastatic case which was achieved complete response with neoadjuvant cisplatin or doxorubicin chemotherapy was a rare one. Neoadjuvant chemotherapy can be a preferable choice especially for the one who have a little chance for surgical complete R0 resection.

REFERENCES

1. Hundahl S A, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2438-48.
2. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: Clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 4043-9.
3. Ragazzi M, Ciarrochi A, Sancisi V, Gandolfi G, Bisagni A, Piana S. "Update on anaplastic thyroid carcinoma: Morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer." *Int J Endocrinol* 2014; 2014:790834; PMID:25214840; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/790834>
4. Grene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *Thyroid, AJCC cancer staging manual*. 6th Ed. New York: Springer-Verlag, 2002:77.
5. Shikha Saini, Kiara Tulla, Ajay V Maker, Kenneth D Burman, Bellur S Prabhakar. Therapeutic Advances in Anaplastic Thyroid Cancer: A Current Perspective. *Mol Cancer*. 2018 Oct 23;17(1):154. doi: 10.1186/s12943-018-0903-0



6. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012;22:1104-39. 10.1089/thy.2012.0302
7. Sherman SI: Anaplastic carcinoma: Clinical aspects. In *Thyroid Cancer* (Wartofsky L, Van Nostrand D, eds), 2006; pp 629—632, Humana Press, Totowa, NJ.
8. Hirokawa M, Sugitani I, Kakudo K, Sakamoto A, Higashiyama T, Sugino K, Toda K, Ogasawara S, Yoshimoto S, Hasegawa Y, Imai T, Onoda N, Orita Y, Kammori M, Fujimori K, Yamada H: Histopathological analysis of anaplastic thyroid carcinoma cases with long-term survival: A report from the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan. *Endocr J* 2016; 63: 441—447.
9. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C: Undifferentiated (anaplastic) carcinoma. In *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics: Tumors of Endocrine Organs*, 2004; pp 77—80, IARC Press, Lyon.
10. Shimaoka, K. "Schoenfeld da, deWysWd, Creech rH, de-Conti r. a randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma." *Cancer* 56 (1985): 2155-60
11. Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, et al. Novel treatments for anaplastic thyroid carcinoma. *Gland Surg.* 2020;9 (Suppl 1):S28-S42. doi:10.21037/gs.2019.10.18
12. Karaman N, Yılmaz KB, Özaslan C, Altınok M. Thyroid Carcinoma: Clinical Features, Prognostic Factors and Treatment Outcome. *ActaOncologicaTurcica* 2009; 42: 1 -7.

Encysted Spermatic Cord Hydrocele in Adults: A Case Report and Review of the Literature

Yetişkinlerde Spermatic Kord Hidrozel: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Barış Esen¹, Serdar Sarıdemir², Gulbin Guleryuz Bolsu³, Ayşe Ceren Doğanözü⁴

¹Haymana Devlet Hastanesi, Üroloji

²Haymana Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi

³Haymana Devlet Hastanesi, Radyoloji

⁴Haymana Devlet Hastanesi, Anestezi Ve Reanimasyon

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.06.2020 Dergiye Kabul Tarihi:17.07.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.70037

ÖZET

Spermatic kord hidrozel (SCH), testisler fetal gelişim sırasında skrotuma inerken, processus vaginalis'in (PV) kapanması esnasında bir anormallikten kaynaklanır. Testis üzerindeki spermatic kord boyunca kapalı bir sıvı toplanmasıdır. İki tür SCH vardır. "Encysted" tipi hem proksimal hem de distal uçlarda kapalıdır ve periton boşluğu ile iletişim kurmaz. Füniküler tip iç inguinal halkada proksimal kaynaklıdır ve distal olarak kapalıdır, bu nedenle periton boşluğu ile iletişim kurar. Literatürde olguların çoğu pediyatrik hastalarda bildirilmiştir ve erişkinlerde SCH oldukça nadirdir. Burada inguinal şişlik ve aralıklı kasık ağrısı ile başvuran 51 yaşında bir erkekte encysted tipte bir SCH olan bir olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hidrozel, Kord hidrozel, Encysted hidrozel, Füniküler hidrozel

ABSTRACT

Spermatic cord hydrocele (SCH) is caused by an aberration in the closure of the processus vaginalis (PV) as the testicles descend into scrotum during fetal development. It is an enclosed fluid collection along the spermatic cord above the testicle. There are two types of SCH. The "encysted" type is closed at both proximal and distal ends and does not communicate with the peritoneal cavity. Funicular type is patent proximally at the internal inguinal ring and closed distally, thus communicates with the peritoneal cavity. In the literature, most of the cases were reported in pediatric patients and SCH in adults is extremely rare. Herein we present a case with an encysted type of SCH in a 51-year-old male presenting with inguinal swelling and intermittent groin pain.

Keywords: Hydrocele, Cord hydrocele, Encysted hydrocele, Funicular hydrocele

Case Report

A 51-year-old male presented with swelling in the left inguinal region and intermittent dull aching pain for the last 2 months. The patient noted that his pain had progressed for the last 2 weeks. Patient had no previous malignancy or systemic disease. There was no history of abdominal pain, vomiting, fever or constipation. Abdominal examination and bowel sounds were normal. Genitalia examination was normal. Transillumination test and cough impulse tests were negative. Local physical examination revealed a globular, soft and mobile swelling along the spermatic cord. The swelling was completely separate from the testicle. All baseline blood

tests, testicular tumor markers and systemic evaluation were normal. Ultrasound (US) examination showed a 72*11-mm, septated and well demarcated anechoic cystic lesion along spermatic cord (Figure 1). The anechoic mass was avascular when evaluated by color Doppler US. No bowel wall signature or peristalsis was observed. There was no scrotal hydrocele in the US examination.

Left inguinal exploration was performed. A cystic structure that was attached to spermatic cord was observed (Figure 2A and 2B). After careful dissection of the cyst from the spermatic cord, it was shown that both ends of the cyst were closed. The encysted type SCH with a size of 6.5*1.5*1 cm was enblockly excised (Figure 2C). Aspiration of

the contents of the cyst revealed an amber colored fluid. Biochemical analysis of the fluid revealed lower total protein (3.8 g/dl) and albumin (2.9 g/dl) levels than blood serum. Other biochemical results (such as electrolytes, cre, urea, alt, ast, uric acid levels) were almost similar with blood serum. Histopathological examination of the cyst wall was consistent with a benign cystic structure. No postoperative complication was observed. Patient was symptom-free at postoperative 1. month.

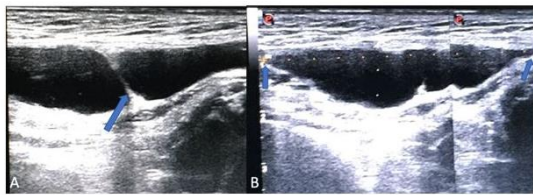


Figure 1: Longitudinal scan of left inguinal spermatic cord and encysted spermatic cord hydrocele. A: Septation of spermatic cord hydrocele (arrow). B: Proximal and distal ends of spermatic cords were enclosed. (3)

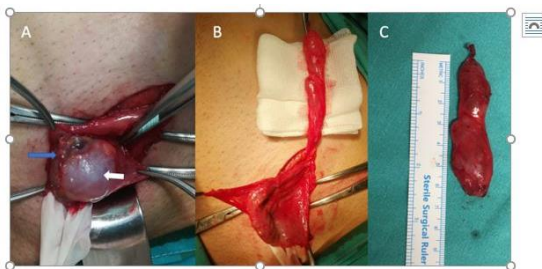


Figure 2: Intraoperative images of the spermatic cord hydrocele and the spermatic cord. A: Spermatic cord hydrocele (white arrow) was attached to the spermatic cord (blue arrow). B: Spermatic cord hydrocele was dissected from the spermatic cord. C: Excised specimen (Both ends were closed - indicating encysted type of SCH)

Discussion

Embryologically, peritoneum bulges into the inguinal canal during third month of gestation and forms PV. As testicles descend into scrotum between 28 and 32 weeks of gestation, they carry two layers of peritoneum and forms a canal between scrotum and peritoneum which is defined as PV. Near the time of birth,

processus should close at both ends; just above the testicle and at the internal inguinal ring. The processus between the two constrictions should undergo involution(1). However, as many as 20% of the population PV remains intact but mostly remains asymptomatic throughout life(1). If there is a widely patent PV containing intraperitoneal contents (bowel, omentum etc.), it is called “indirect inguinal hernia”. If patent PV contains only intraperitoneal fluid, it is defined as “communicating hydrocele”. If PV is obliterated distally but stays patent through internal inguinal ring, it is defined as “funicular type SCH”. “Encysted type of SCH” occurs if PV between two constrictions does not undergo involution.

Spermatic cord hydrocele usually presents as an inguinal bulge which can be difficult to differentiate from other lesions in the groin such as incarcerated inguinal hernia, paratesticular masses (cyst or tumour), inguinal lymphadenopathy, primary tumors of spermatic cord or an ectopic testis. In funicular SCH, bulging may increase with straining or crying and may resolve spontaneously. An encysted SCH does not change in its size and shape with increased intraabdominal pressure. US features of SCH were reported in a case series of 27 children by Rathaus et al. Oval, anechoic, well demarcated and avascular masses were observed in all cases. Internal septation was observed in 4/27 (16%) of patients. The authors emphasized that no abdominal contents should be identified in the lesion.(2) US can differentiate between encysted type and funicular type of SCH by evaluating continuity of the lesion with peritoneum at the internal inguinal ring. Most data about SCH have come from case reports in pediatric patients and data about SCH in adults is scarce.

Table 1: Summary of Reported Adult Cases With Spermatic Cord Hydrocele

Author-year	Number of cases	Age	Presentingsymptoms	Site of thelesion	Size (cm)	Type of SCH	Treatment
Busigo et al. (2007)(3)	3	1. 56 2. 65 3. 69	1. None-Incidental 2. None-Incidental 3. None-Incidental	1. Bilateral 2. Right 3. Right	1. na 2. 4*2.5*1,2 3. na	1. na 2. Funicular 3. na	1. Follow-up 2. Surgicalexcision of cyst 3. Follow-up
Wani et al. (2009)(4)	1	36	Inguinal swelling-pain	Right	5*2.3*1	Encysted	Surgical excision of cyst
Manimarian et. Al. (2014)(6)	1	60	Inguinal swelling-pain	Left	4 cm in diameter	Encysted	Left high orchidectomy
Garg K.M. (2016)(5)	3	1. 23 2. 26 3. 32	1. Inguinal swelling 2. Inguinal swelling 3. Inguinal swelling-pain	1. na 2. na 3. Left	1. na 2. na 3. 2.5*2	1. Encysted 2. Encysted 3. Funicular	1. Surgical excision of cyst 2. Surgical excision of cyst 3. Surgical excision of cyst and propylene mesh placement
Mahapatra et. al. (2015)(7)	1	22	Inguinal swelling	Left	2.6*2.2*1.5	Encysted	Surgical excision of cyst
Currentcase (2020)	1	51	Inguinal swelling-pain	Left	6.5*1.5*1	Encysted	Surgical excision of cyst

na: non-applicable

In 2007, Busigo et al. reported 3 adultcaseswith SCH. Allthreecases had pasthistories of malignanciesandnone had complaints of pain. Theage of thepatientswere 56, 65 and 69 years, respectively. These patients were suspected for possible metastatic disease or any other inguinal mass and monitored with serial CT scans. No progression was observed during follow up and no further surgery was required. (3) Wani et al.

Reported an other adult case of SCH in a 36-year-old male, presenting with groin pain and swelling. They performed right inguinal exploration and excised the encysted hydrocele of spermatic cord.(4) In another case series, 3 adult patients with SCH were reported by Garg K.M. Patients were 23, 26 and 32 years old, respectively. All patients had complaints of groin pain. 2 cases had encysted type and 1 case had funicular type of SCH. Excision of



SCH was performed in patients with encysted type of SCH. The patient with funicular type of SCH underwent a repair of posterior wall of inguinal canal by propylene mesh placement besides excision of the SCH.(5) Manimarian et al. reported a SCH in a 60-year-old patient, mimicking incarcerated inguinal hernia. The patient suffered from intermittent dullaching pain for 3 days. Left inguinal exploration was performed and a cystic structure which was attached to spermatic cord was observed. Left testis was found to be small and atrophic and left high orchidectomy was done along with resection of the cyst.(6) Mahapatra et. al. Reported an other 22-year-old adult case with an encysted type of SCH. Patient was treated with excision of the SCH without any complications.(7) Here in, we present a case with encysted type of SCH in 51-year-old male who presented with left inguinal swelling and pain. Similar with previous case reports,

patient underwent left inguinal exploration and the cyst was excised totally. All reported adult cases with SCH in the literature were summarized in Table 1.

Inconclusion, SCH is a rare clinical entity and data about SCH in adults is scarce. In literature, 10 adult SCH cases were reported previously. Age at diagnosis ranged between 22-69 years. US is an useful diagnostic tool to differentiate SCH from other causes of inguinal swelling. Encysted type of SCH can be differentiated from funicular type by using US. In symptomatic patients, encysted type of SCH can be treated with surgical excision. In funicular type, a repair of posterior wall of inguinal canal should be considered to avoiding uinalhernia after excision of SCH.

CONFLICTS OF INTEREST:

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Martin LC, Share JC, Peters C, Atala A. Hydrocele of the spermatic cord: embryology and ultrasonographic appearance. *Pediatr Radiol.* 1996;26(8):528-30.
2. Rathaus V, Konen O, Shapiro M, Lazar L, Grunebaum M, Werner M. Ultrasound features of spermatic cord hydrocele in children. *Br J Radiol.* 2001;74(885):818-20.
3. Busigo JP, Eftekhari F. Encysted spermatic cord hydroceles: a report of three cases in adults and a review of the literature. *Acta Radiol.* 2007;48(10):1138-42.
4. Wani I, Rather M, Naikoo G, Gul I, Bhat Z, Baba A. Encysted hydrocele of cord in an adult misdiagnosed as irreducible hernia: a case report. *Oman Med J.* 2009;24(3):218-9.
5. Garg KM. Spermatic Cord Hydrocele In Adults: Experience of Three Cases. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS).* 2016;15(11):78-9.
6. D M, M KT, Khan DM. Encysted Spermatic Cord Hydrocele in a 60-year-old, Mimicking Incarcerated Inguinal Hernia: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(2):153-4.
7. Bibekananda Mahapatra AP, Abhishek Mahadik, Qurratulain Chougale. Encysted hydrocele of the cord presenting as a groin swelling in an adult: a case report. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2015;3(9):2475-7.

Breast Radiology Practices During The Covid-19 Pandemic

COVID-19 Pandemisi Sürecinde Meme Radyolojisi

Irmak Durur Subaşı

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.08.2020 Dergiye Kabul Tarihi: 31.08.2020 Doi: 10.5505/aot.2020.13540

ÖZET

Meme kanseri taramasının en önemli amacı, kanserin erken evrede yakalanarak meme kanserine bağlı ölümlerin azaltılmasıdır. COVID-19 salgını, hastaların ve sağlık çalışanlarının sağlık durumu ile ilgili acil bir sorun olarak kısa bir süre önce dünya gündemini ve genel kaygıları değiştirmiştir. Hala meme taramasının amacı mortaliteyi azaltmaktır; ancak bunun COVID-19 (SARS-COV-2) kaynaklı ölümlere neden olmaması için ayrıntılı rehberler oluşturulmalıdır.

Anahtar Kelimeler:biyopsi, mamografi, meme ultrasonografisi, SARS-COV-2

ABSTRACT

The most important goal of breast cancer screening is to detect cancer at an early stage and reduce deaths due to breast cancer. The COVID-19 pandemic has recently changed the world agenda and general concerns as an urgent issue regarding the health status of patients and healthcare workers. Still, the goal of breast screening is to reduce mortality; However, detailed guidelines should be created so that this does not cause deaths from COVID-19 (SARS-COV-2).

Key Words:biopsy, breast ultrasonography, mammography, SARS-COV-2

Giriş

Koronavirüs hastalığı (COVID-19); şiddetli akut solunum sendromukoronavirüs 2 (SARS-COV-2)'nin sebep olduğu enfeksiyöz bir hastalıktır. İlk defa Aralık 2019'da Çin'in Hubei eyaletinin en büyük kenti olan Wuhan'da ortaya çıkmış ve aylar içinde bütün dünyaya yayılmıştır (1). Her ülkede, eyalette ve şehirde oluşturulmak zorunda kalınan ilgili bilim kurulları hastalıkla ilgili birçok bilinmeyen yanı sıra, kolay bulaşmasına ve belirti ve bulgu göstermeyen sağlıklı taşıyıcılara dikkat çekmektedir. Bu durum insanları ihtiyaçları olsa bile toplu bulunulan ortamlardan uzaklaşmaya itmektedir. Ancak yine de COVID-19 salgını varken diğer hastalıklar da devam etmektedir. Böyle bir ortamda akılcı yaklaşımlarla uygun tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşım ön plana çıkmaktadır. Meme sağlığı tüm kadınları ve dolayısıyla tüm insanlığı ilgilendirir. Meme radyolojisi ise günlük rutin içerisinde iş yoğunluğunun bulunduğu alanlardan birini oluşturur.

TheNationalComprehensiveCancer Network (NCCN) rehberlerine göre 40 yaş üzerindeki

ortalama riske sahip, asemptomatik, kadınlarda yıllık mamografi ile meme kanseri taraması yapılmalıdır. Ömür boyu ortalama riski artmış (>%20) olan kadınlarda ise yıllık mamografi ve meme manyetik rezonans görüntüleme ile kanser taraması yapılmalıdır (2). Ayrıca meme ile ilgili çeşitli klinik durumlar için, oldukça ayrıntılı görüntüleme önerileri de bulunmaktadır.

Bu derlemede; dünyanın önde gelen meme görüntüleme derneklerinin COVID-19 pandemisinde, meme radyolojisi ile ilgili öncelikli ve ertelenebilecek durumları tespit ettiği öneri metinleri gözden geçirilerek bu işlemlerle ilgili sağlık çalışanlarının korunma tedbirlerine değinilecektir.

Pandemide Görüntüleme Önerileri

Avrupa Meme Görüntüleme Derneği (*EuropeanSociety of BreastImaging-EUSOBI*), salgın sırasında meme görüntüleme önceliklerini belirleyen "COVID-19 pandemisi sırasında ve pandemiden sonra meme hastalıklarında görüntüleme ve meme kanseri tanısı ile ilgili EUSOBI önerileri (*EUSOBI recommendationsforbreastimagingandcancerdiag*

osisduringandafterthe COVID-19 pandemic)” başlıklı bir öneri metni yayınlamıştır (3). Yazıda erken meme kanserinin mutlaka tedavi gerektiren bir durum olduğuna, ortalama risk altındaki kadınlarda meme kanserinin nispeten yavaş büyüdüğüne ve taramada kısa bir gecikmenin (örn. 6-12 hafta) bu hastalığın genel sonuçlarını olumsuz etkilemeyeceğine dikkat çekilmektedir. Durum tarama için bu şekilde iken hastaların klinik belirtilerinin bulunduğu veya tetkik sürecinin devam ettiği durumlarda; kısa süreli gecikmenin tedavi sonuçlarında önemli değişikliklere sebep olmasa da hastaların psikolojilerini etkileyebileceğine vurgu yapılmaktadır. Bu metinde yapılan önerilerin özellikle hasta ve toplum güvenliği temelinde dengelenmesine de vurgu yapılmaktadır. Genel olarak öneriler şu şekildedir (3):

- “Her ülke, bölge ve hatta şehir farklı bir dizi değişen koşullara karşı karşıya kalacak ve sağlık politikası danışmanları tarafından faaliyetlerin zamanlaması konusunda yönlendirilecektir.
- Meme kanseri kuşkusu taşıyan belirtilere sahip kadınlar mümkün olan en kısa sürede tetkik edilmelidir.
- İğne biyopsisi endikasyonu olan kadınlar (BI-RADS 4 veya 5) mümkün olan en kısa sürede bu işleme girmelidir.
- Evreleme amaçlı veya tedavi sonrası kontrol amaçlı tetkik edilmesi gereken meme kanseri hastaları daha fazla gecikmeden ilgili tetkiklere girmelidir.
- Meme kanseri risk artışı olan, tarama randevusu iptal edilen ve herhangi bir belirti taşımayan kadınlara, önceki tetkikinden sonra tercihen 1 yıl üç ay (15 ay) içinde bir tarama tetkiki yapılmalıdır. Ayrıca bu özelliklere sahip ve mamografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile kombine tarama yapılan kadınlarda, manyetik rezonans görüntüleme yapılması şartıyla mamografi ile tarama bir yıl için atlanabilir.
- Meme kanseri tedavisi gördükten sonra yıllık olarak mamografi ile takip yapılan ve herhangi bir belirti taşımayan kadınların kontrol randevuları, önceki tetkikinden sonra tercihen 1 yıl üç ay (15 ay) içinde planlanmalıdır; bireysel nüfus riskine bağlı olarak bir yıla kadar bir gecikme kabul edilebilir.
- COVID-19 salgınının başlangıcından sonra mamografi taraması yapılamayan ve herhangi bir belirti taşımayan kadınların tetkikleri, söz konusu randevularından sonra tercihen 3-6 ay içinde yapılır. Ortalama bir riske sahip kadınlarda yıllık tarama için bir yıla kadar bir gecikme kabul edilebilir.”

Bu metnin esas olarak memenin taranması, teşhisi ve tedavisi ile sınırlı olduğuna, tüm vücut onkolojik görüntüleme önerilerinin genel onkolojik görüntüleme önerilerine bırakıldığına da değinilmektedir (www.esmo.org , www.asco.org). Yine de bu metin, diğer öneri kaynakları arasında memeye ait klinik durumlar ile ilgili en ayrıntılı belirleme sayılabilir.

Ayrıca Kanada Meme Görüntüleme Derneği (*TheCanadianSociety of BreastImaging-CSBI*) ve Kanada Radyoloji Derneği (*CanadianAssociation of Radiology-CAR*), COVID-19 pandemisi sırasında uyulması gereken ilkeleri açıklamış ve öncelikle korunma tedbirlerine dikkat çekilmiştir (4). COVID-19 için başlıca enfeksiyon mekanizmaları solunum damlacıkları ve tükürüktür. Bu nedenle bu mekanizmanın işlenmesini engelleyen maske kullanımı kuralına, semptomlardan bağımsız olarak bütün hastalar uymalıdır. Meme görüntüleme bölümlerinde hastalar ile yakın çalışan ve fiziksel teması olan tüm personel, cerrahi maske, önlük ve tek kullanımlık eldivenler giymeli, siperlik veya gözlük takmalıdır. N95 maskeleri, yalnızca doğrulanmış veya şüpheli COVID-19 hastalarında, aerosol oluşan işlemlere saklanmalıdır. Karantina dönemlerinde ideal olmasa da evden raporlama yöntemine geçilmiş ise mamografi değerlendirilmesi için 5megapiksel ekran kullanımından vazgeçilmemelidir. Süreç uzarsa ekranlar zaman zaman fizik mühendislerince kontrol edilmelidir (4).

Meme görüntülemede düşük öncelikli durumlar “karantina kaldırılıncaya kadar” ertelenmelidir. Bunlar, belirtsiz hastalarda meme taraması, meme kanserinden tedavi görmüş hastalarda yıllık takip, diğer bulguların yokluğunda meme ağrısı (özellikle dögüsel ve iki taraflı), radyologların değerlendirme veya biyopsi açısından geciktirmede sakınca görmedikleri lezyonlar, kısa süreli takipler, çok genç (25 yaş altı) hastalardaki kuşkulu olmayan lezyonların takibi, jinekomastride değerlendirilmesi, silikon bütünlüğünün değerlendirilmesi ve kist drenajıdır.

Yüksek öncelikli durumlar ise meme apsisi gibi drenaj gerektiren durumlar, inflamatuvar veya lokal ileri meme kanserine dair klinik şüpheler, gebelikle ilişkili meme kanseri şüphesi, multidisipliner konseyde tartışılan ve kritik olduğu belirlenen vakalar, kitle, ciltte kalınlaşma, gamze, kanlı veya sulu (süt gibi olmayan) meme başı akıntısı, aksiller kitle veya lenfödem bulgularından birinin yeni gelişmesi, meme ucunun sonradan içe dönmesidir. Bu durumlar da acil değerlendirme olarak kabul edilmemelidir; COVID-19 tanılı, semptomlar nedeniyle COVID-19 şüpheli, 14 günlük izolasyon süresi içindeki hastaların veya COVID-19 hastası ile yakın temasta bulunmuş kişilerin meme görüntüleme randevusu 14 gün veya yerel halk

sağlığı yetkililerinin önerdiği şekilde ertelenmelidir (4).

Amerika Meme Görüntüleme Derneği (*Society of BreastImaging-SBI*), öncelikle, her şehir ve eyaletin farklı koşullarla karşı karşıya bulunduğu bir halde; meme görüntüleme pratiğini yeniden başlatmak için kararın lokal bazda alınmasına dikkat çekmektedir (5). Bazı tesisler, bölgelerinde hala çok sayıda COVID-19 enfeksiyonuyla başa çıkmaya çalışırken, daha az etkilenen bölgelerdeki uygulamalar, görüntüleme pratiğini yakında yeniden başlatmak için hazırlıklar yapıyor olabilir. Önemli olan güvenli zamanlamanın sağlanmasıdır. Enfeksiyon dalgasının toplumdaki derinliği-hasta yoğunluğu, ilgili bölgeye ait karantina, sokağa çıkma yasağı ve kısıtlamalar, tesislerin durumu, kişisel korunma ekipmanlarının ulaşılabilirliği ve uygun sosyal mesafeyi sürdürme yeteneği gibi birçok faktöre bağlı olarak değişiklik gösterecektir. Meme görüntülemeyi yeniden başlatma kararı, cerrahların, onkologların ve radyasyon onkologlarının yeni teşhis konmuş hastaları kabul etme kapasitesini de hesaba katmalıdır (5).

Güvenli meme görüntüleme uygulaması için öneriler ise(5);

- *Her hastayı COVID-19 maruziyeti veya semptomları için tesise girmeden hemen önce tarayın ve yalnızca COVID-19 tarama sürecini tamamlamış hastalarla devam edin.*
- *Bekleme sırasında topluca bulunmayı önlemek için randevu sayılarını COVID-19 öncesi seviyelere göre azaltın.*
- *Tekrarlayan salgın riski belirgin şekilde azaldığında COVID-19 öncesi seviyelere dönün.*
- *Bekleme ve soyunma odalarında sosyal mesafenin korunabilmesi için şartları düzenleyin.*
- *Hastaların tesiste kaldığı süreyi sınırlandırmak için kayıt, giriş ve çıkış saatlerini değerlendirin ve düzenleyin.*
- *Personel sayısını değerlendirin ve bu sayıyı her hasta için mümkün olan asgari sayı ile sınırlayın.*
- *Personelin ve hastaların tüm ziyaretler için maske takmasını sağlayın.*
- *Kişisel korunma ekipmanlarını değerlendirin.*
- *Hastaların tesis ziyaretlerinin süresini ve sayısını azaltmak için kolaylaştırılmış veya kısaltılmış görüntüleme protokolleri uygulamayı düşünün (kısaltılmış MRI protokolleri, aynı gün tarama yorumu, aynı gün biyopsi performansı gibi).*

Sonuç

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre COVID-19 salgını, her geçen gün dünyada daha çok kişiyi etkilemektedir. Bazı kontrol ölççekleri bildirilse de COVID-19 pandemisi, hala sağlık sistemlerini zorlamakta ve hizmetlerin ihtiyaca göre şekillenmesini kaçınılmaz kılmaktadır. Pandemi ilerledikçe, viral bulaş ve sağlık sistemi üzerindeki etkisi hakkında giderek daha fazla bilgi edinilmekte ve rehberler de zaman zaman güncellenmektedir. Salgının başlangıcından bu yana her ülkenin, bölgenin, il-ilçe-köy bazında yerleşim yerinin ve hatta sağlık tesisinin kendi gerçeği ortaya çıkmaktadır. *EUSOBI, CSBI, CAR, SBI* önerileri, genel olarak tanımlandıkları coğrafyaların ihtiyaçlarına göre şekillendirilmiştir, birbirlerini tamamladıkları kabul edilebilir. Bu öneriler Türkiye’de sağlık hizmetini vermeye devam eden sağlık profesyonellerine kendi yönergelerini oluşturmada rehberlik etmesi amacı ile bir araya getirildi.

Son olarak, hastaların ve sağlık çalışanlarının bu dönemde maske ve siperlik gibi kişisel korunma ekipmanlarını uygun şekilde kullanmaları önem taşımaktadır. Meme Radyolojisi pratiğinde özellikle mamografi, ultrasonografi ve biyopsi işlemlerinde hasta ve sağlık çalışanının belirli bir süre sosyal ya da fiziksel mesafeyi koruyamayacak şekilde yakın bulunması gerektiğinden kişisel korunma ön plana çıkmaktadır.



Kaynaklar

1. Tokgöz Akyıl F, Karadoğan D, Gündüz Gürkan C, et al. What We Learned about COVID-19 So Far? Notes from Underground. Turk Thorac J 2020; 21(3): 185-92.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. (2019). NCCN Breast Cancer Screening and Diagnosis. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf#Page=7
3. Federica Pediconi, Ritse M. Mann, Fiona J. Gilbert, Gabor Forrai, Francesco Sardanelli, Julia Camps Herrero, on behalf of the EUSOBI Executive Board. EUSOBI recommendations for breast imaging and cancer diagnosis during and after the COVID-19 pandemic. <https://www.eusobi.org/news/recommendations-breast-covid19/#more-4600>
4. The Canadian Society of Breast Imaging (CSBI) and the Canadian Association of Radiology (CAR) Guidelines for Breast Imaging during the COVID-19 Pandemic https://car.ca/wp-content/uploads/2020/04/CAR-CSBI_Breast_Imaging_Guidelines_During_COVID-19_2020_04_02_EG.pdf
5. Society of Breast Imaging. Society of Breast Imaging Statement on Breast Imaging during the COVID-19 Pandemic. <https://www.sbi-online.org/Portals/0/Position%20Statements/2020/society-of-breast-imaging-statement-on-breast-imaging-during-COVID19-pandemic.pdf>