

Hayvan ve İnsanlarda Hepatosellüler Karsinomun Erken Teşhisinde Alfa-L Fükosidaz'ın Alfa-fetoproteine olan Üstünlüğü

Priority of Alpha-L- Fucosidase Over Alpha fetoprotein in Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Animals and Human

Nabil Mohie Abdel Hamid¹, Maiada Hasan Nazmy², Bakheet Elkot Moustafa³
Sahar Mohamed Saad El-din⁴

¹Department of Biochemistry, Faculty Of Pharmacy, Kafrelsheikh University, Kafrelsheikh, Egypt.

²Department of Biochemistry, Faculty Of Pharmacy, Minia University, Minia, Egypt.

³Department of Biochemistry, Faculty Of Pharmacy, Al-azhar University, Assiut, Egypt.

⁴Department of Biochemistry, Faculty Of Pharmacy, Minia University, Minia, Egypt.

Received: 26.08.2014.2014 Accepted: 08.09.2014• DOI: [10.5505/aot.2014.02886](https://doi.org/10.5505/aot.2014.02886)

ÖZET

Amaç: Erken tanı hepatosellüler karsinom (HCC) tedavisindeki en kritik adımdır. Çalışmada erken tanıda alfa-L- fükosidazın (AFU) klasik belirteç olan alfa-fetoproteine (AFP) kıyasla güvenilirliği incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Teorimizi kanıtlamak için çalışma hem insan hem de hayvan örneklemeler kullanılacak şekilde planlanmıştır. Çalışmanın hayvan deneyi ayağında 60 Wistar faresi kontrol grubu ve 8, 16, 24 hafta dietilnitrozamine (DENA) verilen gruplar olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İnsan çalışma grubu kontrol ve hafif, ileri ve metastatik olarak 4 gruba bölünen toplam 120 hastadan oluşmaktadır. Histolojik ve biyokimyasal analizler (AFP, AFU, karaciğer fonksiyon testleri, total antioksidan serum seviyeleri) ve ROC eğrileri ile korelasyon analizleri insan ve hayvan gruplarında yapılmıştır.

Bulgular: DENA-tedavi grubu zamana bağlı olarak belirgin histopatolojik değişiklikler göstermiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında 6 hafta sonra bilirubin ve total antioksidanlar dışındaki tüm biyokimyasal parametrelerde, 8 hafta sonra bilirubin, albumin, AFP ve total antioksidanlar dışındaki parametrelerde ve 24 hafta sonra ise tüm biyokimyasal parametrelerde (AFP, AFU, karaciğer fonksiyon testleri ve total antioksidan serum düzeylerinde) anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Histolojik olarak sınıflandırılmış tüm HCC gruplarının tüm incelenen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmıştır. Sınır olarak 5 µmol/l/min kabul edildiğinde ROC analizi ile yapılan incelemede AFU %90 sensitivite, %92 spesifite göstermiştir ve %91 tanısal doğruluk göstermiştir. Sınır değer 60 ng/ml olarak alındığında ise sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluk sırasıyla %60, %76 ve %68 olarak saptanmıştır. AFU ile ALT, AST ve AFP ilişki katsayıları istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: HCC erken tanısında erken tanıda AFU, AFP'den daha iyi bir belirteçtir. AFU sensitivite, spesivitesi daha yüksek olup diğer indekslerle AFP'ye kıyasla daha iyi korele olmuştur. İnsandan elde edilen sonuçlar teorimizi doğrulamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom; Dietilnitrozamine; Alpha-L-fukosidase; Alpha-fetoprotein; Antioksidan seviyesi; Erken tanı

ABSTRACT

Objective: Early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) is the most critical step in the management process. We try to provide new insights about the possible role of alpha-L- fucosidase (AFU) to achieve more reliable detection of HCC over a classical marker alpha fetoprotein (AFP).

Methods: The study included both animal and human subjects, to legislate our theory. In animal study, 60 Male Wistar rats were classified to control, other 3 groups received di ethyl nitrosamine (DENA) for 8, 16, 24 weeks respectively. In human study: one hundred and twenty patients were assigned as: control group, 3 groups with histologically graded HCC, into mild, advanced and metastatic HCC. Histological and biochemical analysis (AFP, AFU, liver function tests, total antioxidant serum levels) in both animals and patients, as well as, receiver operating characteristic (ROC) curves and correlation analysis, were executed.

Results: DENA-treated groups showed significant histopathological changes in a time dependant pattern. After 24 weeks, a significant variation in biochemical parameters (AFP, AFU, liver function tests and total anti-oxidant serum levels), after 6 weeks, a significant variations in all parameters except bilirubin and total antioxidants, after 8 weeks, a significant variations in all parameters except bilirubin, albumin, AFP and total antioxidants, compared to control group. All tested biochemical parameters showed non-significant correlation, compared to AFU. All histologically-graded human HCC groups showed a highly statistically significant variations in all tested biochemical parameters. ROC analysis showed that at a cut-off value of 5 µmol/l/min, AFU yielded a



sensitivity and specificity of 90% and 92%, respectively producing diagnostic accuracy of 91%. While at a cut-off value of 60 ng/ml, AFP yielded a sensitivity and specificity of 60% and 76%, respectively producing diagnostic accuracy of 68%. Correlation coefficients between AFU versus ALT, AST and AFP were statistically significant

Conclusion: AFU is a more accurate marker than AFP for early diagnosis of HCC. AFU showed higher sensitivity, specificity and correlated more to other indices than AFP. Human data confirmed our theory.

Key Words: Hepatocellular carcinoma (HCC), Diethylnitrosoamine (DENA), Alpha-L-Fucosidase, Alpha-fetoprotein; Antioxidant status, Early detection

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy, representing the fifth most common cancer worldwide with an incidence nearly equal to its death rate (1). Chronic infection by the hepatitis B and C viruses is the most common cause of HCC(2). Other important causes are cirrhosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH)(3), alcohol abuse, obesity, hemochromatosis, α 1-antitrypsin deficiency(4), and toxins as aflatoxin(5,6). The major clinical risk factor for the development of HCC is liver cirrhosis since 70–90% of HCCs develop on a cirrhotic liver (7). HCC is known to be a result of a large number of genetic and epigenetic alterations that are transformed to neoplastic stages. These alterations affect the proteins in certain major signaling pathways that control the cycle, proliferation, and cell survival (8).

HCC diagnosis is always discovered lately. In many patients, HCC is asymptomatic and is diagnosed in an advanced stage. This is why, surveillance is strongly recommended to detect early HCC to increase the chance for curative treatment and limit tumor-related death (9,10). Early detection of HCC is the most critical step in the management process. A combination of both pathological features and biochemical markers with high sensitivity and specificity is still main objective in medical practice(11). A number of serum markers have been proposed and currently used as an effective method for detecting HCC (12,13). The classical marker for HCC is AFP, however, it is not secreted in all cases of HCC(14). Alpha-L-fucosidase (AFU) is a lysosomal enzyme present in all mammalian cells. It has been proposed as a tumour marker since many studies reported increased AFU serum levels in patients with cirrhosis and HCC(15).

The goal of present study is to provide new insights about the possible role of AFU in early, accurate and sensitive detection of HCC. The study included both animal and human

subjects, in a trial to legislate experimental observations. Histological and biochemical analysis in healthy and diseased subjects were executed. Moreover, ROC and correlation analysis were conducted.

Materials and methods

Experimental design

I. Animal study

The current study recruited 60 male Wistar rats (weighing 125-150 g at the beginning of experiment). They received diethylnitrosamine (DENA) in drinking water (100 mg/l,(16). DENA solution was kept in dark bottles since the molecule is light-sensitive and was prepared fresh every week. Animals were divided equally into 4 groups as follows:

Group-I: Fifteen rats were given sterile tap water, served as control.

Group-II: Fifteen rats were given DENA in drinking water (100 mg/l) for 4 weeks.

Group-III: Fifteen rats were given DENA in drinking water(100 mg/l) for 8 weeks.

Group-IV: Fifteen rats were given DENA in drinking water (100 mg/l)for 12 weeks.

One month after the end of DENA administration, all animals were scarified, serum was collected, frozen and livers were removed and stored in formalin for histopathological investigations, each group possessed 10 rats by the end of the experiment.

II- Human study

One hundred and twenty patients were recruited from Minia and Assiut National Cancer Institutes during one year period. Patients only with histologically proven HCC were included in this study after getting their approval. Patients were diagnosed according to radiological imaging, laboratory tests and clinical assessment, following the institutional protocol. Individual patient profiles were collected from records kept in the institutions. Table 3 presents the characteristics of the investigated groups. The study population was classified to the following groups:

Address for Correspondence: Prof. Dr. Nabil Mohie Abdel hamid University Of Kafrelsheikh Kafrelsheikh – Egypt

e-mail: nabilmohie@yahoo.com

Available at www.actaoncologiaturcica.com



Group-I: Thirty healthy, age and sex-matched adult patients served as normal control.

Group-II: Thirty, age and sex-matched adult patients with histologically proven HCC patients with tumor size < 5 cm (mild HCC).

Group-III: Thirty, age and sex-matched adult patients with histologically proven HCC patients, with tumor size > 5 cm (advanced HCC).

Group-IV: Thirty, age and sex-matched adult patients with histologically proven HCC patients, having metastatic HCC.

Blood samples were collected, centrifuged, sera were collected and stored at – 80°C. All samples were studied following the completion of the collection period; however, AFU activity was assayed within 30 days after collection(17). This step was taken to avoid any possible alterations in AFU activity after this period(18).

Histological Examination

For the histopathological study, rat liver specimens were taken 5 mm away from the edge of the largest hepatic lobe, fixed with 10% formaldehyde; embedded in paraffin wax, stained with hematoxylin and eosin, then examined for histopathological changes.

Biochemical Analysis

AFU measurement

Serum AFU activity was assayed (19). Estimation of the serum levels and activities of other biochemical indices as, AFP, ALT, AST, total bilirubin, albumin and total antioxidants were carried out using commercial kits, following the instructions of the manufacturer.

Statistical analysis

Data were analysed using the Graph pad prism 6 statistical software. Data were expressed as mean value $\pm$ standard deviation. Significant difference between groups was analyzed by t-student test. The relationship between continuous variables was analyzed by Pearson's correlation coefficient. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of AFP and AFU were calculated from the corresponding (ROC) curves. The optimal cut-off value was set as the nearest point to the upper left corner of the curve (the highest point of the plot)(20)

Results

I-Animal study

Histopathological examination in DENA group, given for two weeks, showed peri portal inflammatory infiltration and few fibroblastic proliferation associated with hyperplasia and

dilatation in the bile ducts and formation of new one while the hepatocytes had degenerative change (Figure 1C,1D), in comparison to control animals (Figure 1A,1B). After 8 weeks, hepatocytes showed ballooning degeneration, associated with congestion in the portal vein, inflammatory cells infiltration and periductal fibrosis with oedema in the portal area (Figure 1E,1F) and fibrosis associated with new formed bile ductules (Figure 1G,1H). The bile ducts showed multiple number of bile ductules with hyper chromatic nuclei as well as different ratio between the cytoplasm and nucleus and cholangiocarcinoma (Figure 1I,1J,1K). After 12 weeks, these features were aggravated with appearance of congestion in the central vein (Figure 1L).

Biochemical analysis

AFU besides other tested biochemical markers showed time-dependent variations correlated with DENA treatment duration (8, 16 and 24 weeks). DENA-treated group (24 weeks) showed statistically significant variations in all tested parameters (AFP, AFU, liver function tests, total anti-oxidants serum levels), DENA-treated group (16 weeks) showed significant variations in all parameters except bilirubin and total antioxidants, while after 8 weeks, a significant variation in all parameters except bilirubin, albumin, AFP and total antioxidants, were observed (Table 1). All tested biochemical parameters showed non-significant correlation coefficients in relation to AFU (Table 2, Fig 4A).

II-Human study

Demographic patient profiling

Table 3 summarizes characteristics of patients (i.e, age, sex, liver cirrhosis, hepatitis B and C viral infections, diabetes mellitus, deep venous thrombosis and hypothyroidism).

Biochemical analysis

AFU besides other tested biochemical markers showed time-dependent variations correlated with stages of HCC (mild, advanced and metastatic HCC). All histologically-proven HCC groups showed highly statistically significant variations in all tested biochemical parameters (AFP, AFU, liver function tests, total anti-oxidants serum levels, Table 4). Correlation coefficients of AFP, ALT, and AST versus AFU were statistically significant (Table 5, Fig 4B).

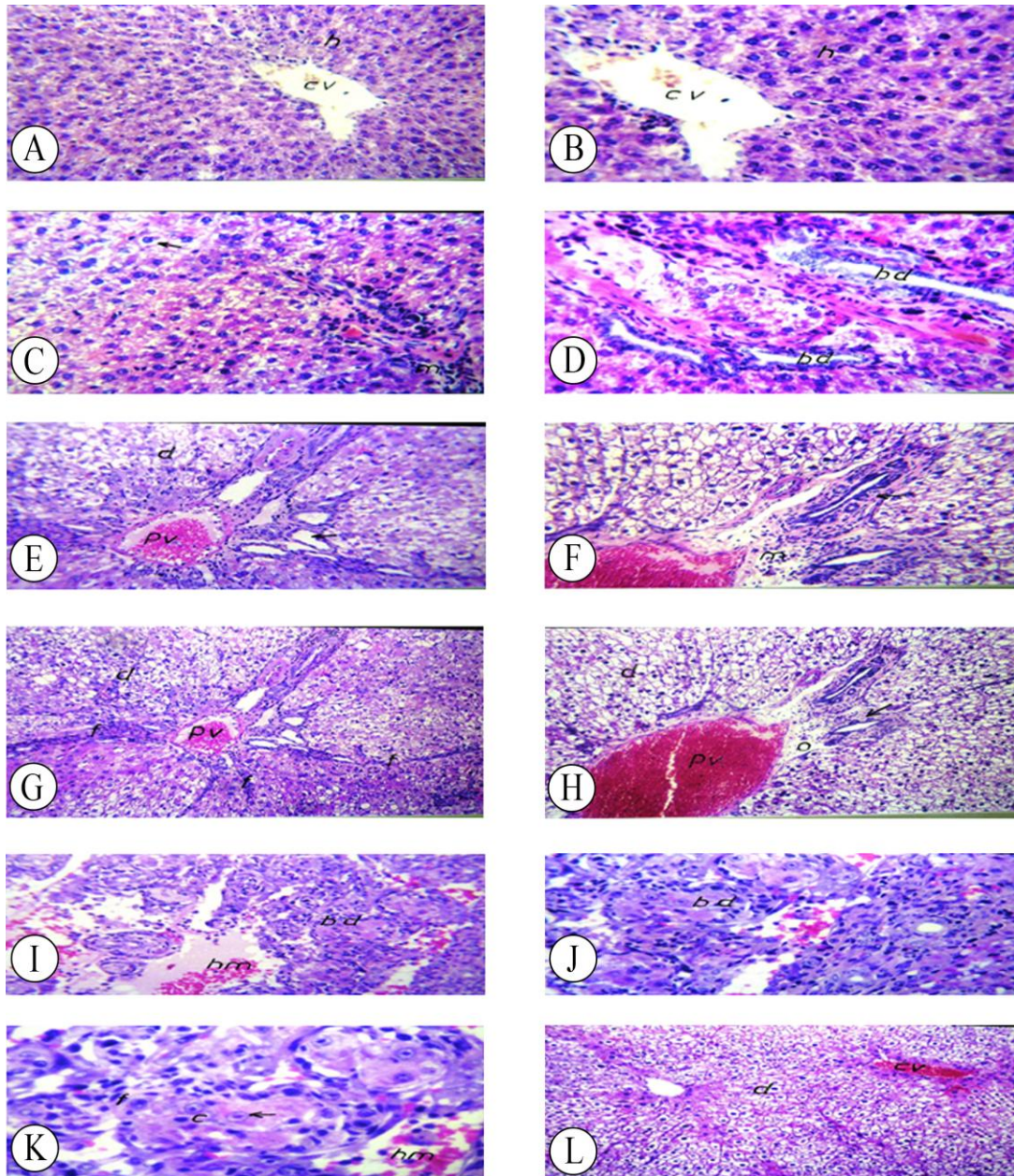
ROC analysis in the selected human subjects



At a cut-off value of 5 $\mu\text{mol/L/min}$, AFU sensitivity and specificity were 90% and 92%, respectively producing diagnostic accuracy of 91%. While at a cut-off value of 60 ng/ml, AFP sensitivity and specificity were 60% and

76%, respectively producing diagnostic accuracy of 68%. This reflects higher specificity and sensitivity of AFU over AFP in different disease stages (Table 6, Figure 2,3).

Figure 1: Histological examination of liver sections from different groups in DENA intoxicated groups, compared to normal rats:



Group I: Normal histopathological picture of central vein (cv) and surrounding hepatocytes (A, B). Group II: Inflammatory cellular infiltration and proliferation with hyperplasia, the bile ducts dilatation and hepatocytes degenerative change (C,D). Group III: Ballooning degeneration in the hepatocytes with congestion in the portal vein (PV), inflammatory cell infiltration and periductal fibrosis with inflammatory cell infiltration (E, F). Fibrosis was extended in between the hepatocytes associated with new formed bile ductules (G, H). The bile ducts showed anaplastic alteration characterized by multiple number of ductules with pleomorphic lining epithelium and hyperchromatic nuclei as well as different ratios between the cytoplasm and nucleus (I, J, K). Ballooning degeneration in the hepatocytes with congestion in the central vein were observed (L).



Table 1: Variations in liver function tests, total antioxidants, AFP and AFU in DENA intoxicated groups, compared to normal rats (Values are expressed as mean± SD, n=10)

Parameter Period	Control	4 Weeks	8 Weeks	12 Weeks
ALT (U/L)	2.6 ± 0.3	14.7 ± 0.1***	21.6 ± 2.6***	32.71 ± 2.8***
AST (U/mL)	33.6 ± 1.4	123.6 ± 4.7***	149.3 ± 12.4***	256.4 ± 28.3***
Bilirubin (mg/dl)	0.31 ± 0.03	0.35 ± 0.05	0.3 ± 0.06	0.6 ± 0.1**
Albumin (g/dl)	3.6 ± 0.1	3.5 ± 0.23	3.1 ± 0.08**	2.2 ± 0.2***
Total antioxidants(µm/L)	2.1 ± 0.13	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.17	1.6 ± 0.08**
AFP (ng/ml)	24.2 ± 1.1	27.30 ± 2	102.9 ± 10***	260.5 ± 21.2***
AFU (µmol/L/min)	0.16 ± 0.02	0.25 ± 0.02**	0.5 ± 0.02***	0.6 ± 0.04***
Levels of significant change from control,(*** P < 0.001: highly significant, ** P < 0.01: significant, * P < 0.05: mildly significant.				

Table 2: Correlation coefficients for different parameters compared to AFU in rats

Pearson r	AFP	ALT	AST	Bilirubin	Albumin	Total antioxidants
r	0.88	0.95	0.9	0.72	- 0.88	- 0.64
95% CI	- 0.52 to 0.99	- 0.15 to 0.99	- 0.43 to 0.99	- 0.795 to 0.99	- 0.99 to 0.53	- 0.99 to 0.84
R squared	0.78	0.9	0.82	0.52	0.77	0.41
P (two-tailed)	0.12	0.052	0.095	0.28	0.12	0.34
P value	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No	No	No	No	No	No
CI; Confidence Interval						

Table 3: Demographic patient data used in the human study

Complaint	% Suffering	Mild HCC	Advanced HCC	Metastatic HCC
Liver Cirrhosis		5.88	60	10
Positive HCV		5.88	30	0
Positive HBV		11.76	10	0
Diabetes Mellitus		23.52	10	10
History of Deep Venous Thrombosis (DVT)		5.88	0	0
Hypothyroidism		0	10	0



Table 4: Variations in liver function tests, total antioxidants, AFP and AFU in patient groups, compared to normal individuals (Values are expressed as mean± SD, n=30)

	Normal Control	Mild HCC	Advanced HCC	Metastatic HCC
ALT (U/L)	17.2 ± 2.1	52.8 ± 6.5 ***	76.4 ± 12.3 ***	96.9 ± 19.8 ***
AST (U/mL)	17.7 ± 1.7	94.3 ± 19.2 ***	124.9 ± 19.3 ***	139.4 ± 27 ***
Bilirubin (mg/dL)	8.06 ± 1.5	23.0 ± 3.4 ***	25.01 ± 3.9 ***	44.7 ± 7.2 ***
Albumin (g/dL)	41.6 ± 1.4	11.05 ± 3.3 ***	20.07 ± 3.4 ***	11.13 ± 3.4 ***
Total antioxidants(µm/L)	3.7 ± 0.5	2.1 ± 0.2 **	2.2 ± 0.15 **	1.5 ± 0.25 ***
AFP (ng/mL)	56.0 ± 9.3	113.4 ± 17.5 **	144.7 ± 14.7 ***	208.1 ± 24.2 ***
AFU (µmol/L/min)	2.2 ± 0.4	6.4 ± 0.5 ***	11.56 ± 1.1 ***	13.9 ± 1.2 ***
Levels of significant change from control, (***) P < 0.001: highly significant, ** P < 0.01: significant, < 0.05: mildly significant).				

Table 5: Correlation coefficients for different parameters compared to AFU in the studied patient

Pearson r	AFP	ALT	AST	Bilirubin	Albumin	Total antioxidants
R value	0.97	0.99	0.96	0.92	-0.75	-0.88
95% confidence interval	0.12 to 0.99	0.67 to 0.99	-0.01 to 0.99	-0.37 to 0.99	-0.99 to 0.76	-0.99 to 0.52
R squared	0.94	0.98	0.92	0.84	0.56	0.78
P (two-tailed)	0.03	0.01	0.04	0.08	0.25	0.12
P value	*	**	*	ns	ns	ns
Significant ? (alpha = 0.05)	Yes	Yes	Yes	No	No	No

Table 6: Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of AFP and AFU at different cut-off values among studied patients (Underlined values represent the optimal cut-off value calculated from the ROC curve)

	Cut-off Values	Sensitivity %	Specificity%	Diagnostic accuracy%
AFP (ng/mL)	20	90	24	57
	80	36	58	58
	<u>60</u>	<u>60</u>	<u>76</u>	<u>68</u>
	100	40	76	58
	200	26	96	58
AFU (µmol/L/min)	2	96	54	75
	4	80	86	83
	<u>5</u>	<u>90</u>	<u>92</u>	<u>91</u>
	10	76	100	88
	15	40	100	70



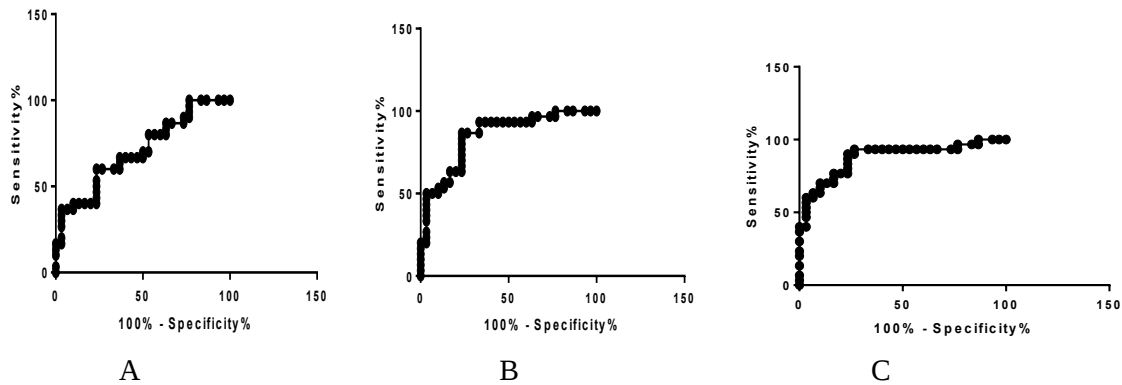


Figure 2: A: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for AFP levels in mild HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.71. B: ROC curve for AFP levels in advanced HCC area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.85. C: ROC curve for AFP levels in metastatic HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.88.

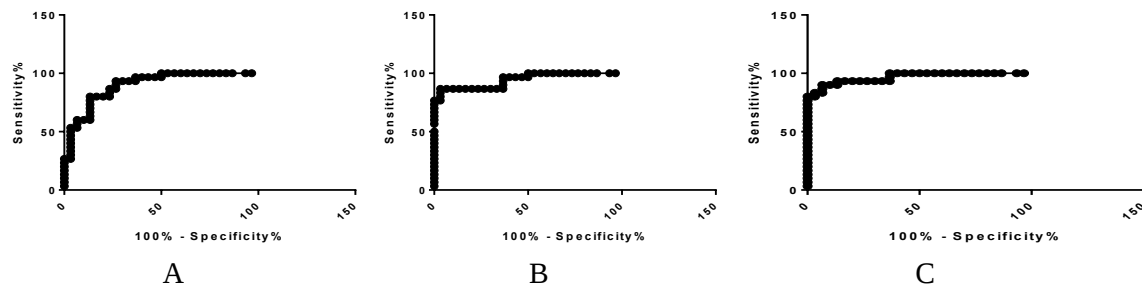


Figure 3: A: ROC curve for AFU activities in mild HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.9, B: for AFU activities in advanced HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.9, C: for AFU activities in metastatic HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.96.

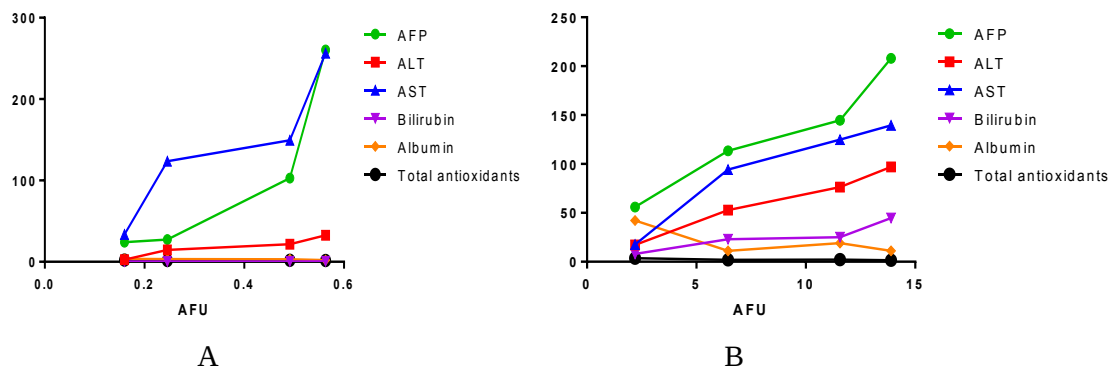


Figure 4: A: Correlation between AFU versus different parameters (Animal Study). B: Correlation between AFU versus different parameters (Human Study).

Discussion

AFU is a glycosidase primarily found in lysosomes and involved in the degradation of a variety of fucose-containing fucoglyco-conjugates (21). The alterations of AFU catalytic activity in human tissues and body fluids have a diagnostic value for human

tumors including primary HCC besides other tumors as colorectal and ovarian cancers (22,23). The deficiency of AFU activity in female sera is probably a hereditary condition related to higher risk of ovarian cancer. The persistently elevated AFU level in sera of



patients with liver cirrhosis contributes to early detection of HCC (21,24).

The current gold standard and most commonly used biomarker for patients at risk for HCC is AFP. AFP along with ultrasound every 6 to 12 months, despite being the most applicable tool for HCC diagnosis, yet proved to have serious limitations (25-27). Some reports have indicated that the high serum concentration of AFP correlates with the poor prognosis of HCC patients (28). However, two thirds of HCC patients with the nodule less than 4 cm have serum AFP levels less than 200 ng/mL and up to 20% HCC patients do not produce AFP. Moreover, it has limited utility of differentiating HCC from benign hepatic disorders for the high false-positive and false-negative rates (24). AFP is negative in approximately 40% patients with early stage HCC. Even in advanced HCC, the level of AFP may be normal in 15-30% of patients (11). Ultrasound surveillance even performed at every three monthly intervals cannot improve detection of small HCC because of limitations in recall procedures (29).

That is why the need for other reliable serum markers for HCC has become at the highest priority. In this study, AFU serum levels showed time-dependent variations correlated with DENA treatment duration in animals or different progressive stages of HCC in humans. Controversial views about AFU have been reported. In 1984, first reported that AFU is overexpressed in patients with HCC liver changes (30). It has been proved that the values of AFU serum concentration were not correlated with the tumor size and were frequent in early HCC cases (30). Other studies showed that the sensitivity and specificity of AFU for diagnosis of primary HCC were

70-80% (18,31). In contrast to AFP, the activity levels of AFU were not correlated with tumor magnitude and AFU was of value in the diagnosis of HCC patients with negative or low serum levels of AFP, particularly for small HCC (<5 cm) (24, 32-34).

El-Housseini et al. demonstrated that the sensitivity of AFP in tumor detection was 68.2% (31). This level of detection was increased to 88.6% when AFP was evaluated in conjunction with AFU. Other recent study showed that the sensitivity of AFU for HCC was only 56.6% which was lower than previous reports, owing to a higher cut-off value (636.5 $\mu\text{mol/L/h}$) with a higher diagnostic specificity (82.4%). To improve the diagnostic sensitivity, the combined detection of AFU with other tumor markers should be commonly used in clinical practice (35).

Conclusion

AFU is more valuable than AFP as an accurate tumour marker for early diagnosis of HCC. Human data seem to be more consistent and reflective for disease progression than animal data. AFU showed higher sensitivity, specificity and diagnostic accuracy than AFP. It also showed significant correlation coefficients with the classical markers for liver diseases (AFP, ALT and AST) at different stages which constitutes a solid panel for HCC diagnosis. The application of the theory on human subjects in the same study, legalised the use of AFU as a more promising tumor marker in early speculation of HCC among risky individuals.

Conflict of interest:None.

References

1. Zerbini A, Pilli M, Ferrari C, Missale G. Is there a role for immunotherapy in hepatocellular carcinoma? *Dig Liver Dis.* 2006;38:221-5.
2. Marrero JA, Pelletier S. Hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2006;10:339-51.
3. Takuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1436-41.
4. Motola-Kuba D, Zamora-Valdés D, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol.* 2006;5:16-24.
5. Besaratinia A, Kim SI, Hainaut P, Pfeifer GP. In vitro recapitulating of TP53 mutagenesis in hepatocellular carcinoma associated with dietary aflatoxin B1 exposure. *Gastroenterology.* 2009;137:1127-37.
6. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2010;118:118-24.
7. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020-22.
8. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and



- pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc.* 2007;70:141-5.
9. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134:1752-63.
 10. Naugler WE, Schwartz JM. Hepatocellular carcinoma. *Dis Mon.* 54, 2008:432.
 11. Yao DF, Dong ZZ, Yao M. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6:241-47.
 12. Thorgeirsson SS, Lee JS, Grisham JW. Functional genomics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S145-50.
 13. Lachenmayer A, Alsinet C, Chang CY, Llovet JM. Molecular approaches to treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 3:S264-72.
 14. Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;306:16-25.
 15. Lencioni R. Surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 3:S223-7.
 16. Fiume L, Bolondi L, Busi C, et al. Doxorubicin coupled to lactosaminated albumin inhibits the growth of hepatocellular carcinomas induced in rats by diethylnitrosamine. *J Hepatol.* 2005;43:645-52.
 17. Giardina MG, Matarazzo M, Variale A, Morante R, Napoli A, Martino R. Serum alpha-L-fucosidase. A useful marker in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1992;70:1044-48.
 18. Tangkijvanich P, Tosukhowong P, Bunyongyod P, et al. Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999;30:110-4.
 19. Bukofzer S, Stass PM, Kew MC, de Beer M, Groeneveld HT. Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Br J Cancer.* 1989;59:417-20.
 20. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-93.
 21. Haydon GH, Hayes PC. Screening for hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:856-60.
 22. Ayude D, Fernández-Rodríguez J, Rodríguez-Berrocal FJ, et al. Value of the serum alpha-L-fucosidase activity in the diagnosis of colorectal cancer. *Oncology* 2000;59:310-6.
 23. Abdel-Aleem H, Ahmed A, Sabra AM, Zakhari M, Soliman M, Hamed H. Serum alpha L-fucosidase enzyme activity in ovarian and other female genital tract tumors. *Int J Gynaecol Obstet.* 55, 1996:55:273-9.
 24. Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1175-81.
 25. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 1984;86:1404-9.
 26. Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 3:S235-42.
 27. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54:1987-97.
 28. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: screening and staging. *Clin Liver Dis.* 2011;15:323-34.
 29. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101:524-32.
 30. Deugnier Y, David V, Brissot P, et al. Serum alpha-L-fucosidase: a new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma? *Hepatology.* 1984;4:889-92.
 31. el-Houseini ME, Mohammed MS, Elshemey WM, Hussein TD, Desouky OS, Elsayed AA. Enhanced detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Control.* 2005;12:248-53.
 32. Wang JJ, Cao EH. Rapid kinetic rate assay of the serum alpha-L-fucosidase in patients with hepatocellular carcinoma by using a novel substrate. *Clin Chim Acta.* 2004;347:103-9.
 33. Wright LM, Kreikemeier JT, Fimmel CJ. A concise review of serum markers for hepatocellular cancer. *Cancer Detect Prev.* 2007;31:35-44.
 34. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1301-14.
 35. Zhu J, Jiang F, Ni HB, et al. Combined analysis of serum gamma-glutamyl transferase isoenzyme II, alpha-L-fucosidase and alpha-fetoprotein detected using a commercial kit in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med.* 2013;5:89-94.



Meme Kanserinde Adjuvan Tedavide Ardışık Antrasiklin ve Taksan İçeren Tedavilerin Tolerabilitesi: Tek Merkez Deneyimi

The Tolerability of in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer Comprising Sequential Anthracycline and Taxane Treatment: Single Center Experience

Ayşe Demirci¹, Umut Demirci¹, Uğur Coşkun², Hacer Demir², Efnan Algın³, Fatma Başal¹, Deniz Yamaç⁴

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Güven Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

Received: 17.07.2014 Accepted: 26.08.2014• DOI: 10.5505/aot.2014.43534

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada adjuvan kemoterapi olarak ardışık antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli hastalarda gelişen yan etkileri inceledik. Amacımız hasta yaşam kalitesini ve tedavi başarısını etkileyen bu yan etkilerin ortaya konması ve hasta bilgilendirmesinin öneminin vurgulanmasıdır.

Yöntemler: Çalışmamızda tek merkezde takipli opere meme kanserli 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Altmışı (%60) premenopozal 100 hastanın ortanca yaşı 47.6 (aralık; 20-74) idi. Bir (%1) hasta evre I, 52 (%52) hasta evre II, 47 (%47) hasta evre III idi. Hastaların 31'i doz yoğun tedavi (DYT) [paklitaksel (n=26, %80.7), dosetaksel (n=5, %19.3)], 69'u 3 haftalık tedavi [paklitaksel (n=10, %14.4), dosetaksel (n=59, %85.6)] almıştı. DYT rejimleri ile daha sık nöropati (%32.3, p<0.05), nötropeni (%67.7, p<0.05) ve tırnak değişikliği (%22.6, p<0.05) olduğu izlenirken 3 haftalık tedavi ile daha sık febril nötropeni izlendi. Anemi, trombositopeni, hepatotoksisite ve kardiyotoksisite gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Nöropati, kardiyotoksisite ve tırnak değişikliği gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı ve dosetaksel alan grupla arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). Hepatotoksisite gelişimi dosetaksel ve paklitaksel alan hastalar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak standart tedavi ile daha sık febril nötropeni, doz yoğun rejimlerle nöropati ve paklitaksel kullanılan rejimler ile nöropatinin daha sık olduğu gözlemlendi. Ayrıca dosetaksel ile daha fazla görülen tırnak değişikliklerinin doz yoğunluğu artırıldığında paklitakselle de görülebileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Antrasiklin; Doz Yoğun Tedavi; Meme Kanseri; Taksan; Yan Etki

ABSTRACT

Objective: We studied the side effects associated with the adjuvant therapy combinations containing anthracycline-taxane which is the most frequently used recently in the breast cancer. Our goal is to demonstrate these side effects affecting patient quality of life and treatment success and to emphasize the importance of patient awareness.

Methods: In the study, the files of one hundred patients with diagnosis of breast cancer were investigated retrospectively.

Results: Sixty of the patients (60%) were premenopausal and 40 of them (40%) were postmenopausal (40%). One (%1) patient was stage I, 52 (52%) patients were stage II, 47 (47%) patients were stage III. While 31 of the patients received intensive therapy [paclitaxel (n=26, 80.7%), docetaxel (n=5, 19.3%)], 69 of them received 3 weekly therapy [paclitaxel (n=10, 14.4%), docetaxel (n=59, 85.6%)]. Neuropathy, neutropenia and nail changes were found to be more frequent (32.3%, p<0.05; 67.7%, p<0.05; 22.6%, p<0.05 respectively) with the dose dense regimens and febrile neutropenia was observed more often with the 3-weekly regimens. There was no significant differences in terms of anemia, thrombocytopenia, hepatotoxicity and cardiotoxicity between two groups. Neuropathy, cardiotoxicity and nail changes were detected in all patients paclitaxel group and a significant difference was found between the group receiving docetaxel (p<0.05). The difference was not significant in terms of hepatotoxicity among patients receiving docetaxel and paclitaxel.

Conclusion: Febrile neutropenia was more frequent in the three-weekly treatment group and neuropathy was more frequent in the dose dense group. Neuropathy was more frequent with paclitaxel receiving patients. Moreover, it was demonstrated that the nail changes seen with docetaxel in other studies can be also seen with paclitaxel when dose intensity is increased.

Key words: Anthracycline; Dose Dense Therapy; Breast Cancer; Taxane; Advers Events

Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ayşe DEMİRCİ, Ankara Onkoloji EAH Ankara - Türkiye.

e-mail: aayse-demirci@gmail.com

Available at www.actaoncologiaturcica.com



Giriş

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen kanser olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Adjuvan sistemik tedaviler, meme kanserinde lokal kontrol sonrası sistemik mikrometastatik hastalık için uygulanır. İlk olarak 1960'larda yapılan klinik çalışmalarda yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavinin faydası gösterilmiştir (3). Siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) içeren kemoterapi rejimlerini takiben antrasiklin içeren kombinasyonlar ile mortalite ve rekürrens riskinde anlamlı azalma sağlanmıştır. Günümüzde ise taksanların eklenmesi ile benzer oranda bir katkı sağlanmış ve geniş bir kullanım alanı bulmuştur (4-6). Ancak yoğun kemoterapi uygulamaları febril nötropeni (FN), anemi, çeşitli kanamalar, nöropati gibi yaşam kalitesini bozan hatta tehdit eden ve hastanede yatışlara neden olup maliyeti arttıran yan etkileri beraberinde getirmektedir. Doz yoğunluğu belli bir süre içinde verilen ilaç miktarını gösterir. İlaç doz yoğunluğu artırıldığında meme kanseri adjuvan tedavisinde elde edilen sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (8).

Bu retrospektif çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında tedavi edilen ve adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli hastalarda gelişen yan etkiler incelenmiştir. Amacımız hasta yaşam kalitesini bozan bu yan etkilerin görülme sıklığının ortaya konması, verilen tedavinin sıklığına göre (2 haftada bir ya da 3 haftada bir) nasıl değiştiğinin ve hasta bilgilendirmesinin öneminin vurgulanmasıdır.

Materyal ve Metod

Çalışmada adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalara ardışık olarak doksorubisin (A, 60 mg/m²) ve siklofosamid (C, 600 mg/m²) içeren AC kombinasyonu ve paklitaksel (175 mg/m²) veya dosetaksel (100 mg/m²) verildi. Adjuvan kemoterapiyi 3 haftalık aralarla veya 14 günlük aralarla doz yoğun tedavi (DYT) almış hastalarda gelişen yan etkilerin dökümü ve karşılaştırması yapıldı. DYT alan hastalarda doktor tercihinin göre kemoterapinin 3-5 günler

arası 20 hastaya profilaktik 5 µg/kg filgrastim (G-CSF) uygulandı. Üç haftalık tedaviler grubunda ise mutlak nötrofil sayısı 1 hafta sonraki hemogram kontrolünde $\leq 1000/\text{mm}^3$ olduğunda ortalama 3-5 gün G-CSF uygulandı.

Araştırma için Ankara 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Toksisiteler Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite Kriterleri 3. sürümüne (NCI CTCAE v3.0) göre değerlendirildi (7). Nötropeni, anemi ve trombositopeni dereceleri, doz gecikmeleri, doz azaltımları, FN, transfüzyonlar, G-CSF kullanımı, nöropati gelişimi, tırnak değişiklikleri, hepatotoksisite, kardiyak toksisite gibi bilgiler kaydedildi. Bununla birlikte yaş, menopoz, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör (HR) ve cerbB2 durumu, tümör lokalizasyonu, tümör derece ve histolojisi, yapılan cerrahi, ek hastalıklar, ailede kanser öyküsü gibi hastayla ilgili bilgiler de kaydedildi. Bulantı-kusma, halsizlik gibi yan etkilere dosyalarda ulaşılamadı. Bu nedenle değerlendirmeye alınamadı.

İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistik, Fisher's exact testi ve Ki-kare testi gerektiği yerlerde kullanıldı. Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Tüm hastaların ortalama yaşı 47 (aralık; 20-74) idi. Hastaların 12'sinde (%12) hipertansiyon (HT), yedisinde (%7) HT ve diyabetes mellitus (DM), birinde (%1) romatoid artrit, üçünde (%3) aterosklerotik kalp hastalığı, yedisinde (%7) ise eşlik eden diğer hastalıklar vardı. Hasta özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 94'ü lenf nodu pozitif iken altısı (%6) lenf nodu negatifti.

Hastaların 31'i DYT (paklitaksel n=26 (%80.7), dosetaksel n=5 (%19.3), 69'u 3 haftalık tedavi (paklitaksel n=10 (%14.4), dosetaksel n=59 (%85.6) almıştı. DYT ve 3 haftalık tedavi alan hastaların genel özellikleri tablo 2'te özetlenmiştir.

DYT grubunun %80.6'sını premenopozal ve daha genç (ortalama yaş DYT grup ve 3 haftalık tedavi grubunda sırasıyla 43 ve 49, $p>0.05$) hastalar oluştururken 3 haftalık tedavi grubundaki premenopozal hastalar %50.7'sini oluşturmaktaydı ve aralarındaki fark anlamlıydı ($p=0.007$). DYT grupta ER (-)



hastaların oranı 3 haftalık tedavi grubuna göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%35.5'e %23.2 p=0.22). DYT grubundaki hastaların %91.3'ü nod pozitif iken 3 haftalık tedavi grubunun %95.7'si nod pozitif. DYT grubundaki hastaların çoğu evre IIIA (%38.7) ve evre IIB (%29) hastalardan oluşmaktaydı. Üç haftalık tedavi grubundaki hastaların çoğu evre IIB (%40.6) ve evre IIIA (%29) hastalardan oluşmaktaydı. Anjiolenfatik invazyon oranı DYT grubunda 3 haftalık tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (%51.6'ya %27.5, P=0.02).

Toksisiteler

DYT alan hastalarda nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı. Sekiz hastada (%30.8) hepatotoksiste gelişirken bir hastada grad 3 hepatotoksiste izlendi. Yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi, bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. DYT grubunda FN ve buna bağlı hastaneye yatış yoktu. Bir hastaya grad 3 anemisinden dolayı kan transfüzyonu yapılmıştı. Paklitaksel alan hastaları ikisinde hafif derece (grad 1-2) kardiyak toksiste izlendi. Bu hastaların birinde grad 1, diğerinde grad 2 kardiyak toksiste gelişti. Grad 2 kardiyak toksiste gelişen hasta trastuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.

DYT alan hastalarda yan etki kontrolü için dört hastada (%12.9) ilaç doz azaltımı, beş hastada (%16.1) kür erteleme yapılmıştı. Kür erteleme bir hastada 3. kür paklitaksel sırasında alerjik reaksiyon gelişmesi, iki hastada araya radyoterapinin (RT) girmesi, bir hastada paklitaksel ve trastuzumab eş zamanlı kullanımı sırasında kardiyak toksiste gelişmesi ve bir hastada grad 4 nötropeni gelişmesi nedeniyle oldu. Doz azaltımı bir hastada paklitaksel 1. kürden sonra nöropati gelişmesi, üç hastada hepatotoksiste gelişmesi nedeniyle yapıldı (Hepatotoksiste gelişen hastaların ikisinde ultrasonografi bulgusu olarak hepatosteatoz saptandı.)

Üç haftalık tedavi alan hastalarda 69 hastanın üçünde (%4.3) FN görüldü. Bir hastaya grad 3 anemisinden dolayı kan transfüzyonu yapıldı. Bu gruptaki üç hastada (%4.3) grad 1 trombositopeni vardı. Hepatotoksiste 18 hastada (%26) gözlemlendi. Bir hastada (%1.4) paklitaksele bağlı nöropati nedeniyle ilaç doz azaltımı yapılmıştı. Dosetaksel alan iki hastada (%2.9) sırası ile

alerjik reaksiyon ve ciddi nötropeni (grad 3-4) ve cilt döküntüleri nedeniyle kür erteleme yapılmıştı. Bu iki hastada kemoterapi dört kür tamamlanamadı. Bu grupta bir hastada (%1.4) grad 1 kardiyak toksiste gelişti.

Grad 3-4 nötropeni gelişimi DYT grubunda anlamlı olarak yüksek iken anemi, trombositopeni ve hepatotoksiste gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.52, p=1 ve p=0.31). Tırnak değişikliği 3 haftalık tedavi grubundaki hastalarda izlenmezken DYT grubunda yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi (p=0.0001). Bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. Nöropati paklitaksel alan 3 haftalık tedavi grubunda bir hastada (%1.4) gelişirken bu hastada grad 3 nöropati nedeni ile doz azaltımı yapıldı. DYT alan 10 hastada (%32.2) nöropati (birinde grad 3) görüldü (p=0.0001) ve nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı. Üç haftalık tedavi grubunda bir hastada (%1.4) grad 1 kardiyak toksiste gelişirken DYT alan hastaların ikisinde (%6.5) kardiyak toksiste izlendi (p=0.22). DYT ve 3 haftalık tedaviye bağlı toksisiteler tablo 3'de özetlenmiştir.

Paklitaksel ile dosetaksel arasındaki toksisitelerin karşılaştırması

Hepatotoksiste gelişimi dosetaksel ve paklitaksel alan hastalar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı (%21.9'a %33.3; p=0.23). Bir hastada (%1.4) paklitaksele bağlı nöropati nedeniyle ilaç doz azaltımı yapılmıştı. Dosetaksel alan iki hastada (%2.9) alerjik reaksiyon ve ciddi nötropeni (grad 3-4) ve cilt döküntüleri nedeniyle ve kür erteleme yapılmıştı. Nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı ve dosetaksel alan grupla arasında anlamlı fark saptandı (%30.6'ya %0; P=0.0001). Yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi, bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. Dosetaksel alan hastalarda tırnak değişikliği izlenmedi (Tablo 4).

Hastaların üçünde (%3) grad 1-2 kardiyak toksiste izlendi ve üç hasta da paklitaksel alan gruptaydı. Grad 2 kardiyak toksiste gelişen hasta trastuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri



Toplam hasta sayısı	n=100
Ortanca yaş	47.6 (aralık; 20-74)
Ortanca tümör boyutu	2.8 cm (aralık; 0.4-8 cm)
Ailede Kanser Öyküsü	27 hasta
Menopoz durumu	Premenapozal: 60, Postmenapozal: 40
Lokalizasyon	Sağ: 53, Sol: 44, Bilateral: 3
Operasyon	MRM: 85, MKC: 15
Evre	Evre I: 1 Evre II: 52 Evre III: 47
HR durumu	ER (+): 73, ER (-): 27 PR (+): 75, PR (-): 25
CerbB2	31 (+), 69 (-)
Lenf Nodu	Nod (-): 6 Nod (+): 94 (N1:50, N2:30, N3:14)
Tümör histolojisi	İDK:83, İLK:3, Mikst:14
Tümör grad*	Grad 1: 2, Grad 2: 56, Grad 3:39,
Doz azaltımı	5 hasta
Kür erteleme	7 hasta
Kısaltmalar; İDK: İnfiltratif duktal karsinom, İLK: İnfiltratif lobüler karsinom, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, HR; hormon reseptörü	
* 3 hastanın bilinmiyor	



Tablo 2. Hastaların gruplara göre genel özellikleri

	DYT (n=31)	3 haftalık tedavi (n=69)
Yaş*	43.2	49.6
Tümör boyutu* (cm)	2.6	3
Premenopozal	25 (%80.6)	35 (%50.7)
Postmenopozal	6 (%19.4)	34 (%49.3)
ER (+)	20 (%64.5)	53 (%76.8)
ER (-)	11 (%35.5)	16 (%23.2)
Lenf Nod (+)	28 (%91.3)	66 (%95.7)
Lenf Nod (-)	3 (%9.7)	3 (%4.3)
CerbB2 (+)	11 (%35.5)	20 (%29)
CerbB2 (-)	20 (%64.5)	47 (%68.1)
Bilinmeyen	-	2 (%2.9)
İDK	25 (%80.6)	58 (%84.1)
İLK	-	3 (%4.3)
Mikst	6 (%19.4)	8 (%11.6)
Anjiolenfatik invazyon	16 (%51.6)	19 (%27.5)

Kısaltmalar; DYT: Doz yoğun tedavi, İDK: İnfiltratif duktal karsinom, İLK: İnfiltratif lobüler karsinom, ER: Östrojen reseptörü, *ortanca

Tablo 3. Yan etki görülme oranları

		Grad 1-2	Grad 3-4
Nötropeni	DYT (n=31)	4 (%12.9)	17 (%54.8)
	3 haftalık (n=69)	8 (%11.6)	11 (%15.9)
	P	>0.05	< 0.05
Anemi	DYT (n=31)	16 (%51.6)	1 (%3.2)
	3 haftalık (n=69)	23 (%33.3)	1 (%1.4)
	P	>0.05	>0.05
Hepatotoksosite	DYT (n=31)	6 (%19.4)	1 (%32)
	3 haftalık (n=69)	18 (%26.1)	0
	P	>0.05	>0.05
Tırnak Değişikliği	DYT (n=31)	6 (%19.4)	1 (%3.2)
	3 haftalık (n=69)	0	0
	P	< 0.05	>0.05
Nöropati	DYT (n=31)	10 (%32.3)	0
	3 haftalık (n=69)	0	1 (%1.4)
	P	< 0.05	>0.05



Tablo 4. Paklitaksel ve dosetaksel alan hastalar arasında nöropati, hepatotoksisite ve tırnak değişikliği gelişimi

	Dosetaksel (n=64)	Paklitaksel (n=36)	p
Nöropati D1-3	0	11 (%30.6)	<0.05
Hepatotoksisite D1-3	14 (%21.9)	12 (%33.3)	>0.05
Tırnak değişikliği D1-3	0	7 (%19.4)	<0.05

Tartışma

Bu çalışmanın amacı hastanemizde meme kanserinde kullanılan DYT ve 3 haftada bir ACx4→Tx4 içeren adjuvan kemoterapi rejimlerine bağlı gelişen hematolojik, nörolojik, hepatolojik, kardiyak ve tırnak toksisitelerinin incelenmesiydi. Doz yoğunluğu belli bir süre içinde verilen ilaç miktarını gösterir. İlaç doz yoğunluğu artırıldığında meme kanseri adjuvan tedavisinde elde edilen sonuçlar daha iyi bulunmuştur (8). Nitekim bölümümüzde hastalık rekürrens riski yüksek olan hastalara DYT tercih edildiği görülmektedir. Çalışmamızda DYT alan hastaların daha çok genç premenopozal evre III hastalar olduğu görüldü. HR negatifliği, cerbB2 pozitifliği ve lenfovasküler invazyon varlığı yaşam süresini olumsuz yönde etkileyen prediktif faktörler olarak bilindiğinden bu hastalarda da DYT uygulanma oranları fazlaydı.

CALGB 9741 ve Schwartz ve ark. çalışmalarında siklofosfamid, antrasiklin ve taksan içeren rejimlere bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı değerlendirilmiştir (9,10). Bu çalışmada hastalar 2x2 dizaynda, dört kür doksorubisin, paklitaksel, siklofosfamid (TAC) kombinasyonu veya ardışık olarak 4 kür AC ve 4 kür paklitaksel alanlar şeklinde ayrıldıktan sonra her iki grup kendi içinde 3 haftada bir ya da 2 haftada bir tedavi alanlar şeklinde tekrar ikiye bölünmüştür. Sadece DYT kolunda profilaktik filgrastim (3-10. günler arasın toplam 7 gün, 5µg/kg) kullanımına izin verilmiştir (9). Her iki çalışmada da DYT grubunda profilaktik G-CSF kullanımı ile nötropeni, FN ve buna bağlı hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda grad 3-4 nötropeni DYT alan grupta 3 haftalık tedavi

alan gruba göre anlamlı daha yüksek orandaydı. Diğer çalışmalardan farklı olarak nötropenin 3 haftalık tedavi alan grupta beklenenden daha düşük çıkması, bu gruptaki hastalarda nötrofil sayısının 1000'in altında FN gelişmesini beklemeden G-CSF verilmiş olması ile açıklanabilir. Ayrıca DYT alan hastalara verilen G-CSF uygulama süresi diğer çalışmalardaki hastalardan daha düşüktü (CALGB 9741'de 7 gün G-CSF verilmişken çalışmamızdaki hastalara 3 gün verildi). DYT'de düzenli G-CSF kullanımı ile FN görülmedi. Buna karşın FN'lerin hepsi G-CSF kullanımı daha geç ve düzensiz olan 3 haftalık tedavi alan hastalarda görüldü.

Doz yoğunluğunun artışı ile nöropati oranları ve nöropatiye bağlı doz gecikmelerinde artış olduğu tespit edildi. Nöropati sadece paklitaksel alan hastalarda görüldü ve dosetaksel alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Schwartz ve ark.'nın yaptığı çalışma sonuçlarında da paklitaksel içeren DYT rejimlerinde daha fazla nöropati gelişmesi çalışmamızı desteklemektedir (10). Ancak farklı olarak CALGB 9741'de DYT grubunda grad 3 nöropati %4, 3 haftalık tedavi grubunda %5 oranında saptanmıştır (9). Literatürde de paklitaksel ile nöropati gelişme riskinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (11, 12).

Çalışmamızda grad 1-3 aneminin DYT alan grupta 3 haftalık tedavi grubuna göre daha sık olduğu görüldü. Bunda kemoterapi aralıklarının daha yakın olmasının rolü olduğu düşünülebilir. Diğer çalışmalarda ise rekombinan eritropoetin kullanımından dolayı DYT gruplarında anemi daha az tespit edilmiştir (9,10). Trombositopeni çalışmamızda tüm hastaların %4'ünde görülmüştü ve



hepsi grad 1 idi. Üç haftalık tedavi grubunda üç hastada grad 1 trombositopeni gelişti, DYT alan gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında trombositopeni gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (%3.2'ye %4.3). CALGB 9741 çalışmasında 3 haftalık tedavi grupta iki hastada grad 3, DYT alan grupta bir hastada grad 3 ve üç hastada grad 4 trombositopeni görülmüştür (8). Çalışmamızda grad 1'den daha fazla trombositopeni görülmedi.

Literatürde ciddi hepatotoksisteye çalışmamızda kullanılan rejimlerle çok nadir rastlandığı gösterilmiştir (13,14). Çalışmamızda ise ciddi hepatotoksisteye bir hastada görülürken, grad 1-2 hepatotoksisteye DYT alan grup (%25.8) ile 3 haftalık tedavi alan grup (%26) ve paklitaksel (%33.3) ile dosetaksel (%21.9) alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tırnak değişiklikleri sadece doz yoğun paklitaksel alan hastalarda görüldü. Schwartz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise doz yoğun paklitaksel ile %8 oranında tırnak toksisitesi mevcutken doz yoğun dosetaksel ile %70 oranında saptanmış, doz yoğun olmayan gruplarda ise paklitaksel ile tırnak değişikliği gözlenmemiş, dosetaksel ile de %20 oranında tırnak değişikliği gözlenmiştir (11). Bu nedenle doz yoğun dosetaksel rejimi toksik bir rejim olarak değerlendirilmekte ve dosetaksel daha çok 3

haftada bir verilen rejimde tercih edilmektedir. Haftalık uygulama ve yüksek dozda ilaç kullanımı ile tırnak değişikliklerinin daha sık olduğu literatürde de gösterilmiştir (15,16). Çalışmamızda da DYT'de daha çok paklitaksel kullanılmıştır, dosetaksel alan hastaların oranı çok düşüktür.

Kardiyak toksisite çalışmamızda literatürdeki (17,18) gibi nadir görülmüş olup yapılan rutin ejeksiyon fraksiyonu (EF) takibi ile tüm hastaların %3'ünde saptanmıştır. Bu üç hastanın ikisi doz yoğun paklitaksel alan gruptaydı. Grad 2 kardiyotoksisteye gelişen hasta paklitakselle beraber trastuzumab kullanmaktaydı. CALGB 9741 çalışmasındaki hastalarda ise 3 haftalık tedavi alan hastalarda %2, DYT alanlarda %1 oranında kardiyak toksisite görülmüştür ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmanın retrospektif, tek merkezli olması ve hasta sayısının yetersiz olması gibi kısıtlamaları vardı. Bununla birlikte çalışmamızda 3 haftalık tedavi ile daha sık FN, doz yoğun tedavi paklitaksel kullanılan rejimler ile de daha sık nöropati olduğu gözlenmiştir. Ek olarak DYT'de FN açısından gerekli önlemlerin alındığı fakat 3 haftalık tedavilerde önlem alınmadığı ve bu konuda hasta bilgilendirmesinin gerekliliği ortaya konmuştur.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:9-29
2. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> (Access date 5/7/2014)
3. Valagussa P. History of adjuvant therapy. Cancer Treat Res. 2009;151:3-12.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930-42.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-717.
6. Peto R. The worldwide overview: new results for systemic adjuvant therapies. Plenary Lecture. In 30th Annual SanAntonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2007,
7. Trotti A, Colevas AD, Setser A et al. Development of a Comprehensive Grading System for the Adverse Effects of Cancer Treatment, Vol 13, No 3 (July), 2003; pp 176-181
8. Citron ML, Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. Breast Care (Basel). 2008;3:251-5
9. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-9
10. Schwartz J, Domchek SM, Hwang WT, Fox K. Evaluation of anemia, neutropenia and skin toxicities in standard or dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel or docetaxel adjuvant chemotherapy in breast cancer. Ann Oncol 2005;16:247-52
11. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. J Clin Oncol 2006;24:1633
12. Markman M. Management of toxicities associated with the administration of taxanes. Expert Opin Drug Saf 2003;2:141-6



13. Feenstra J, Vermeer RJ, Stricker BH. Fatal hepatic coma attributed to paclitaxel. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:582-4
14. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006;33:50-67
15. Flory SM, Solimando DA Jr, Webster GF, Dunton CJ, Neufeld JM, Haffey MB. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel, *Ann Pharmacother.* 1999;33:584-6
16. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15:143-55
17. Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004;2:251; discussion 259-61, 264-6
18. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol.* 2008;21:978-89



İleri Evre Mide Kanseri Hastalarda mTOR Durumunun Sağkalım ve Tümör Karakteristikleri ile İlişkisi

Relation Between mTOR Status, Survival and Tumor Characteristics in Patients with Advanced Gastric Carcinoma

Kübra Aydın¹, Osman Gökhan Demir²

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Received: 08.07.2014 Accepted: 08.09.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.25733

ÖZET

Amaç: mTOR ekspresyonu birçok solid tümörde klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bununla birlikte mide kanserindeki klinik önemi henüz netleşmemiştir. Bu çalışma bu biyobelirtecin Türk toplumundaki klinik önemini belirlemek için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Otuz hastanın mide kanser dokusu içeren parafin kaplı doku blokları hazırlanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak mTOR ekspresyonu incelenmiştir.

Bulgular: Bu biyobelirtecin mide kanserli hastalardaki klinikopatolojik özellikleri ve sağkalımları ile olan korelasyonu çalışılmıştır. mTOR pozitiflik durumu genel olarak %36.7 idi.

Sonuç: Sağkalım süresi ve mTOR ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri; mTOR ekspresyonu; Sağkalım.

ABSTRACT

Objective: Expression of mTOR have been linked to clinical outcomes in several solid tumors. However clinical significance of this biomarker in gastric cancer remain unclear. This study was designed to detect the clinical implications of this biomarker in Turkish population.

Methods: Paraffin -embedded tissue microarray blocks containing gastric cancer tissue obtained from 30 patients were constructed. Expression of mTOR, were detected by immunohistochemistry.

Results: The correlation of this biomarker to clinicopathologic features and survival of patients with gastric cancer was studied. The overall rate of positive mTOR, status were 36.7%.

Conclusion: There was no association was noted between the expression of mTOR and survival time.

Key Words: Gastric Cancer; mTOR expression; Survival.

Giriş

Mide kanseri dünyada yıllık 750000 yeni olgu ve 500000'den fazla ölümle sonuçlanan en yaygın ikinci malignitedir. Japonya'da tüm kanser vakalarının yarısını oluşturan mide kanseri, Türkiye'de akciğer ve meme kanserlerinin ardından en sık tümör olarak yerini almaktadır (1,2). Mide kanserinde prognostik faktörlerin başında hastalığın evresi gelir. Erken evrelerde prognoz oldukça iyidir. Ancak olguların %60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir. Genellikle evre I hastalarda 5 yıllık genel sağkalım (GS) %90-100 iken, evre IV hastalar için bu oran %10'un altındadır (3,4).

mTOR (Mammalian target of rapamycin) mTOR rapamisin'in memelilerdeki hedefi olan serin/treoninkinazdır ve memeli

hücrelerinde eksprese edilir (5). Uygun olmayan mTOR aktivasyonu birçok tümörün patogeneğinde rol oynamaktadır (6,7). PI3K/PTEN/AKT sinyal yolları kanserde sıklıkla deregüle olur. mTOR hücre içinde büyüme, çoğalma ve farklılaşma ile ilgili uyarı yolağında yer alır. Bu nedenle bu yolların içerikleri son dönemlerde kanser tedavisinde ilgi çekici hedefler olarak ortaya çıkmıştır. mTOR ekspresyonu birçok solid tümörde klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bununla birlikte mide kanserindeki klinik önemi henüz netleşmemiştir. Bu çalışma bu biyobelirtecin Türk toplumundaki klinik önemini, mTOR ve tümör karakteristikleri belirlemek için tasarlanmıştır. mTOR ve Her-2 durum ilişkisi



ve Her-2 durumu ile metastaz ilişkisi de ikinci amaç olarak irdelendi.

Materyal ve Metod

Çalışma kapsamında histolojik olarak tanısı konulmuş mide adenokarsinomu tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların mevcut mide dokusu bloklarında immünohistokimya (İHK) yöntemi kullanılarak saptanan mTOR ekspresyonu ile hastalık özellikleri, tedavi yanıtı ve prognoz arasındaki ilişki araştırıldı. Bu amaçla hastalara ait parafin mide dokusu bloklarından Hemotoksilineosin (HE) kesitler incelenerek uygun bloklardan hazırlanan kesitlere İHK uygulandı. İHK ve FISH (Fluorescence in situ hybridization) teknikleri literatürde belirtildiği gibi çalışıldı. Tüm HE ve İHK boyalı kesitler kör olarak incelendi. Tüm olgularda antikor invaziv tümör ve çevre mide dokusunda ayrı ayrı değerlendirildi. mTOR için sitoplazmik olarak boyanma elde edildi. Kontrol olarak mTOR için prostat dokusu kullanıldı. Boyanma yoğunlukları farklı olduğu için skorlama yapıldı. Semikantitatif olarak pozitif boyanan hücre yüzdesi ve boyanma yoğunluklarını çarpımı sonucu elde edilen sonuç immünreaktif skor (İRS) olarak kaydedildi. Boyanma yoğunlukları 0 (negatif), 1 (zayıf pozitif), 2 (orta yoğunlukta pozitif), 3 (kuvvetli pozitif); pozitif boyanma yüzdesi ise 0 (<%5), 1 (%5-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75), 4 (>%75) olarak derecelendirildi. Elde edilen değerler temel alınarak İRS 0-3 arası 0, İRS 4-6 arası 1+, İRS 7-9 arası 2+, İRS 10-12 arası ise 3+ olarak kaydedildi. İRS sonucu 0 veya 1+ ise negatif, 2 veya 3+ ise mTOR pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların Her-2 durumu FISH ile incelendi.

İstatistiksel Analiz

GS kemoterapi başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım (PS); tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım (DFS) başlangıçta metastazı olmayan hastalar için hesaplandı ve mide kanserinin ilk tanı konduğu tarihten hastalığın metastatik olduğu tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi. Sağkalım süreleri ve karşılaştırılmasında Kaplan-Meier sağkalım analizi ile yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Eğer beklenen

değerin 5'ten az olduğu iki göz varsa; 'fisher's exact test' p değeri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 18 programı kullanıldı.

Bulgular

Sunulan çalışma 40 mide adenokarsinomlu olguda retrospektif olarak yapılmıştır. Bu olgulardan bir tanesi çift primer tümörünün olması, dört tanesi takiplerinde nüks etmeyen Evre II hastalık olması, iki tanesi dosya verilerine ulaşılamaması ve üç tanesi de patoloji bloklarına ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar ya başlangıçta metastatik hastalığa sahiplerdi ya da takipleri sırasında metastatik olmuşlardı.

Yirmisi erkek (%67), 10'u kadın toplam 30 hastanın ortalama yaşı 58.5 (aralık; 34-85) Hasta özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Analiz yapıldığında olguların %60'ı (n=18) eksitus olmuştur. Metastazlarından itibaren ortalama takip süresi 12.1 ay (aralık; 2-25.3 ay, %95 güven aralığı (GA) 10-17 ay) idi. Başvuru anındaki evreler incelendiğinde hastaların yarısının (n=15) başlangıçta metastatik olduğu görüldü. Çalışma hastalarımızda evre I hastalık yoktu. Evre durumu Tablo 1'de verilmiştir. Hastalarımızın %36.7'sinde (n=11) karaciğer metastazı mevcuttu. Hastaların %16.6'sında (n=5) karaciğer dışında başka metastaz yoktu. Akciğer metastazı hastaların %13.3'ünde (n=4), kemik metastazı %16.7'sinde (n=5), over metastazı %10'unda (n=3) mevcuttu. Sadece lokal nüks ile giden hasta oranı %6.6 (n=2) ve beyin metastazı yapan hasta oranı da %6.6 (n=2) olarak saptandı.

Hastaların %13.3'ü (n=4) sadece en iyi destek bakım alırken; %60'ı (n=18) bir basamak, %13.3 (n=4) iki basamak, %13.3'ü (n=4) iki basamak, %13.3 (n=4) üç basamak kemoterapi almıştı. Birinci basamakta sıklıkla DCF (Dosetaksel, sisplatin, 5-FU) %73.3 (n=23) tedavisi uygulanmıştı. Birinci basamakta uygulanan diğer tedaviler sıklık sırasına göre; ECF (Epirubisin, Sisplatin, 5-FU), CX (Sisplatin, Kapesitabin), DCX (Dosetaksel, Sisplatin, Kapesitabin), DC (Dosetaksel, Sisplatin), UFT (Tegafur/Urasil) idi. İkinci basamak tedavi alan hasta oranı %30 (n=9) iken, bunların %33.3'ünde (n=3) FOLFIRI (5-FU, Irinotekan, Lökoverin), %22.2'sinde (n=2) kapesitabin tek başına verilmişti. Diğer 2. basamak tedaviler;



kapasitabin, CF (Sisplatin, 5-FU), CX, DCF, XELIRI (Kapesitabin, İrinotekan) idi. Üçüncü basamak tedavi alan hasta oranı %13.3 iken bu tedaviler ECF ya da FOLFIRI olarak seçilmişti. Metastazlarından itibaren ortalama GS 12.7 ay (aralık; 2-25.3 ay, %95 GA 9.5-16.8 ay) olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın %10'unda (n=3) tümör özafagogastrik bileşkede lokalize iken, %13.3'ünde (n=4) kardiada, %23.3'ünde (n=7) antrumda, %23.3'ünde (n=7) korpusta ve %20'sinde (n=6) korpus ve antrum her ikisinde de saptanmıştı. Ancak %10'unda (n=3) lokalizasyon belirtilmemişti. Hastaların tümör patolojilerindeki parametrelerden tümör nekrozu, anjiyolenfatik invazyonu perinöral invazyon gibi parametrelerin oranları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Her-2, mTOR Durumu

Hastaların Her-2 testi FISH analizi ile yapıldı. FISH pozitif olan hasta sayısı 7 (%23.3) idi. mTOR hiç boyanma olmayanlar negatif, boyanma saptananlar pozitif olarak kabul edildi (Tablo 2). Hastaların tümör dokusunda bakılan mTOR ve Her-2 durumuna göre yapılan analizlerde elde edilen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Her-2 pozitif hastaların metastaz durumları ile ilgili anlamlı veriler saptandı. Her-2 overekspresyonu olan hastalarda karaciğer metastazı anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p=0.043$). Tablo-3'de Her-2 overekspresyonu ile metastaz yeri arasındaki ilişki görülmektedir. Ayrıca yine Her-2 pozitif hastalarda seeding (ekme; over, periton, lokal, omentum) metastazların anlamlı olarak daha az olduğu görüldü ($p=0.009$) (Tablo 3).

Sağkalım Analizleri

Hastaların tanı anındaki evreleri ile metastatik hastalık olduktan sonraki GS'de fark görülmeydi. Yani metastatik olmayan hastalarımızın nüks sonrası sağkalım süresinde, daha önce opere olmuş ya da olmamış ya da adjuvan tedavi almış ya da almamış metastatik olarak tanı konulanlara göre fark olmadığı görüldü. Ortanca metastazdan sonraki sağkalım süresi başlangıçta met olmayan hastalarda 18 ay iken (%95 GA, 12.7–23.2 ay), metastatik olarak tanı konulanlarda 15.1 ay (%95 GA, 2.8–27.4 ay), aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (log-rank $p=0.841$) (Şekil 1).

mTOR pozitiflerde ortalama GS 7 ay iken (%95 GA, 0-15.6 ay); mTOR negatiflerde ortalama GS 9 ay (%95 GA, 6-11.9 ay), aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.97$) (Şekil 2).

Her-2 pozitiflerde ortalama GS 7 ay (%95 GA, 4.4-9.56 ay) iken, Her-2 negatiflerde ortalama GS 9 ay (%95 GA, 6-11.9 ay) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.97$). Ancak Her-2 pozitif toplam 7 hastanın 5 tanesi trastuzumab tedavisi almıştı. Çalışmamızda mTOR durumuna göre ne patolojik parametrelerle (nekroz, grad gibi) ne de tedaviye yanıtla ilgili anlamlı sonuçlar saptanamadı (Tablo 4).

Kemoterapiye Yanıt Prediksiyonu

Genel olarak kemoterapiye yanıt (tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil yanıt) ile mTOR durumu incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca taksanlara yanıt ve mTOR durumu ile; antrasikline yanıt ve mTOR durumu ile; kısacası herhangi bir kemoterapiye yanıt ve mTOR durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



Tablo 1: Tanı anındaki evre ve patolojik parametreler

Evre	n(%)		
IIA	2 (%6.7)		
IIB	2 (%6.7)		
IIIA	2 (%6.7)		
IIIB	4 (%13.2)		
IIIC	5 (%16.7)		
IV	15 (%50)		
Patolojik parametreler	Yok n(%)		Belirtilmeyen n(%)
Tümör nekrozu	6 (%20)	6 (%20)	18 (%60)
Kan damarı invazyonu	9 (%30)	8 (%26.7)	13 (%43.3)
Perinöral invazyon	13(%43.3)	4 (%13.3)	13 (%43.3)
Lenfatik invazyon	13(%43.3)	3 (%10)	14 (%46.6)

Tablo 2: Her-2 ve mTOR Durumu

	mTOR Negatif	mTOR Pozitif	TOPLAM
Her-2 negatif	13	10	23(%76.7)
Her-2 pozitif	6	1	7(%23.3)
TOPLAM	19(%63.3)	11(%39.7)	30

Tablo 3: Her-2 durumuna göre karaciğer ve ekme metastaz durumu

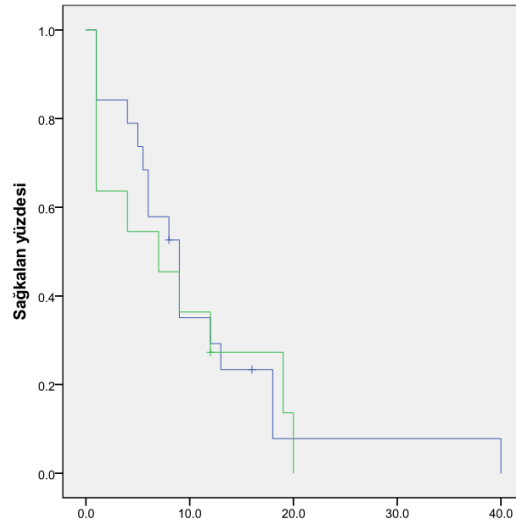
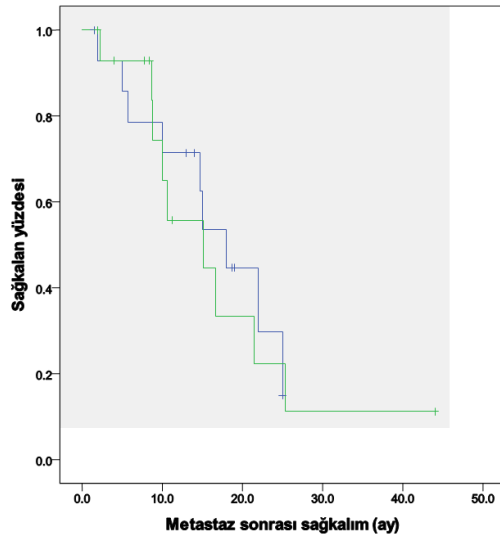
	Her-2		TOPLAM
	Negatif	Pozitif	
Karaciğer met var	17	2	19
Karaciğer met yok	6	5	11
TOPLAM	23	7	30
Ekme met var	6	6	12
Ekme met yok	17	1	18
TOPLAM	23	7	30



Tablo 4: mTOR durumuna göre patolojik parametreler ve kemoterapi ilişkisi

mTOR	Pozitif	Negatif	p
Patolojik Parametreler			
Tümör nekroz var	5	4	0.756
Tümör nekroz yok	5	3	
Belirtilmeyen	9	12	
Taşlı yüzük var	8	8	0.579
Taşlı yüzük yok	11	11	
Grad 1	0	0	0.666
Grad 2	3	4	
Grad 3	13	11	
Kemoterapi Yanıt			Toplam
Yanıt var	3	4	7
Yanıt yok	16	7	23
Toplam	19	11	30

Şekil 1:a) Kaplan- Meier; başlangıçta metastatik olma durumuna göre genel sağkalım, **b)**Kaplan- Meier; mTOR durumuna göre genel sağkalım



Tartışma

Meme ve böbrek kanserinde mTOR inhibisyonu tedavi seçenekleri arasındadır. Mide kanserindeki önemi henüz net değildir. Çalışmamızda mTOR ekspresyonu %36.7 (n=11) pozitif saptanmıştır. Tamamı sitoplazmik olarak boyanmıştır. Literatürde GuanzhenYu ve ark. tarafından mide kanseri tanısı almış Çinli hastalarda mTOR ekspresyon

durumu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır (8). Bu çalışmada toplam 1072 mide kanserli hastada hem mTOR hem de aktif formu p-mTOR (fosforilenmiş mTOR) durumu incelenmiştir. Hastaların %50.8'inde (n=545) mTOR, %46.5'inde (n=499) p-mTOR ekspresyonu sitoplazmik ve veya membranöz boyanma pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada mTOR ekspresyonu ile p-mTOR ekspresyonun



korele olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece mTOR durumu incelendi, p-mTOR durumu değerlendirilmedi. Bahsi geçen çalışmada pozitif mTOR ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Hem mTOR hem de p-mTOR yüksek düzeyde eksprese edilmesi kısa sağkalım süreleri ile; ayrıca yaş (>60y), lenf nodu metastazı, evre III/IV hastalık p-mTOR durumu ile ilişkili bulunmuştur. Da-zhiXu ve ark. mide kanserli hastalarda mTOR durumunu ve prognostik önemini incelemiştir (9). Yüzseksenbir mide kanserli radikal rezeksiyon yapılan hastanın tümör piyeslerinde p-mTOR durumu İHK yöntemiyle araştırılmıştır. P-mTOR pozitif oranı %51.4 bulunmuştur. Ayrıca bu hastaların hem DFS hem de GS sürelerinin anlamlı olarak kısa olduğu tespit edilmiştir. Yine başka bir çalışmada 109 mide adeno kanserli hastada p-m TOR durumu İHK yöntemi ile incelenmiş, %63'ünde sitoplazmik boyanma, %30'unda nükleer boyanma gözlenmiştir. Sitoplazmik p-mTOR ekspresyonu ile tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ilişkili olduğu ek olarak kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (10).

TOGA "Trastuzumab for Gastric Cancer" açık uçlu, uluslararası, faz III, randomize, 24 ülkeden 122 merkezin katıldığı ilerlemiş Her-2 pozitif gastrik veya gastroözafageal kanserde kemoterapiye kombine edilen trastuzumab tedavisinin araştırıldığı bir çalışmadır. Bu çalışma mide kanserli hastalarda hedefli bir tedavinin yararının gösterildiği ilk faz III çalışmadır ve bu çalışmadan sonra mide kanserli hastalarda Her-2 durumunun değerlendirilmesi daha da önem taşımaktadır ve rutin olarak önerilmektedir (11). Bizim çalışmamızda mTOR durumunun prognostik önemi ya da klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi gösterilememiştir. Bu hasta sayısının az

olması, toplumsal genetik farklılıklar ya da teknik problemlerden kaynaklanabilir. Çalışmamızda Her-2 FISH testi ile değerlendirilmiştir. FISH pozitif hasta oranı %23.3 olarak saptandı. Bu oran TOGA çalışmasına benzerdir. Literatürde mide kanserli hastalarda Her-2 durumu %10 ile %23 aralığında pozitif olarak bildirilmiştir ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (12-17). Biz de Her-2 pozitif hastalarda ortalama GS 7 ay iken, negatiflerde bu süre 9 ay olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat bu 7 Her-2 pozitif hastanın 5 tanesi trastuzumab tedavisi almıştı. Bu nedenle GS farkı saptanamamış olabilir. Çalışmamızda Her-2 pozitif hastalarda metastaz durumu incelendiğinde; bu hastalarda karaciğer metastazları anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü. Orita ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuçlar saptanmıştı (18). Ayrıca yine Her-2 pozitif hastalarda anlamlı olarak "seeding" ekme metastazların negatiflere göre daha az oranda görüldüğü saptandı.

Hasta sayımızın az olması çalışmamızın gücünü azaltsa da, metastatik mide karsinomu gibi 5 yıllık GS oranlarının çok düşük olduğu bu hasta grubunda yeni tedavi stratejilerin, prognostik parametrelerin belirlenmesi büyük önem arz etmektedir. Bu hastalıkta hedefli moleküllerin de uygun hastalarda kullanılması sağkalım oranlarını arttıracaktır. Bu nedenlerle hastalığın gelişiminde, ilerlemesinde, metastaz yapmasında yer alan sinyal ileti yolları arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılması, bu hedeflere karşı kullanılabilecek yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine sebep olabilecektir.

Etik Kurul Onayı: Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesinden alınmış etik kurul onayı mevcut.

Hasta bilgilendirilmiş onamı: Mevcut

Kaynaklar

1. Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia--prevention or cure? Surg Oncol 1997;6:111-24.
2. Viste A, Eide GE, Halvorsen K, The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. Eur J Surg Oncol 1986;12:135-41.
3. Akdoğan RA, Aslan M. MideTümörleri. Özden A, Sahin B, Yılmaz U (edi). Gastroenteroloji. TürkGastroenterolojiVakfı, Ankara 2002;107-12.
4. Söktücü N, Topuz E, Acunas B. MideKanserininTanısıveCerrahiTedavisi. TopuzE,Aykan

NF (edi). Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul 1998;217-29.

5. Shaw RJ, CantleyLC:Ras,PI(3)K,and mTOR signalling controls tumor cell growth. Nature 2006;441:424-30.
6. Bjornsti M-A, Houghton PJ: The TOR pathway: a target for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2004;4:335-48.
7. Hay N, Sonenberg N: Upstream and downstream of mTOR. Genes Dev 2004;18:1926-45.



8. Guanzhen Yu, Jiejun Wang, Ying Chen, et al. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of Chinese patients with gastric cancer. Clin Cancer 2009;15:1821-29.
9. Da-zhi X, Qi-rong G, Ying T, et al. Activated mammalian target of rapamycin is a potential therapeutic target in gastric cancer. BMC Cancer 2010;10:536.
10. Murayama T, Inokuchi M, Takagi Y, et al. Relation between outcomes and localization of p-mTOR expression in gastric cancer. Br J Cancer 2009;100:782-8.
11. Bang YJ, Van Cutsem E, Fevreslova A, Chung HC, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric-oesophageal junction cancer (TOGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-97.
12. Jain S, Filipe MI, Gullick WJ, et al. C-erbB-2 proto-oncogene expression and its relationship survival in gastric carcinoma: an immunohistochemical study on archival material. Int J Cancer 1991;48:669-71.
13. Gurel S, Dolar E, Yerci O, et al. The relationship between c-erbB-2 oncogene expression and clinicopathological factors in gastric cancer. J Int Med Res 1999;27:74-8.
14. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. Cancer 1999;85:1894-902.
15. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. Oncol Rep 2006;15:65-71.
16. Zhang XL, Yang YS, Xu DP, et al. Comparative study on overexpression of Her2/neu and HER3 in gastric cancer. World J Surg 2009;33:2112-8.
17. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res 1991;51:1034-8.
18. Orita H, Maehara Y, Emi Y, Kakeji Y, et al. C-erbB-2 expression is predictive for lymphatic spread of clinical gastric carcinoma. Hepato-Gastroenterology. 1997;44:294-98.



Bazoskuamoz Karsinomun Dermoskopik Özellikleri

Dermoscopic Features of Basosquamous Carcinoma

Nilay Duman¹, Nilay Şen Korkmaz², Murat Akıcı³

¹Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Dermatoloji, Afyonkarahisar

²Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Patoloji, Afyonkarahisar

³Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Afyonkarahisar

Received: 01.08.2014 Accepted: 20.08.2014• DOI:10.5505/aot.2014.62207

ÖZET

Bazoskuamoz karsinom, bazal hücreli karsinom-skuamoz hücreli karsinom spektrumunda yer alan nadir bir tümördür. Hem bazal hem de skuamoz hücreli karsinomun klinik, histopatolojik ve dermoskopik özelliklerini sergiler. Bazoskuamoz karsinomun dermoskopik özellikleri ile ilgili literatür bilgisi kısıtlıdır. Burada, yanağında bazoskuamoz lezyonları olan bir olgu dermoskopik özellikleri ile birlikte sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bazoskuamoz karsinom; Dermoskopi; Metatipik bazal hücreli karsinom; Skuamoz hücreli karsinom.

ABSTRACT

Basosquamous carcinoma is a rare tumor in the spectrum between basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. It exhibits clinical, pathological and dermoscopic features of both basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Literature data about dermoscopic features of BSC is limited. Herein we report a case with basosquamous carcinoma lesions on the cheek with dermoscopic features.

Key words: Basosquamous carcinoma, Dermoscopy; Metatypical basal cell carcinoma; Squamous cell carcinoma.

Introduction

Basosquamous carcinoma (BSC) is considered as an aggressive variant of basal cell carcinoma (BCC) characterized by clinical and pathological features of both BCC and squamous cell carcinoma (SCC). Literature data about dermoscopic features of BSC is limited. Herein we report a 74-year old case with multiple BSC lesions on the cheek with dermoscopic features.

Case

A 74-year old female presented with a 3-year history of asymptomatic hyperkeratotic plaques on face. Dermatological examination revealed diffuse actinic changes and multiple actinic keratoses on the face and 3 hyperkeratotic, ulcerated and crusted plaques on the left cheek (Fig. 1).

Non-polarized dermoscopic examination of plaques revealed blue-whitish veil at

the periphery, ulceration and blood crusts, white-yellow keratin mass, peripheral unfocused arborizing vessels and unfocused blue-grey ovoid nests (Fig. 2, 3).

Histopathological examination revealed hyperkeratosis and ulceration in the overlying epidermis and islands of malignant cells exhibiting both basaloid and squamoid differentiation in dermis (Fig. 4). With these clinical, dermoscopic and histopathological findings a diagnosis of BSC was made.

Discussion

BSC is a rare variant of BCC exhibiting clinical and histopathological features of both BCC and SCC (1,2). It is also named as metatypical BCC (1). It is in the spectrum between BCC and SCC. It has more aggressive clinical course and higher risk of local recurrence and metastasis compared to BCC



(3). Histopathological examination of BSC is characterized by areas of BCC and SCC with or without a transition zone and a fibroblast-rich, collagenized stroma (1).



Figure 1. Hyperkeratotic, ulcerated and crusted plaques on the cheek.

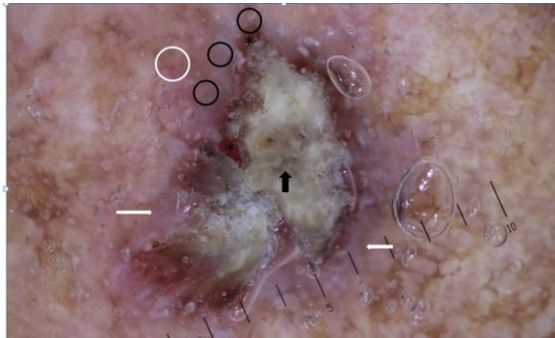


Figure 2. Blue-whitish veil at the periphery (white arrows), white-yellow keratin mass (black arrow), ulceration and blood crusts (asterisks), unfocused blue-gray ovoid nests (black circles) and arborizing vessels (white circle) (Heine Delta 20 plus nonpolarised dermatoscope, Heine Optotechnik, Herrsching, Germany; original magnification: x10).

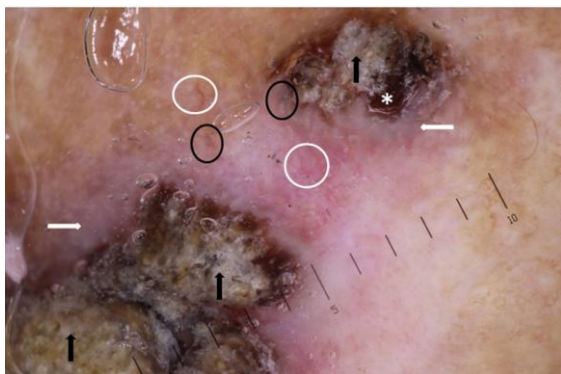


Figure 3. Blue-whitish veil (white arrows) at the periphery, white-yellow keratin mass (black arrows), ulceration and blood crusts (asterisk), unfocused blue-gray ovoid nests (black circles) and arborizing vessels (white circles) (Heine Delta 20 plus nonpolarised dermatoscope, Heine Optotechnik, Herrsching, Germany; original magnification: x10).

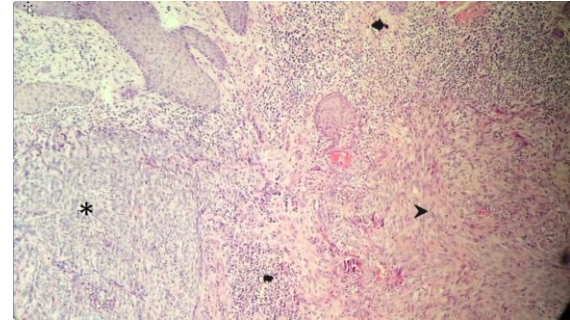


Figure 4. Neoplastic cells exhibiting both basaloid (black asterisk) and squamoid differentiation (black arrowhead) (Hematoxylin-eosin stain; original magnification: x20).

There is only one previous study about dermoscopic features of BSC (4). In that study, the most frequently detected dermoscopic criteria in 22 lesions were: unfocused peripheral arborizing vessels (73%), keratin masses (73%), white structureless areas (73%), superficial scale (68%), ulceration or blood crusts (68%), white structures (64%), blue-grey blotches (ovoid nests) (59%) and blood spots in keratin masses (55%). Similarly, we observed keratin masses, ulceration and blood crusts, unfocused arborizing vessels and blue-grey ovoid nests on dermoscopic examination of lesions in our case.

Keratin masses, whitish structureless areas, and blood spots in keratin masses are relatively frequent dermoscopic features in invasive SCC whereas ulceration, blue-grey ovoid nests, and arborizing vessels represent classic BCC related criteria (4). However in BSC, blue-grey ovoid nests and arborizing vessels may be less well defined than those in BCC (4).

In conclusion, dermoscopic examination of BSC exhibits features of both BCC and SCC. However BCC related dermoscopic features in BSC may not be as well defined as the classical dermoscopic features in BCC.



References

1. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2009;60:137-43.
2. Betti R, Crosti C, Ghiozzi S, Cerri A, Moneghini L, Menni S. Basosquamous cell carcinoma: a survey of 76 patients and a comparative analysis of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas. Eur J Dermatol. 2013;23:83-6.
3. Volkenstein S, Wohlschlaeger J, Liebau J, et al. Basosquamous carcinoma--a rare but aggressive skin malignancy. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63:e304-6.
4. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of basosquamous carcinoma. Br J Dermatol 2013;169:358-64.



Çocuklarda Kanser, Ölüm Kavramı ve Yas

Cancer in Children, Concept of Death and Grief

Nagihan Saday Duman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

Received: 23.07.2014 Accepted: 08.08.2014 • DOI: 10.5505/aot.2014.84803

ÖZET

Dünyanın birçok ülkesinde kronik hastalığı olan çocuk ve yetişkinlerin sayısı gittikçe artmaktadır. Dünya'da her yıl 6 milyondan daha fazla insana kanser tanısı konulmakta ve bunlardan 4 milyondan fazlası ölmektedir. Gelişen teknoloji ve tedavi yöntemlerine rağmen kanser hastalığı olan çocuklarda hastalığın alevlenme evreleri sıklaşıp uzadıkça, hastalık ilerledikçe, çocukların ölümle ilgili korku ve kaygıları artmaktadır. Çocuklar; ebeveyninin, kardeşinin ya da kendisinin ölümcül hastalığı nedeniyle yas yaşayabilmektedir. Yasin görünümü ve sonuçları, çocuğun ölümle ilgili kavramlarının gelişimine bağlı olarak değişmektedir. Bu yazıda ölümcül hastalığı olan çocuklarda ölüm kavramının gelişimi, yas süreçleri ve ölüm sürecinde uygulanacak yaklaşımların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; Kanser; Yas; Ölüm

ABSTRACT

The number of children and adults with chronic diseases is increasing in many countries. Each year more than 6 million people in the world to be diagnosed with cancer and more than 4 million of them die. Despite advances in technology and treatment methods the increasing frequency and duration of the disease exacerbations increases the fear and anxiety of death in children with cancer. Children may mourn for their parents', brothers' or themselves deadly disease. The acting out of mourning depends on the configuration of death concept in child's mind. Aim of this paper is to revise the development of concept of death, the process of mourn and approaches to be applied in the process of death.

Key words: Child, Cancer; Grief; Death

Giriş

Dünyanın birçok ülkesinde kronik hastalığı olan çocuk ve yetişkinlerin sayısı gittikçe artmaktadır (1). Kronik hastalıklardan biri olan kanser çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır (2). Dünya'da her yıl 6 milyondan daha fazla insana kanser tanısı konulmakta ve bunlardan 4 milyondan fazlası ölmektedir (3).

Kanserin yaş ve cinsiyet gruplarına göre dağılımı farklılık göstermektedir (3). Bu oran erişkinlerde 100.000 kişide 150-300, çocuklarda ise 15 yaş altında 1 milyon çocukta 130 olarak bildirilmiştir (4). Bir-14 yaş grubu çocuklarda ölüm nedeni olarak kanser ABD'de %10.8 ile kazalardan sonra ikinci sırada yer alırken, ülkemizde %5 oranı ile enfeksiyon hastalıkları, kalp hastalıkları, kazalardan sonra dördüncü sırada yer almaktadır (4,5).

Kanser tedavi edilmezse ölümle sonuçlanan bir hastalık olmakla birlikte, gelişen tedavi olanakları ile önemli oranda

iyileşme sağlanabilmektedir (6). Ancak gelişen teknoloji ve tedavi yöntemlerine rağmen kanser hastalığı olan çocuklarda hastalığın alevlenme evreleri sıklaşıp uzadıkça, hastalık ilerledikçe, çocukların ölümle ilgili korku ve kaygıları artmaktadır (7,8). “Ölüm düşüncesi” kimi için bir stres kaynağı iken, kimi için stresten kurtulma yolu; kimine göre bir yok oluş iken, kimine göre de ölümsüz bir hayatın başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Bu bakış açısı sonucunda kimi insan ölüm karşısında çok kaygılanırken, kimi daha kolay kabullenebilmektedir (9). Ölümcül hastalığı olan çocuklar genellikle hastalıklarının ciddiyetini anlamaktadırlar. Ancak çocukların yaklaşan ölümlerini anlama ve ona uyum gösterme yeteneklerini içinde bulundukları gelişimsel dönem ve ölümü anlama yetileri etkilemektedir (10). Ölümcül hastalığa ilişkin ortaya çıkan duygusal tepkiler arasında gelecek kaygısı, çaresizlik, depresyon, öfke ve ölüm



korkusu en önde gelenler olarak kabul edilmektedir (7,8).

Çocuklar; ebeveyninin, kardeşinin ya da kendisinin ölümcül hastalığı nedeniyle yas yaşayabilmektedir (11). Yasın görünümü ve sonuçları, çocuğun ölümle ilgili kavramlarının gelişimine bağlı olarak değişmektedir.

Farklı Gelişim Dönemlerinde Ölüm Algısı

Ölüm algısı yaşam dönemi özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Psikanalitik kuramcılara göre; küçük çocukların ölümü anlama ve kabullenme kapasiteleri, onların bilişsel ve duygusal olgunluk düzeyi ile sınırlıdır. Onlara göre çocuklar, ölümle ilgili olarak gereksiz kaygı gösterebilmekte ve bu kaygıları genellikle ölümün biyolojik boyutunu algılayamamalarından kaynaklanmaktadır (12).

Çocuklukta Ölüm Kavramı

Çocuğun kaçınılmaz bir gerçek olan ölümü, kavram olarak algılayışı yaşına, bulunduğu gelişim dönemine ve kişilik özelliklerine göre değişmektedir. Bilişsel kurama göre çocuklar ölümle ilgili üç bilişsel yapı geliştirirler; işlevsizlik, geri dönülmezlik ve evrensellik (13). Daha sonra bu kavramlara nedensellik kavramı da eklenmiştir (14). İşlevsizlik; yaşamı tanımlayan tüm işlevlerin ölüm ile kaybedilmiş olduğu anlamına gelmektedir. Nedensellik ise, ölümün biyolojik bir neden sonucunda oluştuğunu göstermektedir. Geri dönülmezlik; bir şey ölürse artık tekrar yaşama dönemeyeceğidir. Evrensellik; kaçınılmaz olarak ele alınmakta ve yaşayan her şeyin öleceği anlayışını taşımaktadır (13).

Piaget'in bilişsel gelişim modeline göre; çocukların ölüm kavramına odaklanmaları, 7-12 yaşları arasında "somut işlemler döneminde" baskın olarak gözlenmektedir. Bu dönemde çocuklar, ölümün kaçınılmaz, evrensel ve iç nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığını anlamaktadır. Ancak ölümden sonra yaşam olabileceğine ilişkin inanışlar sergilemektedir. "İşlem öncesi dönemde" (2-7 yaş) ölüm, çocuk için geri dönüşü olan ve dış nedenlere dayalı bir olaydır. Ölüme ilişkin düşünce içeriğinin gelişimi ise 12 yaş sonrası dönemde gözlenmektedir (15). Nagy çocuklarda ölüm kavramının yaş dönemlerine göre 3 basamakta geliştiğini bildirmiştir. Birinci basamakta; 6 yaşında ve daha küçük çocuklar ölümü, başka şartlar altında yaşamın devamı, uyku ya da uzun bir yolculuk olarak düşünmektedirler. İkinci

basamakta; 6-9 yaş arası çocuklar ölüme insan ya da insanüstü özellikleri olan birinin yol açtığını düşünmektedirler. Bazı insanların öldüğünü bilirler ancak, herkesin özellikle de kendilerinin öleceğine inanmazlar. Üçüncü basamakta; 9 yaş ve daha büyük çocuklar ise ölümü geri dönüşümsüz ve evrensel olan, biyolojik bir sürecin nihai bir sonu olarak algılamakta, erişkinler ile benzer ölüm kavramı geliştirmekte ve kendilerinin de öleceğini bilmektedirler (16,17).

Çocuklar, ölümle çok erken yaşlarda ilgilenmeye başlamaktadırlar. Anne babalarının konuşmalarını dinleyerek, ölüm haberlerini duyarak ve ölü hayvanları görerek sorular sormakta ve bir anlam çıkarmaya uğraşmaktadırlar. Çocuğun ölüme ilgisi, duygusal bir tepki seviyesinden öteye pek geçmemektedir. Çocuğun ölüm fikrini kabullenmesi, kısa zamanda ve kolay gerçekleşmemekte, zihinsel ve duygusal gelişimi ile paralel olarak yavaş yavaş belli bir sırayla gelişmektedir (18).

Ergenlikte Ölüm Kavramı

Ergenlik çağına gelindiğinde ölüm, kişiyi kaygıya ve depresyona sürükleyebilmektedir. Çünkü genç insanlar, hayatı sindire sindire yaşamak, tatmak, dünyayı tanımak, heyecan dolu ümitlere, erişilmesi güç hedeflere ulaşmak istemektedir. Hayatın sınırsız bir anlamda yaşandığını gözlemledikten sonra ölümle ilgisini gözden geçirmektedirler. Bu durum ergenlerde çoğu zaman kaygı uyandırmaktadır (19).

Rosenthal, gençlerin ölümden korkmalarının birçok sebebi olduğunu ve normal olarak gençlerde, hayata dönük ilgiler ve emellerin bir coşkunluk içerisinde varlıklarını hissettirdiklerini vurgulamaktadır. Sonra da gençlerin ölümle varlıklarının sona ereceğini ve hayatın zevklerinden mahrum kalacağını düşünerek ölümü, kaygı ve korku ile karşılama sürecini tanımlamaktadır (20). Wass ise; ergenlik döneminde, ergenin ben merkezli oluşunun ölüme bakışını etkilediğini vurgulamıştır. Ergenin kendi kişisel biricikliğine olan inancı, kendisinin ölüm ile karşılaşmayacağı inancına dönüşebilmektedir. Buna bağlı olarak, kayıp yaşayan ergenler güçlü inkar, öfke, suçlanma, üzüntü, intihar fikirleri gibi duygusal tepkiler verebilmektedir (21).



Yasın Çocuklarda Görünümü

Yas, çeşitli evreleri olan bir kayıp karşısında, kayıp olan nesneye yönelik (sağlığın kaybedilmesi veya hastanın terminal dönemde olması) gösterilen reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (22). Yas süreci, bireysel ve kendine özgü bir süreçtir. Bu nedenle her birey için farklı bir deneyimdir ve gösterilen tepkiler bireyseldir (23). Yas tepkileri; uyku ve yeme sorunları, psikosomatik yakınmalar gibi “fiziksel”, kızgınlık, öfke, suçluluk, kaygı gibi “duygusal” ve diğer aile üyeleri, arkadaş ve akrabalarla olan ilişkilerin sürüp sürmemesi gibi “sosyal” tepki biçimlerinde kendini gösterebilmektedir (24).

Erişkinlerde yasın üç evrede tamamlandığı düşünülmektedir. İlk evre “şok ve inkar” evresidir ve dakikalar, günler ya da haftalar boyunca sürebilmektedir. İnanmama ve uyuşma hissi yaşanırken, özlemle ve itiraz etmeyle ilgili davranışlar gözlenebilmektedir. İkinci evre “üzüntü, keder” olarak adlandırılır ve haftalar ya da aylar boyunca sürebilmektedir. Genellikle 5-14. günler arası en yoğun yaşanmakta, bedensel yakınmalar, içe çekilme, aşırı zihinsel uğraş, öfke, suçluluk, huzursuzluk, amaçsızlık ve ölenle özdeşleşme görülebilmektedir. Üçüncü evre ise aylar ya da yıllar boyunca sürebilen “çözülme” evresi olarak nitelendirilmekte ve kişi normal yaşantısına dönmektedir (25,26).

Çocuklar da yas sürecinde yetişkinlere benzer tepkiler göstermektedirler (27). Çocuklardaki yas tepkileri de tıpkı yetişkinlerde olduğu gibi bireysel farklılıklar göstermektedir. Çocuklarda en sık rastlanan yas tepkileri kaygı, uykuya dalmada güçlük, üzüntü ve özlem, öfke ve dışa vurma davranışları, suçluluk, okul sorunları ve fiziksel yakınmalar şeklinde olmaktadır (28). Dil gelişimi öncesi yas yaşayan çocuklar genelde bedensel tepkiler vermektedir (29). Okul öncesi dönemde konuşma bozukluğu, yeme, uyku ve tuvalet alışkanlığında değişiklikler yaygın olarak gözlenmektedir (30). 4 yaşından önce ölüm kavramları gelişmediğinden bu yaştaki çocuklar, ayrılığa verdiği tepkilerin benzerlerini yas karşısında vermektedirler (13). İlkokul döneminde ise erişkinlere benzer şekilde depresif belirtiler yaşamaktadırlar. Bu dönemde yas yaşayan çocuğun okul başarısında azalma ve yaşlılarıyla sorunlar görülebilmektedir (29). Ergenlerde ise genelde depresif bulgular

görülmekte ve majör depresyon ile özkiyım girişimi daha sık ortaya çıkmaktadır (29).

Ölüm Sürecinde Olan Çocuğa Yaklaşım

Bir çocuğun ölmek üzere olduğunu bilmek ve bu gerçeği yaşamak, ölümün kabulünü ve başa çıkmayı zorlaştırmaktadır (31). Birçok yetişkin, çocuklarla ölüm konusunu konuşmaktan kaçınmaktadır. Sağlık ekibi ve ebeveynlerin gerçeği konuşamamaları nedeniyle, çocukların ebeveynlerine en çok gereksinim duydukları anlarda gerekli duygusal yardımı alamadıkları görülmektedir (32). Ayrıca, çocukların ısrarlı ve ayrıntılı soruları, tedavi girişimlerini reddetmeleri, inatlaşmaları, yapılmaması gereken şeyleri yapmaya çalışmaları, öfke nöbetleri gibi davranışları ile yas ve kederlerinin arttığı gözlenebilmektedir (10,33).

Ölümcül hastalığın özellikle terminal dönemlerinde bir çocuğun dayanma gücünü aşan ağrı ve acılar yaşanabilmektedir. Bu nedenle öncelikle çocuğun değişen fiziksel ihtiyaçları karşılanmalıdır (34). Bu dönemde yetişkinler her zaman çocuğun yanında olacakları konusunda güvence vermelidir. Ani değişimler, belirsizlikler, bilgi vermeden yapılan girişimler çocukları duygusal olarak örselemektedir. Çocukların örselenmesini engellemek için onlara ve ailelerine gerekli bilgi zamanında verilmeli ve çocuklar sağlıkları hakkında, gelişim dönemlerine uygun olarak ve korkutulmadan bilgilendirilmelidir (32,33).

Çocuklar ölüme hazırlanırken ya da hastalığı hakkında bilgilendirme yapılırken; çocuğa hastalığının ciddi bir hastalık olduğu tedavi süreci içinde aşamalı olarak söylenmeli, çocuk ölümüne ilişkin soru sorarsa bu soruya neden olan kaygıları öğrenilmeye çalışılmalı, bu aşamalarda her zaman çocuğun umudu korunmalı, ancak doğru olmayan güvenceler verilmemeli, bilgilendirme yapılırken çocuk gereksiz ayrıntılarla boğulmamalı, konuşulan konuyu anlayıp açıklamasına olanak tanınmalı ve bu hastalığın çocuğun hatalarından kaynaklanmadığı konusunda açıklama yapılmalıdır (33). Terminal dönemdeki çocuklar aslında ölümün kendisinden çok ölüm süreci ve ona hakim olan yastan korkmaktadırlar. Bu nedenle terminal dönemdeki çocuklarla açık bir iletişim içinde olunmalı ve kaygı ve korkuları azaltmaya, günlük yaşam kalitesini arttırmaya yönelik yardımcı yöntemler kullanılmalıdır (33). Oyun



ya da resim yapma, birlikte öykü oluşturma gibi yöntemler kullanılarak çocuğun kaygıları ile başa çıkmasına yardımcı olunabilmektedir (29).

Çocukların bazı şeyleri halen kontrol edebildikleri veya isterlerse yapabilecekleri duygusunu taşıdıklarında zorlayıcı girişimlere katlanabilmeleri ve kabullenmeleri daha kolay olabilmektedir (32). Bu sebeple çocukların sağlıkları ve tedavileri ile ilgili kararlar olabildiğince anlamasına yardımcı olunarak onlarla konuşulmalı, bilgi verilmeli ve kararlara katılmaları sağlanmalıdır (33,35).

Terminal dönemde olan çocuklar için en iyi başa çıkma yolu, hastalıktan önceki yaşantısında var olan günlük düzen ve rutinlerin olabildiğince devam ettirilmesidir. Çocuk güvenliği sağlanarak okula gidebilmeli, parka ve gezintiye çıkabilmeli, oyun oynaması desteklenmelidir. Bu şekilde çocuk hastalığı boyunca kontrol ve başarı duygusunu hissedebilmektedir (28).

Sağlık ekibinin görevi sadece çocuğun yaşam süresini uzatmak olmamalı, aynı zamanda yaşam kalitesini de arttırmaya çalışmalıdır (33). Çocukların yataklarında acı ve umutsuzluk içinde ölümlerini beklemelerine izin verilmemeli, kalan süre az da olsa çocuğa yaşayan bir birey olduğu hissettirilerek ve geri kalan yaşamın niteliği iyileştirilerek yardımcı olunmalıdır (34).

Ölüm sürecinde olan çocuğun ailesi de bu gerçeğe yaşamak ve baş etmek zorunda kalmaktadır. Çocuğun kanser tanısı alması bütün ailede duygusal bir kriz durumuna yol açabilmektedir (36). Çocuğun ölümcül hastalığa maruz kaldığı öğrenildiği andan başlayarak aileler yas olgusu içinde yer alan belirtileri gösterebilmektedir (37). Ebeveynler bazen ölümü kabul etmek ve çocuklarına yardım edebilmek için kendi yas ve kederlerini bir kenara bırakarak farklı baş etme yolları seçerken, bazen de gerçeği kabullenmeden,

acı, çaresizlik, öfke, endişe ve gerginlik içinde bocalamaktadırlar (34,38). Çocuğun iyilik halinin korunması için aile üyelerinin yas belirtilerinin tanınması gerekmektedir (39). Bu durumda sağlık ekibi çocuğun gereksinimlerini ön planda tutarak aileye de gerekli yardım ve destek sağlamalıdır.

Ölümcül hastalığı olan çocukların kardeşlerinin de bu durumla baş etmekte zorlandıkları ve psikososyal sorunlar yönünden risk altında oldukları bildirilmiştir (40, 41). Kardeşler de ölümü yetişkinler gibi çeşitli duygusal tepkilerle karşılamaktadır. Ölen çocuğa karşı kızgınlık duyabilecekleri gibi kendisi hasta olmadığı ya da hayatta kaldığı için suçluluk da hissedebilmektedir (35,42). Böyle bir durumda ailenin hasta olmayan çocuklar ile ilişkisine dikkat edilmeli ve aşırı kollama, sınırlama gibi tutumlar konusunda gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır. Kardeşlerin hastane ziyaretleri ve yapabilecekleri yardım dışında kendi etkinliklerini sürdürmeleri sağlanmalıdır (33,42).

Ölümcül hastalık durumu tüm aile üzerinde bilişsel, duygusal ve fiziksel ihtiyaçları arttırmaktadır (43). Duygusal bakım ihtiyaçları, kardeşlerin ihtiyaçları ile ilgili endişeler ve eşler arasındaki çatışmalar zamanla artabilmekte ve bakım veren ebeveynin duygusal ve fiziksel yorgunluğu ile sonuçlanabilmektedir (44). Al-Gamal'ın yaptığı bir çalışmada sağlık ekibinin kanser tanısı olan çocukların aile üyelerindeki yası fark edebilmesi ve sosyal destek sunabilmesinin aile üyelerinin baş edebilme becerilerini arttırdığı gösterilmiştir (39).

Sonuç olarak, ölümcül hastalığı olan çocuk ve ailesi ile destekleyici bir iletişim kurabilmek ve tüm aile üyelerine sosyal destek sunabilmek onların hastalıkla yaşama, ölümü kabul edebilme ve baş etme gücünü arttırmada oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Çavuşoğlu H. Çocuk Sağlığı ve Hemşireliği I. Genişletilmiş 8. Baskı. Ankara: Sistem Ofset Basımevi 2004;71-86.
2. Kutluk T, Kars A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler. Ankara: Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları 1994.
3. Criss WE. Kanserden Korunmak İçin Beslenme Rehberi. Baysal A (çev). 1. Baskı. Hatipoğlu Yayınevi. Ankara. 1999; 7-12.
4. Özkan A. Çocukluk Çağı Kanserlerine Bakış. Sendrom. 2003;15:104-7.
5. Özbek N, Çakır Ş, Tarakçı B, Coşkun M. Çocukluk Çağı Kanser Hastalarının Epidemiyolojik İncelemesi. O.M.Ü. Tıp Dergisi. 2002;19:1-7.
6. Pekçeken Y. Lösemiler. In: Dinçol G, Pekçeken Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık S (Ed). Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitapevleri. 2003;167-175.



7. Gökler B. Ölümçül hastalık karşısında çocuk, aile ve hekim. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1996;17:921-4.
8. Van Dongen-Melman JE, Sanders-Woudstra JA. Psychosocial aspects of childhood cancer: A review of the literature. *J Child Psychol Psychiatry*. 1986; 27:145-80.
9. Geçtan, E. Varoluş ve Psikiyatri. İstanbul. Metis Yayınları. 1990;164.
10. Siegel BS. Bereavement and Loss. Parker S, Zuckerman B (Eds). *Behavioral and Developmental Pediatrics*, New York. Little. Brown and Company. 1995;343-7.
11. Norris-Shortle C, Young PA, Williams MA. Understanding death and grief for children three and older. *Social work*. 1993;38:736-42.
12. Slaughter V, Griffiths M. Death understanding and fear of death in young children. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2007;12:525-35.
13. Garnezy N, Masten AS. Chronic adversities. *Child and Adolescent Psychiatry*. 3.Baskı. Rutter M, Taylor E, Hersow L (Ed). Oxford. Blackwell Science Ltd. 1995;191-208.
14. Bjorklund DF. Children thinking: Developmental function and individual differences (3rd Ed.). Belmont. C.A. Wadsworth Press. 2000.
15. Orbach I, Glaubman H. Children's perception of death as a defensive process. *Journal of Abnormal Psychology*. 2005;88:671-4.
16. Nagy M. The Child's Theories Concerning Death. *Jr Gen Pshycol*. 1948;3:27.
17. Weller EB, Weller RA. Grief. *Child and Adolescent Psychiatry*. Lewis M (Ed). Maryland. Williams and Wilkins. 1991;389-94.
18. Dunning S. As a young child's parent dies: Conceptualizing and constructing preventive interventions. *Clinical Social Work Journal*. 2006;34: 499-514.
19. Glass JC, Knott ES. An Analysis of the Effectiveness of a Lesson Series on Death and Dying in Changing Adolescents' Death Anxiety and Attitudes toward Older Adults. North Carolina State Univ. Raleigh. Dept. Of Adult and Community Coll. Education. Publication Type: Reports/Research. 2002.
20. Rosenthal NR. Adolescent death anxiety: The effect of death education, *Education*. 2000;101:95-101.
21. Wass H. Death education in the home and at school. *Information Analyses Counseling and Student Services*. Florida. 2003.
22. Horowitz MJ. *Stress Response Syndromes*. New Jersey. Jason Aronson. 1997.
23. Malkinson R. Bilişsel Yas Terapisi. Bir yakını kaybettikten sonra yaşamın anlamını yeniden yapılandırma. Akbaş SN (Çev). *Boylam Psikiyatri Enstitüsü*. Ankara. HYB Basım Yayın. 2009.
24. Stubenbort K, Donnelly GR, Cohen JA. Cognitive Behavioral Group Therapy for Bereaved Adults and Children Following an Air Disaster. *Group Dynamics: Theory, Research and Practice*. December. 2001;5:261-76.
25. Zisook S. Death, dying and bereavement. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Kaplan KI, Sadock BJ (Ed). 6. Baskı. 2.cilt. Maryland. Williams and Wilkins. 1995;1713-29.
26. Çileli M. Ölüm. *Gelişim Psikolojisi*. 3.baskı. Onur B (Ed). Ankara. İmge Kitabevi. 1995;244-70.
27. Volkan VD. *Psikanaliz Yazıları*. Çevik A, Ceyhan B (Çev). Ankara. Hekimler Yayın Birliği. 1992;58-87.
28. Dyregrov A. Çocuk, Kayıplar ve Yas. Güvenç G (Çev). Ankara. Türk Psikologlar Derneği Yayınları. 2000.
29. Black D. Psychological reactions to life threatening terminal illnesses and bereavement. *Child and Adolescent Psychiatry*. 3.Baskı. Rutter M, Taylor E, Hersow L (Ed). Oxford. Blackwell Science Ltd. 1995;776-93.
30. Weller EB, Weller RA. Grief in children and adolescents. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*. Garfinkel BD, Carlson GA ve Weller EB (Ed). Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1990;37-47.
31. Kübler-Ross E. *Death the Final Stage of Growth*. Englewood Cliffs. Prentice-Hall Inc. 1975;145-63.
32. Erden G. Ölüm Sürecinde Olan Çocuk: Ölümü Kabul ve Tedavi Sürecinde Etkili Yardım. *Kriz Dergisi*. 2002;10:19-27.
33. Schonfeld DJ, Lewis M. Dying children. Parker S, Zuckerman B (Eds). *Behavioral and Developmental Pediatrics*, New York. Little. Brown and Company. 1995;363-7.
34. Kübler-Ross E. Ölüm ve Ölmek Üzerine. İng. Çev. Büyükkal B. İstanbul. Boyner Yayınları. 1997;191-215.
35. Ekşi A. Çocukta Ölüm Algısı ve Terminal Dönemde Hasta Çocuk. A Ekşi (Ed). Ben Hasta Değilim. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 1999;476-90.
36. Hillman KA . Comparing child-rearing practices in parents of children with cancer and parents of healthy children. *Journal of paediatric oncology nursing*. 1997;14:53-67.
37. Soykan Ç. Krize Müdahale İlkeleri Çerçevesinde Yas ve Yasa Müdahale. I Sayıl, O Berksun, R Palabıyıkoglu ve ark. *Kriz ve Krize Müdahale*. Ankara. Damla Matbaacılık Reklamcılık ve Yayıncılık Ltd. Ş. 2000;123-34.
38. Okyayuz Ü. Bebek B. Ölümçül Kas Hastalığı Olan Bir Bebeğin Anne ve Babası Olmak. Okyayuz Ü (Ed). Sağlık Psikolojisi Giriş. Ankara. Türk Psikologlar Derneği. 1999;237-50.
39. Al-Gamal E, Long T. Anticipatory grieving among parents living with a child with cancer. *Journal of Advanced Nursing*. 2010;66:1980-90.
40. Cincotta N. Psychosocial issues in the world of children with cancer. *Cancer (suppl)*. 1993;71:3252-60.
41. Van Dongen-Melman V. Developing psychosocial after-care for children surviving cancer and their families. *Acta Oncol*. 2000;39:23-31.
42. Greenberg LI. Therapeutic grief work with children. *Annual Meeting of the American Association of Psychiatric Services for Children*. New York. 1974. November 23.
43. Young B, Dixon-Woods M, Findlay M, Heney D. Parenting in a crisis; conceptualizing mothers of children with cancer. *Social science and medicine*. 2002;55:1835-47.
44. Leavitt M, Martinson IM, Liu CY, et al. Common themes and ethnic differences in family care giving the first year after the diagnosis of childhood cancer; part II. *Journal of Pediatric Nursing*. 1999;14:110-22.



Renal Hücreli Kansere Nedeniyle Nefrektomi Yapılan Olguda 16 yıl Sonra Gelişen İzole Beyin Metastazı

Solitary Cerebral Metastases from Renal Cell Carcinoma 16 years After Nephrectomy

**Özge Gümüşay¹, Mustafa Benekli¹, Efnan Algin², Onur Ertunç³, Ömer Uluoğlu³, Aydın Paşaoğlu⁴,
Yusuf Öner⁵, Ahmet Özet¹**

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Received: 14.07. 2014 Accepted: 09.08.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.47966

ÖZET

Tanıdan 10 yıl sonra gelişen lokal nüks ve uzak metastaz, renal hücreli kanserin (RCC) geç rekürrensi olarak adlandırılır. Geç rekürrens %4.7-11 oranında görülmektedir. Bu olgu sunumunda RCC nedeniyle nefrektomi yapılan ve 16 yıl sonra soliter beyin metastazı gelişen 54 yaşındaki kadın hastayı tartışmayı amaçladık. İntrakranial tumor nedeni ile gross total eksizyon yapıldı. Patolojik tanısı RCC metastazı olarak saptandı. Yapılan immün histokimyasal incelemede beyin metastazı ile 16 yıl önce yapılan nefrektomi patolojisinin aynı olduğu saptandı. Postoperatif hastaya gamma-knife uygulandı. Hastaya interferon başlandı. Erken evre RCC hastalarında da yıllık kontrollerin >10 yıl sonra da devam edilmesi ile nüksün erken saptanması ile cerrahi rezeksiyon şansı sağlayabilir. Gelecekte yapılan çalışmalarla, gerçekkürrens gelişiminde rol alan risk faktörlerinin belirlenmesi uzun takip süresi gereken hastaları belirleme de katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Geç Rekürrens; Renal Hücreli Kansere; Beyin Metastazı

ABSTRACT

Late recurrence of RCC was described as developing local recurrence or distant metastasis with a latency period of more than 10 years after nephrectomy. The rate of late recurrence after nephrectomy ranges from 4.7% to 11%. Here we report the case of a 54 year-old white female with RCC who developed brain metastasis 16 years after nephrectomy. Gross total resection of intracranial tumor was performed. Histologic examination and immunohistochemical profile of the primary renal tumor and metastatic cranial tumor showed identical morphology and immunophenotype. She was treated with gamma knife stereotactic radiosurgery. Postoperatively, the patient received interferon. Long term surveillance in RCC could be important for earlier detection of recurrence and provide chance for surgical resection. Future studies and long follow up are needed to identify risk factors for late recurrence in patients with RCC.

Key Words: Late Recurrence; Renal Cell Carcinoma; Brain Metastasis.

Introduction

Brain metastasis in patients with renal cell carcinoma (RCC) is associated with poor prognosis(1). Single brain metastasis of RCC is very rare with a reported incidence of 0.6-2.5% in large autopsy series(2). Late recurrence of RCC was described as developing local recurrence or distant metastasis with a latency period of more than 10 years after nephrectomy (3). The rate of late

recurrence after nephrectomy ranges from 4.7% to 11% (1,4). Primary tumor size, stage and histologic subtype were reported as predictive factors associated with late recurrence (5). Here we report the case of a 54 year-old white female with RCC who developed brain metastasis 16 years after nephrectomy.



Case Presentation

A 54 year-old caucasian female was referred to the neurology department complaining of a 8-month history of amnesia. Neurological examination was performed. No sensory or motor deficits were appreciated. She had previously had a right nephrectomy due to RCC 16 years ago. The kidney tumor which was removed in 1998 showed a grade 1 clear cell RCC. The tumor diameter was 4 cm and limited to kidney without lymph node involvement or metastases to distant organs. On magnetic resonance imaging, an intensely enhancing metastatic mass, with some cystic appearing areas in the right temporal lobe compressing the temporal horn of the right lateral ventricle was observed (Fig. 1).

Gross total resection of intracranial tumor was performed. Histologic examination yielded a diagnosis of clear cell RCC (Fig. 2). Histologic examination and immune histochemical profile of the primary renal tumor and metastatic cranial tumor showed identical morphology and immune phenotype. A complete work up, including computed tomography (CT) scans of chest and abdomen, and positron emission tomography (PET) proved to be negative in detecting any other tumoral lesion. Subsequently, she was treated with gamma knife stereotactic radiosurgery. Postoperatively, the patient received interferon- alpha.

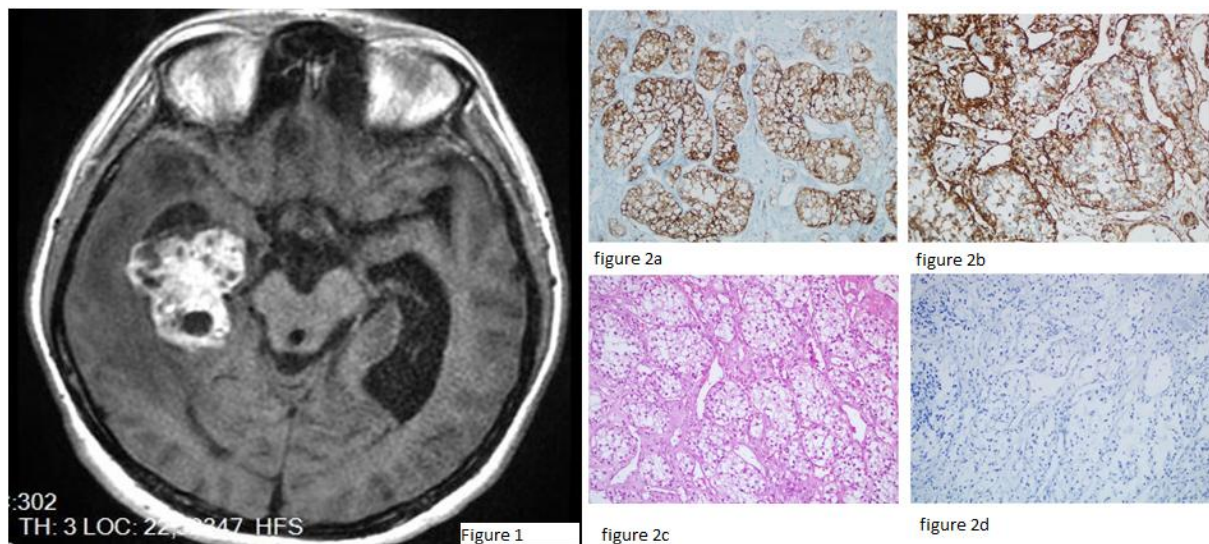


Figure 1) Postcontrast T1 weighted image in the axial plane shows an intensely enhancing metastatic mass, with some cystic appearing areas in the right temporal lobe compressing the temporal horn of the right lateral ventricle. Note the slight uncus herniation due to the mass effect and accompanying edema. **2)** Immunohistochemical profile of the metastatic cranial tumor

Discussion

Approximately 30-40% of patients with early stage RCC will develop local or distant recurrence after surgery. Of them only 1.5% to 3.5% have a solitary metastasis (6,7). Surgical resection is appropriate in selected patients with metastatic RCC. The biologic behavior of RCC is unique and different. The late recurrence is one of the specific entity with a rate of 10.5%-21.6% at 15 and 20 years respectively (8). Nakona et al. revealed that two (4.3%) of 43 patients had late recurrence 10 years after nephrectomy (9). McNichols et al. reported that the incidence of late

recurrence was 11% in patients with RCC (3). A retrospective study including 470 patients was reported in 2011. Of the 470 patients who underwent curative surgery without recurrence within 10 years after the initial treatment, 30 (6.4%) had late recurrence. The most common late recurrence sites were lung (n=16), and bone (n=6). Only four patients developed brain metastasis (8).

Data on the risk factors for late recurrence is limited. A retrospective review of 1454 patients reported by Kim SP et al. demonstrated that 4.3% patients developed late recurrence (>5 years). Primary tumor size



(increasing tumor size), stage (pT3-4 versus pT1-2), histologic subtype (clear cell or collecting duct histologic features) were predictive factors associated with late recurrence (5).

A long disease free interval was considered to be a favorable prognostic factor in metastatic RCC (10). The overall survival was affected by the age at initial nephrectomy, not by late recurrence itself. The nephrectomy bed, the lung and the bone were the most common sites of late recurrences. The treatment options for curing late recurrence were surgery, molecular targeting therapies (11,12). Previous studies revealed that patients with brain metastasis of RCC respond well to the surgery and stereotactic radiosurgery. The role of interferon- alpha and tyrosine kinase inhibitors after solitary metastasectomy is unknown. Follow-up guidelines were recommended for surveillance of patients with early stage RCC. The risk factors associated

with late recurrence were important. But the predictive factors and clinical course of the late recurrence have not been determined yet. Miyao N et al. suggested that follow up of RCC ≥ 10 years after nephrectomy. Abdominal tomography or abdominal ultrasonography and pulmonary examination with chest x-ray or tomography should be recommended annually (8). For brain and bone metastases symptoms based follow up is important.

After an initial 5-year postoperative disease free interval the late recurrence rate was reported as 6-20% (8,13). The most recurrences were distant rather than local. Long-term surveillance in RCC could be important for earlier detection of recurrence and provide chance for surgical resection. Future studies and long follow up are needed to identify risk factors for late recurrence in patients with RCC. Our case emphasizes the importance of lifelong follow up after initial diagnosis of RCC.

References

1. Roser F, Rosahl SK, Samii M. Single cerebral metastasis 3 and 19 years after primary renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2002;72:257-8.
2. Jubelirer SJ. Late solitary cerebral metastasis from renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *W V Med J*. 1996;92:26-7.
3. McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol*. 1981;126:17-23.
4. Harada Y, Nonomura N, Kondo M, et al. Clinical study of brain metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1999;36:230-5.
5. Kim SP, Weight CJ, Leibovich BC, et al. Outcomes and clinicopathologic variables associated with late recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Urology*. 2011;78:1101-6.
6. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;109:1763-8.
7. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2003;170:2225-32.
8. Miyao N, Naito S, Ozono S, et al; Japanese Society of Renal Cancer. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology*. 2011;77:379-84.
9. Nakano E, Fujioka H, Matsuda M, Osafune M, Takaha M, Sonoda T. Late recurrence of renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol*. 1984;10:347-9.
10. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol*. 1986;136:376-9.
11. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Motzer RJ, J ClinOncol*. 2006;24:16-24
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *NEngl J Med*. 2007;356:125-34
13. Adamy A, Chong KT, Chade D, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011;185:433-8



Koryokarsinomda Kemoterapi Sırasında Gelişen Spontan Uterus Rüptürü: Olgu Sunumu ve Literatür Değerlendirmesi

Spontaneous Uterine Rupture in Chorio carcinoma during Chemotherapy: A Case Report and Literature Review

İlay Öztürk Gözükara¹, Suna Kabil Kucur², Hüseyin Durukan³, Saffet Dilek³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Dumlupınar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kütahya, Türkiye

³Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Received:23.07.2014 Accepted:06.08.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.69775

ÖZET

Amaç: Koryakarsinoma bağlı gelişen spontan uterus rupture vakasını sunduk.

Vaka: 28 yaşında miad gebeliği takiben gelişen koryakarsinom tanılı hastaya multi ajan kemoterapi (Ethoposite 100 mgr/m2 + cisplatin 20mgr/m2) başlandı. Hastanın tedavisi sırasında spontan uterus rupture gelişti ve total abdominal histerektomi uygulandı.

Sonuç: Gestasyonel trofoblastik hastalıklar içinde en ciddi seyreden formlardan biri olan koryokasinom medical tedaviye rağmen spontan uterus perforasyonu ile prezente olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koryokarsinom; Kemoterapi; Uterine Rüptür.

ABSTRACT

Objective: We describe a rare case of choriocarcinoma with spontaneous uterine perforation.

Case: A 28 year-old patient presented with uterine perforation and hypovolemic shock during chemotherapy treatment for choriocarcinoma following term pregnancy. Total abdominal hysterectomy was done.

Conclusion:Choriocarcinoma may be presented with spontaneous uterine perforation in spite of chemotherapy regimen.

Key words:Choriocarcinoma, Chemotherapy; Uterine Rupture.

Introduction

Gestational trophoblastic diseases (GTDs) especially affect the women in reproductive period. Choriocarcinoma is one of the most severe form of GTDs and characterized by local invasion with distant metastasis (1,2). Rapid growth and myometrial invasion may be followed by uterine perforation (3).

In the present study we report one of the spontaneous uterine perforation cases of the uterus following choriocarcinoma during the chemotherapy.

Case

A 28 year-old women, gravida 1 with 2 children presented with the complaint of weakness and active vaginal bleeding for 2 weeks. In her history, she had been delivered 35 weeks in vitro fertilization (IVF) twin pregnancy 2 months ago by cesarean section

without any postoperative complication. She had complained about active vaginal bleeding for 2 weeks. On physical examination she was pale with a blood pressure 110/60 mmHg, heart rate 95 beats/min, her laboratory values showed hemoglobin level 4.1 gr/dl, hematocrit %14.7 and β hCG 1.280.000 U/L. Endometrial hyperechogenicity was demonstrated by transvaginal ultrasound.

She underwent evacuation curettage after blood transfusion and pathology confirmed choriocarcinoma. Abdomen, brain and thorax were evaluated as normal with computed tomography scan. In her laboratory findings hyperthyroidism was determined and treated with propylthiouracil. Methotrexate with folic acid as a rescue treatment was given for 8 days. Even though β hCG decrement to 385000 IU/L was observed because of steady state level around this values, multiagent



regimen (Etoposide 100 mg/m² + cisplatin 20 mg/m² for 5 days, every 21 days, sequentially) treatment was planned. While giving patient the day-1 therapy of the first cycle, an abdominal tenderness has been occurred. Hypovolemic shock with acute groin signs was developed. Arterial blood pressure decreased to 50/40 mmHg and pulse increased up to 140/min. Free fluid in groin and bilateral theca lutein cysts were seen in ultrasonographic evaluation. In urgent exploratory laparotomy, uterine fundal perforation with 3x2 cm and active bleeding from this region was observed (Fig. 1). Tumoral tissues were expelled from

uterine serosa. Total abdominal hysterectomy was done.

Figure 1: Picture of uterine perforation



Discussion

GTD are classified histologically as hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumour (2). GTD can be malignant and benign, also disseminate by local invasion or distant metastasis.

Choriocarcinoma is a rare tumour of GTD, primarily a disease of women younger than 35 year-old and showed local and distant dissemination (1). Malignant GTD mostly metastasize to the lung by hematogenous pathway but local myometrialvascular invasion and uncommonly with the result of invasion spontaneous uterine perforation was reported in the literature (3-5).

The incidence of choriocarcinoma is showed geographical variation, ranging between 1/20000-40000 after pregnancy and it is decreased to 1/160000 after term pregnancy (6). Diagnosis and treatment of molar pregnancy achieved with surgical evacuation of uterus by dilatation and curettage in more than 80% of cases. Because of high chemosensitivity of the tumor, total cure rate reached above 90% even in the presence of persistent or metastatic lesions (2). If the patient has completed her childbearing and tumour confined to the uterus, hysterectomy is recommended (6).

Nonmetastatic and low-risk metastatic GTD can be treated with single agent chemotherapy. Methotrexate is the first option in the majority of the cases however actinomycin-D may be used in the patient with abnormal liver function test. Methotrexate, actinomycin-D and cyclophosphamide (MAC regimen) and etoposide, methotrexate,

actinomycin, cyclophosphamide and vincristine (EMA-CO regimen) as multiagent chemotherapy can be used for high-risk metastatic GTD (7). In this case age and fertility desire of patient was considered in the treatment plan so firstly suction curettage was done followed by methotrexate with folicacid rescue treatment. However there was no any regression in the β hCG values so multiagent chemotherapy (etoposide-cisplatin) was started. During multiagent treatment total abdominal hysterectomy was performed due to uterine perforation.

There have been few published reports describing localized uterine resection followed by uterine reconstruction (1,8). In this case, large perforated area together with tumoral invasion involving the serosa was observed therefore hysterectomy was done. Pradhan et al. reported choriocarcinoma with spontaneous perforation managed by conservatively. They mentioned the patient had been successfully treated with immediate chemotherapy, EMA-CO regimen avoiding laparotomy (9). In this patient hypovolemic shock was developed so urgent laparotomy and hysterectomy were performed. Xie et al reported a patient with uterine perforation, even β hCG become negative for 3 months after chemotherapy (10). The acute onset of the disease by uterine rupture as the first symptom and the negative urine hCG test were also presented in one case report (11).

Choriocarcinoma is one of the most severe form of GTD and characterized by local invasion and distant metastasis. Rapid growth and myometrial invasion may be followed by uterine perforation in this neoplasia.



References

1. Behtash N, Ansari S, Sarvi F. Succesful pregnancy after localized resection of perforated uterus in choriocarcinoma and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:445-8
2. Case AM, Wilson S, Colgan TJ, Greenblatt EM. Fertility sparing surgery, with subsequent pregnancy, in persistent gestational trophoblastic neoplasia. *Hum Reprod* 2001;16:360-4
3. Xiang Y, Yang X, Zhang L, Song H. Evaluation of emergency surgery in gestational trophoblastic tumours. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 1997;19:369-72
4. Mackenzie F, Mathers A, Kennedy J. Invasive hydatidiform mole presenting as an acute primary haemoperitoneum. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:953-4.
5. Kumar S, Vimala N, Mittal S. Invasive mole presenting as acute haemoperitoneum. *JK Science*. 2004;6:1-3.
6. McDonald TW, Ruffolo EH. Modern management of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Surv*. 1983;38:67-83
7. Lurain JR, Singh DK, Schink J. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J Reprod Med Oct* 2006;51:767-72
8. Lin HW, Shieh CS, Chen LM, Yang YT, Han CP. Spontaneous uterine perforation mimicking ectopic pregnancy as the initial presentation of plasental site trophoblastic tumor. *Zhonghua Yi XueZaZhi (Taipei)*. 2001;64:545-50
9. Pradhan P. Hemoperitoneum from suspected uterine perforation: Nonsurgical management of a case of choriocarcinoma. A case report. *N. J. Obstet. Gynaecol*. 2007;2:71-3
10. Xie C, Zheng L, Li ZY, Zhao X. Spontaneous uterine perforation of choriocarcinoma with negative beta-human chorionic gonadotropin after chemotherapy. *Med PrincPract*. 2011;20:570-3
11. Liberis V, Bouchlariotou S, Ammari A, et al. Acute abdomen as initial presentation of gestational choriocarcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:859-62



Glikojenden Zengin Berrak Hücreli Meme Karsinomu: Olgu Sunumu

Glycogen Rich Clear Cell Breast Carcinoma: A Case Report

Havva Yeşil Çınkır¹, Gülay Bilir Dilek², Ayşe Demirci¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Kübra Aydın¹, Umut Demirci¹, Berna Öksüzöglü¹, Necati Alkış¹

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Received:26.06.2014 Accepted:13.08.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.75437

ÖZET

Memenin glikojenden zengin berrak hücreli karsinomu meme kanserinin nadir tipidir. Tümöral doku intrasitoplazmik glikojenden zengin şeffaf hücrelerden oluşmaktadır. Biz burada glikojenden zengin berrak hücreli karsinom tanısı ile izlenen 44 yaşında kadın hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Berrak hücreli, Glikojen zengin; Meme kanseri

ABSTRACT

Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast is a rare type of breast carcinoma. Tumoral tissue consists of intra cytoplasmic glycogen-rich clear cells. We presented a 44-year old woman diagnosed with glycogen-rich clear cell carcinoma.

Keywords: Breastcancer; Clear cell; Glycogen-rich

Giriş

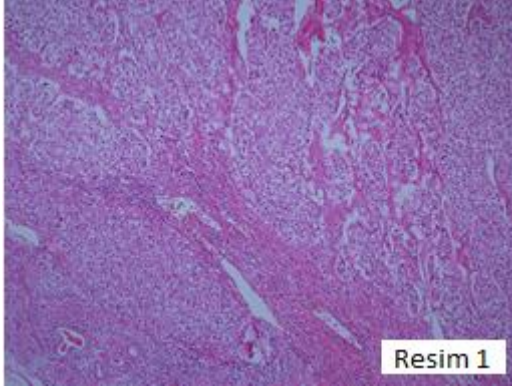
Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom (GZBHK) memenin nadir görülen bir tümörüdür. Tüm meme kanserlerinin %1.4-3'ünü oluşturur (1). Tümöral doku, intrasitoplazmik glikojenden zengin şeffaf hücrelerden oluşmaktadır. Nadir görülen bir tümör olması nedeni ile burada sunulmuştur.

Olgu Sunumu

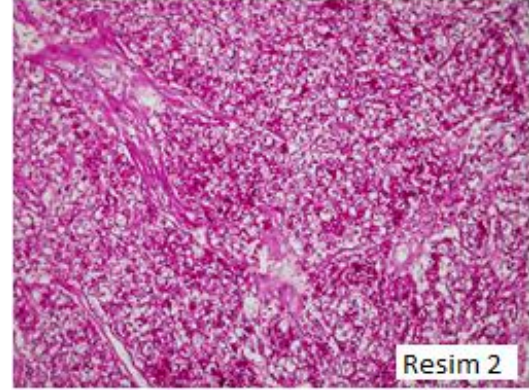
Kırk dört yaşında premenapozal kadın hastanın, bir yıldır olan sol memede ağrı şikayeti nedeni ile Ekim 2012'de başka bir merkezde yapılan meme ultrasonografisinde sol memede 19 x 21 mm lezyon saptanmış. Lezyondan yapılan 1 cm trucut biyopsi patolojisi hiperkromatik, atipik hücreler olarak raporlanması üzerine merkezimize başvurdu. Meme biyopsi preparatları tekrar değerlendirildi, malignite şüphesi olarak raporlandı. Hastaya sol simplemastektomi ve sentinel lenf nodu örneklemesi (SLNÖ) operasyonu uygulandı. Patoloji sonucu GZBHK, grad 3, tümör çapı 5x3x3.2 cm olarak raporlandı. Mikroskopik değerlendirmesinde fibrotikstromaya sahip, nekroz odakları içeren

iri vezikülernükleuslu, belirgin nükleollü, geniş berrak ve poligonalsitoplazmalı atipik hücrelere sahip tümöral doku saptandı (Resim 1). Yapılan immünohistokimyasal (İHK) çalışmada tümör hücre sitoplazmalarında Periyodik asit schiff (PAS) ile boyanan, diastaz ile kaybolan, bol miktarda glikojen lehine boyanma mevcuttu (Resim 2). İHK çalışmasında tümör hücrelerinde HMWCK ile fokal sitoplazmik boyanma izlenirken, p63 ile boyanma izlenmedi. Östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) negatif, cerb-B2 skor: 0, ki-67 proliferatif aktivite indeksi %40, cerrahi sınırlar negatifti. SLNÖ değerlendirilmesinde üç adet reaktif lenf nodu mevcuttu. Hasta evre 2B (pT3N0M0) tripl negatif meme kanseri olarak değerlendirildi. Adjuvan tedavi olarak 6 kür siklofosfamid 600 mg/m² – doksorubisin 60 mg/m² - 5-florourasil 600 mg/m² (CAF), 21 günde bir uygulandı. Toplam tümör boyutu 5 cm üstü olması nedeni ile adjuvan radyoterapi (RT) (kobalt 60 foton ile sol göğüs duvarına 25 fraksiyonda toplam 50 Gy) uygulandı. Hasta yaklaşık 13 aydır hastalıksız olarak izlenmektedir.





Resim 1: Kesitte solid gruplar oluşturmuş, vezikülnükleuslu, geniş berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümöral doku izlenmekte. Sol alt köşede normal meme lobülü görülüyor (x100, H-E).



Resim 2: PAS histokimyasında yoğun intrasitoplazmik glikojen lehine granüler boyanma izlendi (x200, PAS). Bu boyanma diastaz ile tamamen ortadan kaybolmuştur.

Tartışma

GZBHK ilk olarak Hull ve ark. tarafından 1981 yılında tanımlanmıştır (2). Literatürde bildirilen vakaların ortanca yaş aralığı 35 ile 80 yaş arasında değişmektedir. Tümör çapı 2-5 cm arasında, fakat 10 cm boyutunda bildirilen olgularda mevcuttur (3). Bizim olgumuzda tümör boyutu 6 cm (biyopsi boyutu: 1 cm, rezidü tümör boyutu: 5 cm) idi.

Tümör morfolojisi sık görülen diğer meme tümörlerinden farklıdır. Tümör, şeffaf sitoplazması olan poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin yapısında yüksek oranda suda eriyen glikojen bulunmaktadır. GZBHK morfolojisi akciğer, endometrium, serviks, böbrek ve tükrük bezi karsinomları ile benzerlik göstermektedir (4). Ayırıcı tanıda bu tümörlerin metastazı akılda tutulmalıdır. İHK incelemesinde sitoplazmik PAS pozitifliği ve diastaz reaksiyonu mevcuttur (4).

Tümörün klinik seyri ve prognozu ile ilgili veriler net değildir. Literatürde prognozunun diğer klasik invaziv meme kanserleri ile benzer olduğu veya daha kötü gidişatlı olduğu ile ilgili bildirilen yayınlar mevcuttur. Fisher ve ark.'nın 45 vakalılık serisinde prognoz daha kötü olduğu bildirilmiş iken, diğer iki çalışmada berrak hücreli morfolojisi olan tümörlerde prognoz

klasik meme karsinomları ile benzer olduğu belirtilmiştir (5-7).

Aksiller nodal değerlendirilme önemli prognostik faktördür. Bildirilen vakaların çoğuna mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Hastaların yarısından fazlasında aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu ve bu vakalar kötü prognozlu olarak bildirilmiştir (8). Bizim olgumuzda büyük tümör boyutuna, ki-67 proliferatif aktivite indeksi yüksek olmasına rağmen lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Klasik invaziv meme kanserlerinde ÖR ve PR pozitifliği olumlu prognostik faktör, cerb-B2 aşırı ekspresyonu kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Literatürde bildirilen GZBHK vakalarının büyük kısmında ÖR pozitif, PR negatif veya düşük oranda pozitif olarak bildirilmiştir (9,10). Tümör boyutu büyük, ki-67 proliferatif aktivite indeksi ve grad yüksek olması nedeni ile tripl negatif tümör gibi kötü prognozlu olabileceği düşünüldü. Hastamıza üçlü negatif histolojide evre 2B (pT3N0M0) tümörü nedeni ile adjuvan tedavide 6 kür CAF kemoterapisi ve RT uygulandı.

Sonuç olarak; GZBHK nadir bir tümördür, prognozu ile ilgili net veriler olmamakla beraber tedavi ve takibi klasik meme karsinomları ile benzer şekilde uygulanmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Infiltrating carcinoma: special types. 2. Stanford Connecticut: Appleton&Lange; 1990;481-570.
2. Hull MT, Priest JB, Broadie TA, Ransburg RC, McCarthy LJ: Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a lightandelectron microscopic study. Cancer 1981;48:2003-9.
3. Aksoy F, Gündes E, Küçükkartallar T, Vatansever C. Glycogen-rich carcinoma of breast: a casereport. J BreastHealth 2013;9:166-8
4. Kuroda H, Sakamoto G, Ohnisi K, Itoyama S. Clinicalandpathologicalfeatures of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. BreastCancer 2005;12:189-95
5. Fisher ER, Tavares J, Bulatao IS, Sass R, Fisher B. Glycogen-rich clear cell breast cancer: with comment s concerning other clearcell variants. Hum Pathol 1985;16:1085-90.
6. Haye MM, Sedman JD, Asthon MA. Glycogen –rich clearcell carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 21 cases. Am J SurgPathol 1995;19:904-117.
7. Ma X, Han Y, Fan Y, Cao X, Wang X. Clinicopathologic characteristics and prognosis of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. Breast J. 2014;20:166-73
8. Markopoulos C, Mantas D, Philipidis T et al. Glycogen-rich clearcell carcinoma of the breast. World J Surg Oncol. 2008;6:44.
9. Akbulut M, Zekioglu O, Kapkac M, Erhan Y, Ozdemir N. Fine needle aspiration cytology of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: review of 37 cases with histologic correlation. Acta Cytol. 2008;52:65-71.
10. Takekawa Y, Kubo A, Morita T et al. Histopathological and immunohistochemical findings in a case of glycogen-rich clearcell carcinoma of the breast. RinshoByori. 2006;54:27-30.



Pankreas Nöroendokrin Karsinomu ve Depresyon Arasındaki İlişki: Depresif Belirtiler Metastazı Haber Verebilir mi?

The Relationship Between Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma and Depression: May Depressive Symptoms Predict Metastasis?

Emrah Eraslan¹, Pınar Eraslan², Mehmet Öztürk², ÖmürBernaÇakmak Öksüzoğlu¹

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

Received:14.07.2014 Accepted:31.07.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.68077

ÖZET

Birçok çalışmada, kanser hastalarında depresyon sıklığının belirgin olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Kanser ve major depresyon ilişkisi en belirgin şekliyle pankreas kanserinde karşımıza çıkar ve bu güçlü ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak bu ilişki ve ilişkinin altında yatan patofizyolojik mekanizma hakkında yetersiz bilgi birikimi söz konusudur. Farklı kanser türlerinde de artmış major depresyon sıklığı mevcuttur. Bu yazıda tanı öncesinde depresif bulguları ortaya çıkan ve hastalık progresyonu döneminde bu bulguları belirgin şekilde artan pankreatik nöroendokrin karsinom tanılı bir vakasunulmuştur. Depresif bulgularla; malignite tanısı ve prognoz arasındaki olası ilişkinin tartışılması ve 'depresif semptomlar metastazı öngörebilir mi?' sorusunu gündeme getirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Nöroendokrin Karsinomu; Depresyon; Metastaz.

ABSTRACT

Various studies reported remarkable higher rates of depression in cancer patients. For years, strong relationship between pancreatic cancer and major depression has been reported. Higher incidence of major depression exists in various subtypes of cancer, too. However, there is an inadequate data about this relationship and its underlying pathophysiological mechanism. In this paper, we have reported a pancreatic neuroendocrine pancreatic carcinoma case who had depressive symptoms before the diagnosis and became more prominent with the progression of the disease. We aimed to discuss the relationship between depressive symptoms, early cancer diagnosis and prognosis of the disease while investigating the predictive value of depressive symptoms in the early prediction of the metastases.

Key words: Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma; Depression; Metastasis.

Giriş

Pankreas kanseri ve major depresyon arasındaki sıkı ilişki 70 yılı aşkın süredir araştırma konusu olmuştur. Fris ve arkadaşlarının 1967'de yaptıkları çalışmada, pankreas kanseri tanılı hastaların %76'sında, kolon kanseri tanılı hastaların ise %20'sinde eşlik eden depresyon olduğu gösterilmiştir. Operasyon öncesi dönemde yapılmış olan bu araştırmada, çalışmaya alınan hastaların %50'sinden fazlasında, somatik yakınmaların ortaya çıkmasından yaklaşık 43 hafta öncesinde psikiyatrik belirtilerin olduğu saptanmıştır. Böylelikle, depresyonun, pankreas kanserinin erken tanısında yol gösterici bir etmen olabileceği gündeme

gelmiştir (1). Depresif belirtilerin hastalığın ortaya çıkışını ön görmesine benzer şekilde ilerlemesini de öngörüyor olup olmadığı bir merak konusudur. Bu olgu sunumu ile pankreas nöroendokrin karsinom tanısı almış bir hastanın, tanı öncesi ve tedavi sürecinde ortaya çıkan depresif belirtilerinin, hastalık seyri ile ilişkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu

Elli yedi yaşında, erkek, evli, çocuk sahibi olan ve uzun yıllardır hipertansiyon nedeniyle amlodipin 10 mg/gün kullanan hastaya 2012 Ekim ayında karaciğer biyopsisiyle pankreatik nöroendokrin karsinom tanısı koyulmuştur. Tanı sırasında çekilen toraks-abdomen

Address for Correspondence: Uzm. Dr. Hakan Uzun, Kentkoop Mah. Başkent Bulvarı Atlantis City Evleri No: 213 A8 Daire: 73 Ankara - Türkiye.

e-mail: shakanuzuns@gmail.com

Available at www.actaoncologicturcica.com



bilgisayarlı tomografisinde (BT) karaciğerde en büyüğü 44 mm olan çok sayıda metastatik lezyon ve pancreas kuyruk bölgesinde uzun aksı 39 mm olan kitle izlenmiştir. Hastaya altı kür sisplatin-etoposid davisi uygulanmış ve çok iyi parsiyel yanıt elde edilmiştir. Nisan 2013 tarihli abdomen BT'de karaciğerde en büyüğü 8 mm olan 3 adet lezyon dışında patoloji gözlenmemiştir. Temmuz 2013'te bilinç kaybı şikayetiyle acil servise getirilen hastanın nörolojik muayenesinde hastanın bilincinin açık olduğu ve patolojik bir bulgu saptanmadığı bildirilmiştir.

Olası organik sebeplerin dışlanması amacıyla çekilen beyin BT'sinde sol oksipital alanda radyolüsen bir alan olduğu, bu bulgunun önceki beyin BT de bulunduğu ve organik bir patoloji düşünülmeyişi belirtilmiştir. Bu dönemde yapılan abdomen BT'de karaciğerde en büyüğü 2 cm olan çok sayıda metastatik lezyon izlenmiş ve hastalık progresyonuyla uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Takipte hastanın ağlama atakları yaşadığı gözlemlendi ve içe kapanma, konuşmama, bilicin açık olmasına rağmen bilinç kapalıymış gibi izlenim verme, yemek yemeyi reddetme gibi belirtilerle psikiyatri kliniğine danışıldı. Hastayla yapılan psikiyatrik görüşme ve laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, hastanın deliryumda olmadığı, bilincinin açık olduğu fakat gözler kapalı yattığı, çok zorlandığında bazı sorulara kafası ile işaret ederek cevap verdiği, gözler kapalı ağladığı izlendi. Hastanın ailesinden alınan bilgiye göre, tanıdan önceki dönemde depresif belirtilerin olduğu, bu belirtilerin de aile tarafından zaten o dönemde mevcut olan aile içi psikososyal sorunlara bağlandığı anlaşıldı. Psikiyatrik olarak depresyon tanısı düşünülerek hastaya essitalopram 5 mg/gün başlanarak 10 mg/gün artırılması ve destekleyici görüşme yapılması planlandı. Mevcut tedaviye hızla cevap veren, ruhsal durumu toparlayan, gözlerini açan ve iletişim kurmaya başlayan hastanın taburculuğu yapıldı. Taburculuğundan yaklaşık on beş gün sonra genel durumunun bozulması nedeniyle bilinç kapalı olarak acil servise getirilen hastanın çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), beyin metastazı ile uyumlu olduğu düşünülen yaygın miliyer tarzda lezyonlar gözlemlendi.

Tartışma

Depresyon, kanserin psikososyal bir fenomeni olarak uzun yıllar araştırma konusu olmuştur. Pankreas kanseri gibi ölümcül prognozla seyreden kanserlerde depresyon sıklığının belirgin düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (2). Bir meta-analizde, depresyon ile mortalite artışı arasında korelasyon olduğu, bununla birlikte araştırma örneklemelerinin küçük olması ve birçok karıştırıcı etmenin bulunmasının bu sonuçların yorumunu kısıtladığı belirtilmiştir (3,4). Pankreas kanseri tanısı ile takip edilen hastaların yaklaşık %50'sinde kanserin ilerlemesine paralel olarak depresif belirtilerin ortaya çıktığını gösteren çalışmalar yayımlanmıştır (5,6).

Bu komorbiditenin, hastaların tanıyı bilip bilmemeleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (7). Pankreas kanseri ve depresyonun ortak patofizyolojik kökene sahip olduğu öne sürülerek yapılan araştırmalarda, bu düşüncüyü destekleyen bulgular elde edilmiştir. Yükselmiş plazma IL-6 düzeylerinin, pancreas kanseri tanısı almış hastalarda major depresyon ile ilişkili olduğu, IL-6'nın tumor hücrelerini uyararak santral sinir sisteminde serotonin artışına neden olduğu belirtilmiştir (8,9). Bu bilginin ışığında, artmış serotonin seviyesinin olduğu pankreas kanseri tanısı almış hastalarda, depresyon tedavisinde seçici serotonin geri alım önleyicilerinin (SSRI) en etkili farmakolojik tedavi olabileceği öne sürülmüştür (10).

Bizim olgumuzda depresif bulguların ilk ortaya çıkışı pankreatik nöroendokrin karsinom tanısını almasından hemen önceki döneme rastlamaktadır ve depresif bulgular hastalığın progresyon gösterdiği dönemde çok daha belirgin olarak tekrar ortaya çıkmıştır. Ayrıca, depresif belirtilerin, SSRI ile ilaç tedavisine ve psikiyatrik görüşmeye hızla yanıt verdiği izlenmiştir. Hastanın daha evvelen psikiyatrik bir tanı almamış olması ve psikiyatrik bulgularını açıklayabilecek bir tedavi ajanı almıyor olması, depresif semptomların hastalık sürecine bağlı olabileceğini akla getirmektedir. İlk tanısı sırasında ve progresyon döneminde yapılan beyin BT'lerde metastazı düşündürülen bulgu izlenmesi de depresif alevlenmeden onbeş gün gibi kısa bir süre sonra yapılan beyin MRG'de yaygın metastatik oluşumların görülmesi; depresif bulguların beyin metastazlarına bağlı olabileceğini de düşündürülebilir. Bunun ayrımının kesin olarak yapılabilmesi olası görünmemektedir. Depresif semptomların



tamamen beyin metastazlarına bağlı olduğunu kabul etsek bile; bu bulgunun metastazın saptanmasından ve nörolojik bulguların ortaya çıkmasından önceki döneme rastlaması metastazı haber vermesi yönünden anlamlı olabilir.

Sonuç olarak, malignitelerde en belirgin olarak pankreas kanseri- depresyon ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Depresyonun aynı zamanda hastalığın progresyonunu, metastazı ve sonuçta kötü prognozu öngörebileceği pankreatik nöroendokrin karsinom tanılı bir olgu örneği ile tartışılmak istenmiştir. Ancak, pankreatik

nöroendokrin karsinomanın nadir görülen bir malignite olması nedeniyle depresyonla prognozunun ilişkisi konusunda literatür desteğine ulaşamamıştır. Bununla birlikte, olgumuzdaki depresif belirtilerin beyin metastazı ile ilişkili olduğu da düşünülebilir. 'Maligniteler de prognozla depresyon ilişkisi var mıdır?' sorusunun yanıtına ulaşabilmek üzere bu tür karıştırıcı değişkenleri de gözönünde bulunduran ve farklı malignite tanılarını da içeren gözlemsel bir çalışma başlatılmıştır.

Kaynaklar:

1. Fris I, Litin EM, Bartholomew LG: Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology* 1968;55:191-8.
2. Clark KL, Loscalzo M, Trask PC, Zabora J, Philip EJ: Psychological distress in patients with pancreatic cancer- an understudied group. *Psychooncology* 2010;19:1313-20.
3. Petticrew M, Bell R, Hunter D: Influence of psychological coping on survival and recurrence in people with cancer: systematic review. *BMJ* 2002;325:1066-76.
4. Pinquart M, Duberstein PR: Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010;40:1797-810.
5. Makrilia N, Indeck B, Syrigos K, Saif MW: Depression and pancreatic cancer: a poorly understood link. *JOP* 2009;10:69-76.
6. Carney CP, Jones L, Woolson RF, Noyes R Jr, Doebbeling BN: Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med* 2003;65:884-8.
7. Jia L, Jiang SM, Shang YY, et al.: Investigation of the incidence of pancreatic cancer-related depression and its relationship with the quality of life of patients. *Digestion* 2010;82:4-9.
8. Joffe RT, Rubinow DR, Denicoff KD, Maher M, Sindelar WF: Depression and carcinoma of the pancreas. *Gen Hosp Psychiatry* 1986;8:241-5.
9. Musselman DL, Miller AH, Porter MR et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252-7.
10. Carney CP, Jones L, Woolson RF, Noyes R Jr, Doebbeling BN: Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med* 2003;65:884-8.



Klinik Olarak Çok Önemli Nadir Benign Renal Tümör: Renal Onkositom Olgu Sunumu**Clinically Very Important Rare Benign Renal Tumor: Presentation of a Renal Oncocytoma Case****Esref Oguz Güven, İsmail Selvi, Fatih Hızlı, Halil Başar**

Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Received: 17.07.2014 Accepted: 20.07.2014• DOI: 10.5505/aot.2014.58066

ÖZET

Böbrek onkositomu ilk olarak 1942 de tarif edilmiştir. Proksimal tüplerin epitelinden köken aldığı düşünülen ve hipertrofiye mitokondriler tarafından oluşturulan ince granüler eozinofilik sitoplazmaları olan büyük epitelial hücreler olan onkositlerden oluşan tümörlerdir. Çoğunlukla benign ve 5-10 cm çapında kitlelerdir. Nekroz içermezler ancak santral fibrozis vardır. 7. dekatta en sık görülürler. Yaklaşık olarak %70 i insidental olarak saptanırken, %30 u flank ağrısı, palpabl renal kitle ve gross yada makroskopik hematuri ile semptom verirler. Renal onkositomanın klinik seyri benigndir. Klinik olarak renal hücreli kanserden ayırt edilemeyen ancak kesin patolojide onkositom olduğu saptanan bir vakayı sunduk.

Altmış beş yaşında erkek hasta 3 aydan uzun süren künt sağ yan ağrısı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Renal ultrasonografide sağ renal kitle saptandı. Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde sağ böbrek yerleşimli 10x8x6 cm lik solid kitle saptayarak Ultrasonografiyi doğruladı. Sağ radikal nefrektomi yapıldı. Kesin patoloji raporu onkositom olarak geldi. Hasta sorunsuz olarak taburcu edildi. Onkositomayı renal malign kitlelerden ayıracak güvenilir bir metod günümüzde yoktur. BT de kitle santralinde satelit skar görülmesi veya renal arteriografide at arabası tekeri görüntüsü renal onkositomadan şüphelendirebilmekle birlikte aynı bulgular renal hücreli kanserlerde de görülebilmektedirler. Sonuç olarak insidental saptanan bir renal kitlenin tanı ve tedavisi sırasında onkositom olasılığı daima akılda tutulmalı ve hastalar bu olasılık hakkında bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Renal kitle; Onkositom; Renal malignite.**ABSTRACT**

Oncocytoma of the kidney was first described in 1942. The tumours are probably of proximal tubular epithelial origin and composed of oncocytes which are large epithelial cells with finely granular eosinophilic cytoplasm resulting from hypertrophied mitochondria. Most were being and 5–10 cm in diameter. They lack necrosis but may have central fibrosis. Peak incidence is in the seventh decade. Approximately 70% of oncocytomas are discovered as incidental findings, while 30% of patients may present flank pain, palpable renal mass, and gross or microscopic haematuria. Renal oncocytoma follows a benign clinical course. We report a right renal mass which was undistinguishable from renal cancer clinically but diagnosed as oncocytoma at the definitive pathological diagnosis.

65 yrs old man investigated for dull right flank pain lasting for more than 3 months. Renal ultrasonography revealed a right renal mass and CT examination confirms ultrasound by reporting a 10x8x6 cm solid mass located at the right kidney. Right radical nephrectomy was performed. Definitive pathology reported oncocytoma. Patient was discharged uneventfully. There is no reliable preoperative diagnostic procedure distinguishing oncocytoma from renal carcinoma. The presence of a central stellate scar on CT or spoke wheel vascular pattern on renal arteriography may be suggestive of renal oncocytoma but these findings are also seen in some cases of renal carcinoma. We conclude that in the evaluation of an incidental renal mass the possibility of an oncocytoma should always be kept in mind and patients should be informed properly.

Key words: Renal mass; Oncocytoma; Renal malignancy.**Giriş**

Renal onkositomlar tüm solid renal kitlelerin %5'sini oluşturmaktadır (1). Böbrek hücreli kanserden (BHK) daha küçük ve asemptomatik olma eğiliminde olsalar da

sıklıkla preoperatif olarak ayırt edilemeyebilir. Büyük onkositomlar oldukça nadirdir. Biz de bu amaçla, klinik ve radyografik olarak BHK'den ayırtedilemeyen fakat postoperatif patolojik incelemede onkositom olarak tanımlanan sağ renal kitli olguyu sunduk.

Address for Correspondence: Doç. Dr. Esref Oguz Güven, Alacaatlı mah. Gazililer sit. No: 60/Çayyolu 06810 Ankara - Türkiye

e-mail: oguz73tr@yahoo.comAvailable at www.actaoncologiaturcica.com

Olgu Sunumu

Altmış beş yaşında erkek hasta bel ve sağ yan ağrısı nedeniyle başvurdu. Hastanın alt üriner sistem yakınması mevcut değildi. Fizik muayenede; sağ üst kadranda ele gelen abdominal kitle mevcuttu. Hastanın özgeçmişinde ve aile öyküsünde herhangi bir özellik yoktu. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını içeren rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri normaldi. İdrar analizi ve akciğer grafisi de özellik yoktu. Hastanın batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ böbreğin alt polünden kaynaklanan, sınırları iyi tanımlanmış, solid ve kistik komponent içeren heterojen görünümde 10×8×6 cm boyutunda büyük bir kitle saptandı. Renal malignite olasılığından dolayı, sağ flank subkostal insizyonel sağ radikal nefrektomi yapıldı. Postoperatif takipte komplikasyon olmadı ve hasta postop 5. günde taburcu edildi. Histopatolojik değerlendirilmede onkositom olarak raporlandı. Spesmen içerisinde herhangi bir BHK adacığı, nekroz veya lenfovasküler bir invazyon saptanmadı.

Tartışma

Onkositomlar proksimal tübül kökenli nadir tümörlerdir (1,2). 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından renal onkositomlar benign renal neoplaziler içerisinde sınıflandırılmıştır (4). Olguların %95'inde soliter kitle mevcuttur. Tümör boyutu 0.6 cm ile 27 cm arasında değişmektedir. Bugüne kadar saptanan en büyük onkositom 27×20×15 cm boyutunda ve 4652 gr ağırlığında rapor edilmiştir. Bilateral renal onkositomlarda ailevi predispozisyon gözlenmiştir. Onkositomlar BHK'ya göre daha ileri yaş hastalığı olup pik insidans yaşamın 7. dekadındadır. Erkekler kadınlara göre 2 kat daha fazla etkilenebilir (3-7). Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Çoğu olgu başka nedenlerle yapılan klinik kontroller esnasında insidental olarak veya otopsiler sırasında saptanmaktadır (8). Az sayıda bir hasta grubunda ise hematüri, yan ağrısı, ele gelen kitle semptomları mevcuttur (9). Renal onkositomlar iyi kapsüllü olmalarından dolayı nadiren renal pelvise invaze olurlar bu nedenle hematüri pek gözlenmez. Yaygın görüntüleme bulguları santral satellit yapıda skar ve tekerlek jantı paterni şeklindeki arteriyel yapı olsa da çoğu kez preoperatif ayırıcı tanıda güvenilir değildir. Çoğu renal onkositom, klinik ve

radyografik kriterlerle BHK'den ayırt edilemez (5).

Onkositomların özellikle kromofobik karsinomun eozinofilik varyantı ile histolojik benzerlikleri vardır. Kalın, iyi sınırlı fibröz bir kapsüllü maun-kahverengi renkte tümörlerdir. Tümör içerisinde hemoraji veya nekroz sıklıkla gözlenmediğinden çoğunda homojen bir görünüm mevcuttur. Ancak histolojik olarak tümör merkezinde kalsifikasyon, nekroz, geniş bir adet santral kist ya da çok sayıda kist içeren onkositomlar da mevcuttur (10,11). Sitoplazmik asit mukopolisakkaritlerinin oluşumunu gösteren kolloidal demir boyaması kromofob tip BHK'de kuvvetli pozitif iken, onkositomda negatif veya zayıf pozitifdir (3). Onkositomlarda gözlemlenen sitogenetik değişiklikler; 1. kromozom ve Y kromozom kaybı, kromozom 14q üzerinde heterozigosite kaybı ve 11q13'de translokasyon varlığı olup BHK alttipleri ile ayrımı sağlar (6). Sitogenetik ve fluorasan insitu hibridizasyon (FISH) kullanılarak yapılan ek çalışmalar, onkositom ile kromofob tip BHK ayrımında büyük yarar sağlamaktadır. Onkositomlar benign tümör olarak bilinseler de yakın takip ve tedavileri gereklidir, çünkü hastaların %10-32'sinde hızlı büyüme veya BHK birlikteliği raporlanmıştır (12). Dechet ve ark. onkositumlu hastaların %4'ünde metakron tümör saptamışlar ancak ortalama 9.5 yıllık takiplerde olumsuz klinik izlenmemiştir (13). Başka bir çalışmada iki onkositom vakasının karaciğer ve kemik metastazına nedeni ile kaybedildiği bildirilmiştir (10).

Onkositomlar BHK'ya benzer şekilde cerrahi olarak radikal veya parsiyel nefrektomi ile tedavi edilirler veya klinik koşullara bağlı alternatif olarak termal ablasyon denenebilir. Tümör boyutu ve lokalizasyonu, büyüme hızı, multifokalite veya şüpheli BHK birlikteliği sebebiyle parsiyel nefrektomi seçeneği çoğu merkezde sınırlı olarak seçilmektedir (3).

Bu olgu sunumunda preoperatif değerlendirmede renal onkositom ile BHK ayırıcı tanısını yapmadaki zorlukları vurgulamayı amaçladık. Klinik ve radyografik olarak spesifik ayırım kriterleri bulunmadığından, onkositomları diğer renal kitlelerden ayırdetmek zordur. Kesin tanı sadece histopatolojik incelemeye dayanmaktadır.



Yaklaşım	RO	kBHK(eosin)	pBHK(eosin)	bBHK(eosin)
Histopatoloji				
Elektron mikroskopi:				
-Mitokondri	bol	periferal/anormal	yüksek sayıda	yüksek sayıda
-Mikrovezikül	yok/seyrek	çok sayıda	birkaç	birkaç
Hale's kolloidal demir boyama	negatif	kuvvetli pozitif	negatif	negatif
İmmünohistokimya	distal nefron epitelyum işaretleyicileri	distal nefron epitelyum işaretleyicileri	farklı	farklı
Gen ekspresyon profili	Yüksek mRNA sinyallerinin varlığı	Yüksek mRNA sinyallerinin varlığı	farklı	farklı
DNA bazlı analizler†	-1; t(11;?), değişiklik yok	-1, -2, -6, -10, -13, -17, -21	+7, +17	-3p

Tablo: Renal onkositoma ile BHK'nin eozinofilik varyantlarının ayırt edici predominant özelliklerinin kıyaslanması ¹⁹

† : (-):kromozom kaybı ; (+): kromozom eklenmesi; t: translokasyon

RO: renal onkositoma; kBHK: kromofob BHK ; pBHK: papiller BHK; bBHK: berrak tip BHK

Kaynaklar

1. Yusenko MV. Molecular pathology of renal oncocytoma: a review. Int J Urol. 2010;17:602-12
2. Alanen KA, Ekfors TO, Lipasti JA. Renal oncocytoma: the incidence of 18 surgical and 12 autopsy cases. Histopathology 1984;8:731-7.
3. Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, et al. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features. Histopathology 2010;57:893-906.
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
5. Shin LK, Badler RL, Bruno FM, Gupta M, Katz DS. Radiology-Pathology Conference: Bilateral renal oncocytoma. Clin Imaging 2004;23:344-8.
6. Alamara C, Karapanagiotou EM, Tourkantonis I, et al. Renal oncocytoma: a case report and short review of the literature. Eur J Intern Med 2008;19:e67-9.
7. Demos TC, Malone AJ Jr. Computed tomography of a giant renal oncocytoma. J Comput Assist Tomogr. 1988;12:899-900.
8. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM. Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1997;21:1-12.
9. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1997;21:871-83.
10. Prasad SR, Narra VR, Shah R, et al. Segmental disorders of the nephron: histological and imaging perspective. Br. J. Radiol. 2007;80:593-602
11. Behari R, Green JA, Maharaj R, Khan R. Renal oncocytoma: a report of 3 cases. S. Afr. Med. J. 1985;67:182-3.
12. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, Freedland SJ, Said JW, Belldegrun AS. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. Urology 2002;59:635-42.

Address for Correspondence: Doç. Dr. Esref Oğuz Güven, Alacaatlı mah. Gazililer sit. No: 60/Çayyolu 06810 Ankara - Türkiye

e-mail: oguz73tr@yahoo.com

Available at www.actaoncologicatursica.com





13. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, Bryant SC, Zincke H. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and co-existent renal cell carcinoma. J. Urol. 1999;162;40-2.



Malign Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi: Güncel Yaklaşımlar

Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Melanoma: Current Approaches

Hakan Uzun¹, Ozan Bitik²

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Received: 13.08.2014 Accepted: 03.10.2014 • DOI: 10.5505/aot.2014.07379

ÖZET

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), malign melanomlu hastaların lenf nodlarının durumunu belirlemek için kullanılan bir evreleme prosedürüdür. Elektif lenf nodu diseksiyonuna göre çok daha az komplikasyon riski bulunmaktadır. SLNB, Breslow kalınlığı <0.75 mm. olan hastalara önerilmemektedir. Teknesyum sülfür kolloid ve vital mavi boyanın birlikte kullanılması ile yapılan lenfatik haritalama sonucu sentinel lenf nodu %99 oranında tespit edilebilir. SLNB, klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan malign melanomlu hastalarda en önemli prognostik faktördür. SLNB'de mikrometastaz tespit edilmesi, tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu endikasyonudur. Bu derlemede SLNB hakkında hem güncel literatür bilgisi hem de süregelen tartışmalar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: malign melanom, sentinel lenf nodu, lenfosintigrafi.

ABSTRACT

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a staging procedure used to determine the nodal status of patients with melanoma. It has a significantly lower complication rate compared with elective lymph node dissection. SLNB is not recommended for very thin lesions (Breslow thickness ≤ 0.75 mm). The combined lymphatic mapping technique of technetium sulfur colloid with vital blue dye would result in identification of the sentinel node in 99% of patients when performed correctly. SLNB is the single most important prognostic factor in melanoma patients without clinical evidence of nodal metastasis. Currently, micrometastatic disease found on SLNB is an indication for completion lymph node dissection. In this review, both current literature and ongoing debates considering SLNB are discussed.

Key words: malignant melanoma, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy.

Giriş

Malign melanom (MM) insidansı dünya genelinde artmaktadır. Tüm deri kanserlerinin %3'ünü oluşturmaya rağmen deri kanserleri ölümlerinin %65'i MM nedeniyle gerçekleşmektedir (1,2).

MM epidermisin bazal tabakasında yer alan bir dendritik hücre olan melanositlerden gelişir (Resim 1) (1). Melanositler sadece deride değil, ayrıca gözde, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi mukozasında ve lenf nodu kapsüllerinde de bulunur. MM radial ve vertikal olarak büyüyebilir. Radial büyüme, daha çok epidermis içinde periferik doğru büyüme olarak tanımlanır. Birçok MM, uzun süre boyunca radial büyüme fazında kalır. Vertikal büyüme ise, ağırlıklı tümör yükü epidermisten dermise kaydığında gerçekleşir.

Hastalığın prognozu birçok faktöre bağlı olmakla birlikte tanı zamanındaki hastalık evresi büyük ölçüde prognozu belirlemektedir (3). Sağkalımı etkileyen en önemli faktör ise reyonel lenf nodlarının durumudur (4). Reyonel lenf nodu metastazı, MM mortalitesini artırır. Önem sırasına göre diğer prognostik faktörler; Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz hızı, yaş, primer tümörün lokalizasyonu ve cinsiyettir (5-7). Alexander Breslow, 1970 yılında, MM invazyon derinliğini, mm cinsinden ölçmeye başlamıştır (8). Bu yöntem Breslow kalınlığı olarak bilinir ve kalınlık arttıkça prognoz kötüleşir. Breslow kalınlığına göre MM'ler genel olarak, ince (<1 mm.), orta (1-4 mm) ve kalın (>4 mm.) olarak sınıflanabilirler (3).



MM evrelemesi AJCC'nin (*American Joint Committee on Cancer*) tümör, nod (lenf nodu), metastaz (TNM) sınıflamasına göre yapılır. 2010 yılında güncellenen bu evreleme sisteminde lenf nodundaki tek hücre metastazı hastalığı N1 evresine taşımaktadır (9). Lenf nodlarındaki normal subkapsüler nevüs hücreleri metastaz lehine yorumlanmamalıdır (Tablo 1) (1,9).



Resim 1: Elliüç yaşındaki hastada sağ yanakta yüzeysel yayılan malign melanoma

Elektif Lenf Nodu Diseksiyonu (ELND) ve Sentinel Lenf Nodu (SLN) Konseptinin Gelişmesi

Herbert Snow, 1892 yılında, MM'nin rejyonel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimini rapor etmiştir (10). Bölgesel lenf nodlarında tümör yükü arttıkça vücudun diğer kısımlarına metastaz yapma riskinin arttığını belirtmiş ve bu nedenle küratif amaçlı MM tedavisi için sağkalımı artırdığına inandığı ELND'de önermiştir. Snow'un bu makalesi ELND ile ilgili neredeyse yüz yıl sürecektir tartışmayı da beraberinde getirmiştir. Ancak günümüze kadar yapılan randomize kontrollü çalışmalar ELND'nin sağkalım üzerine bir kazancı olduğunu gösterememişlerdir (3,11,12).

Breslow kalınlığı 1 mm ve 4 mm arasında olan MM'li hastaların hastaneye ilk başvuruda, yaklaşık %20'sinde lenf nodlarında metastaz tespit edilmiştir (13). Kalan %80'lik hasta grubunda ise ilk başvuruda lenf nodu metastazı yoktur ve bu hastalar ELND'den fayda görmezler. LND'nin yara iyileşmesi problemleri, lenfödem ve kronik ağrı gibi komplikasyonları göz önüne alındığında,

sağkalımı uzattığı görülmeyen ELND'nin tüm hastalara uygulanmasının gerekliliği ortadan kalkmaktadır (3). ELND'nin rutin olarak uygulandığı dönemde, gövdedeki MM'ler, servikal, aksiller ve inguinal lenf nodlarına drene olabileceği için, hangi lenfatik bölgeye ELND uygulanacağı konusunda karar verme zorlukları ile karşılaşmıştır. 1977 yılında içinde Morton'un da yer aldığı bir grup cerrah gövdedeki MM'lerin hangi lenfatik ağa drene olduğunu bulmak için kütanöz lenfosintigrafinin kullanıldığı yeni bir yöntem geliştirmiştir (14). Lenfosintigrafi, MM etrafına ve dermis içine radyoaktif bir elementin enjekte edilmesini içerir. Radyoaktif partiküller daha sonra lenfatik ağlar vasıtasıyla ilgili lenfatik bölgeye taşınır.

SLN konsepti, primer tümör bölgesinden lenfatik içeriği alan ilk lenf nodu teorisinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. Sonuç olarak, SLN, metastatik tümör hücrelerinin dren olduğu ilk noddur. SLN konseptindeki gelişmelere rağmen bu yöntem, Morton'un 1990 yılında Society of Surgical Oncology'nin yıllık toplantısındaki sunumuna kadar klinikte kullanılamamıştır (15). Morton, vital mavi boya kullanarak, %85 başarı oranı ile SLN'yi tespit etmeyi başarmış ve mikroskopik metastazın varlığını ya da yokluğunu gösterebilmiştir (15). 1994 yılında elle kontrol edilebilen gama probunun geliştirilmesi ile teknesyum 99m sülfür kolloidi kullanarak intraoperatif lenfatik haritalama mümkün hale gelmiştir. Vital mavi boya ve radyoaktif elementin kullanılması ile SLN biyopsisindeki başarı oranı %97'ye yükselmiştir (16).

Morton'un ilk tarifinden günümüze kadar yayınlanan binlerce makalede, SLNB'nin birçok malignitede kullanılabileceği geçerlilik kazanmış ve sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB), MM ile meme kanseri tedavisinde rejyonel lenf nodlarının evrelemesinde standart bir metod haline gelmiştir. Gershenwald ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan MM'li hastalarda SLNB'nin en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (17).



Tablo -1: Malign Melanoma için TNM Evrelemesi

T Kategorisi	Kalınlık (Thickness)	Ülserasyon&Mitoz
T0	0	Yok
Tis	Melanoma in situ	Değerlendirilmiyor
T1	< 1 mm.	a: ülserasyon yok ve mitoz<1/mm ² b: ülserasyon var veya mitoz ≥1/mm ²
T2	1,01 mm. – 2 mm.	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T3	2,01 mm. – 4 mm.	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T4	> 4 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
N Kategorisi	Metastatik Lenf Nodu Sayısı	Lenf Nodu Metastazı
N0	Metastaz yok	Yok
N1	1	a: mikrometastaz * b: makrometastaz †
N2	2 -3	a: mikrometastaz* b: makrometastaz† c: metastatik lenf nodu olmadan in transit metastaz veya satellit nod
N3	>4 pozitif lenf nodu veya metastatik lenf nodu ile beraber in transit metastaz veya satellit nod	
M Kategorisi	Bölge	Serum LDH
M0	Metastaz yok	Yok
M1a	Uzak deri derialtı veya lenf nodu tutulumu	Normal
M1b	Akciğer metastazı	Normal
M1c	Herhangi bir visceral metastaz	Normal
	Herhangi bir metastaz	Yüksek

LDH: Laktat Dehidrogenaz

* Mikrometastaz tanısı, SLNB ve yapılırsa tamamlayıcı LND sonrası konulur.

† Makrometastazlar, klinik olarak tespit edilen ve terapötik LND ile doğrulanan lenf nodu metastazlarıdır. Lenf nodu metastazı, gözle görülebilir ekstrakapsüler uzanım gösterdiğinde de makrometastaz tanısı konulur.

SLNB Endikasyonları

SLNB, MM'li hastaların lenf nodu durumunu belirlemek için kullanılan bir evreleme prosedürüdür. Daha önceden bahsedildiği üzere 1-4 mm (orta) Breslow kalınlığı olan MM'lerin %20'sinde mikroskopik lenf nodu metastazı bulunmaktadır (13). ELND'ye göre morbiditesinin daha az olması ve lenf nodu durumu hakkında sağladığı faydalı veriler ışığında orta kalınlıkta MM'li hastalara SLNB uygulanması konusunda genel bir uzlaş bulunmaktadır (3). İnce kalınlıkta (Breslow kalınlığı <1 mm) MM'li hastalarda lenf nodu metastaz riski %5'ten düşüktür (18). Kalınlığı <0,75 mm'den küçük hastalardaki metastaz

riski %1-4; kalınlığı 0,75 mm ile 1 mm arasında olan hastalardaki metastaz riski ise %6-8 olarak bildirilmiştir (19-20). Ancak ince kalınlıklı MM altgrubu, tüm MM'li hastaların %65'ini oluşturmaktadır (18). Eğer SLNB bu gruptaki hastalara hiç uygulanmazsa önemli bir sayıda hastanın lenf nodu metastazı gözden kaçırılabilir. Kalınlığı 0,75 mm ile 1 mm arasında olan hastalarda rutin SLNB uygulanması tartışmalıdır. Bu nedenle patolojik inceleme sonucu ülserasyonun tespit edildiği veya mitotik indeksi >1/mm² olan hastalara da SLNB önerilir. AJCC MM Evreleme Sistemi'ne göre ülserasyon ve mitotik indeks evre T1a'dan evre T1b'ye geçiş



sağlamaktadır. Sonuç olarak evre T1b olan hastalara SLNB önerilmektedir (21).

Kalın MM'li (Breslow kalınlığı >4 mm) hastaların sistemik metastaz riski arttığı için SLNB'den fayda görmeyeceklerine dair bir yaklaşım gelişmiş olsa da yapılan çalışmalar, kalın MM'si olup SLNB'si negatif olan hastaların pozitif olanlara göre prognozunun daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kalın MM'li hastalara da SLNB önerilebilir (22).

SLNB Teknik Detayları

İlk olarak tüm hastalara ameliyat öncesi Nükleer Tıp bölümü tarafından lenfosintigrafi yapılmalıdır. Tipik olarak bu işlem geniş eksizyon ve SLNB'nin yapılacağı günde, ameliyattan 1 – 2 saat önce yapılır (1,3). 0.5 - 2.0 mCi teknesyum-99m sülfür kolloidin, lezyonun veya önceki biyopsi skarının içine değil de hemen çevredeki sağlam deriye dermis içine yapılması önemlidir (1). Radyoaktif maddenin dermis yerine subkütan dokuya verilmesi, SLNB'nin başarı şansını düşürür. Daha sonra gama kamera ile görüntüler elde edilir (Resim 2). Lenfosintigrafi ile klasik anatomik drenaj yolları yerine öngörülemeyen bölgelerde SLN saptanması sıktır. Bu durum özellikle gövde ve baş-boyun için geçerlidir. 'Interval', 'intercalated' veya 'in transit' olarak adlandırılan bu lenf nodları, deri altında hatta kas içinde dahi görülebilir. Üst ve alt ekstremitenin distalindeki lezyonlar için epitrokleal ve popliteal bölgelerin de mutlaka değerlendirilmesi gerekir (23,24).

Ameliyathanede, izosülfan mavisi veya metilen mavisi gibi bir vital mavi boya radyoaktif maddenin enjeksiyonuna benzer şekilde lezyonun etrafına yapılır. Zamanlama önemlidir, zira boya SLN'de uzun süre kalmayacaktır. En fazla 5 ml. boya kullanılmalıdır. Vital mavi boyanın teknesyum- 99m sülfür kolloid ile kombine edilerek lenfatik haritalama yapılması, hastaların %99'unda SLN'nin tespit edilmesini sağlar (25). Cerrahi olarak ise cilt ve ciltaltı dokular geçildikten sonra hem maviye boyanmış lenfatik kanallar izlenerek hem de elle kontrol edilen gama prob kullanılarak SLN tespit edilir, çevre dokulardan serbestleştirilerek çıkarılır. O lenfatik ağdaki

en radyoaktif lenf nodu (radyoaktivitesi diğer lenf nodlarından en az %10 fazla), maviye boyanan lenf nodu veya klinik olarak ele gelen lenf nodu SLN olarak tanımlanır (1,3,26). Tüm SLN'ler histopatolojik ve S-100 ve HMB-45 gibi boyalarla immünohistokimyasal değerlendirme için patoloji birimine gönderilmelidir. Mikrometastazları tespit etmek zor olacağı için 'frozen section' incelemiden kaçınılmalıdır (3). Bununla birlikte klinik uygulamada patolojide intraoperatif imprinting sitoloji (IIS) tekniği ile operasyon sırasında metastazların tespiti yapılabilmektedir. Bu yöntemde lenf nodları kesitlere ayrılmakta ve kesit yüzeyleri cama değiştirilerek hücrelerin düşmesi ve bu hücrelerin sitolojik olarak incelenmesi sayesinde metastazların tespiti mümkündür. Bu yöntemin klasik 'frozen section' incelemiden en büyük farkı doku kaybına ve dolayısı ile mikrometastazların kaybının önüne geçilebilmesidir. IIS tekniği 'frozen section' a göre daha hızlı ve daha ucuz bir yöntem olmakla birlikte makrometastazların tespitinde mikrometastazlara göre daha başarılıdır (27,28).

Çok merkezli Selektif Lenfadenektomi Çalışması (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial - MSLT)

Donald Morton, 1994 yılında, ilk MSLT'ye (MSLT-1) başlamış ve sonuçlarını 2006 yılında yayınlamıştır. Bu çalışmada, geniş lokal eksizyon (GLE) veya GLE ve SLNB yapılan, 1,2-3,5 mm Breslow kalınlığı olan 1347 MM hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın amacı, SLNB'nin (ve SLNB'de metastatik hastalık tespit edilen olgularda tamamlayıcı LND'nin), klinik izleme kıyasla hastalısız geçirilen süreyi veya sağkalımı artırıp artırmadığını saptamak olarak belirtilmiştir. Beş yıllık sağkalım her iki grupta da aynı bulunmuştur. Ancak 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde SLNB yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur (%78.3 vs. %73.1). Benzer şekilde, SLNB'de mikrometastaz tespit edilip daha sonra tamamlayıcı LND yapılan hastalardaki 5 yıllık sağkalım oranı, SLNB yapılmayıp klinik olarak takip edilen ve daha sonra palpe edilebilir lenf nodları geliştirip gecikmiş LND yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%72.3 vs. %52.4) (13).



MSLT-1'in sonuçları 2006 yılında yayınlanmış ve buna göre SLNB, orta kalınlıktaki MM hastalarının prognozunu belirlemede güvenilir ve etkili bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (3,13). Bu çalışmadan ortaya çıkan başka bir tartışma konusu da SLNB sonrası mikrometastaz tespit edilen olgularda yapılan tamamlayıcı LND'nin sağkalımı artırıp artırmadığı yönündedir. Tamamlayıcı LND'nin SLNB'de mikrometastaz tespit edilen tüm olgulara yapılıp yapılmaması ise halen MSLT-2 ve *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1208* çalışmasında araştırılmaktadır (1). Bu çalışmalar sonuçlanana kadar ise SLNB'de mikrometastaz tespit edilen olgulara tamamlayıcı LND yapılması önerilmektedir (1,3).

Gebelikte SLNB

MM büyüme hızının gebelikteki hormonal değişiklikler nedeniyle artmış olduğu düşünüldüğü için gebelikte gelişen MM'lerin prognozunun daha kötü olduğuna inanılırdı. Ancak bu görüş zamanla geçerliliğini yitirmeye başlamıştır. Zira yapılan çalışmalar, benzer yaşta gebelikte olmayan MM hastalarının

prognozunun, gebe hastalardan farklı olmadığını göstermiştir. Endike olduğu zaman SLNB yapılmalıdır. Fetusun radyasyon maruziyetini azaltmak için lenfositigrafiden kaçınmak bir düşünce tarzı olsa da meme kanserli hastalardan elde edilen veriler, lenfositigrafinin fetus için çok az risk içerdiğini ortaya koymuştur (29). Bununla birlikte SLN lokalizasyonu için vital mavi boya kullanımından kaçınılmalıdır. Limfazürin içeren izosülfan mavisinin, nadir de olsa (1:10.000), anne ve fetusun hayatını tehlikeye atan anafilaktik reaksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Alternatif metilen mavisi ise teratojenik olup gebelikte kullanımı kontraendikedir (3).

Sonuç

Morton'un ilk tarifinden günümüze kadar yayınlanan binlerce makalede, SLNB'nin birçok malignitede kullanılabileceği geçerlilik kazanmış ve SLNB, MM ile meme kanseri tedavisinde reyonel lenf nodlarının evrelemesinde standart bir metod haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan MM hastalarında SLNB'nin en önemli prognostik faktör olduğu göstermiştir (17).

Kaynaklar

1. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:446e-60e.
2. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816-27.
3. Dunki-Jacobs EM, Callender GG, McMasters KM. Current management of melanoma. *Curr Probl Surg* 2013;50:351-82.
4. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol* 2008;25:100-11.
5. Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR, Sharma R, McCarthy SW. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol* 2004;86:200-11.
6. Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:4376-83.
7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
8. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
9. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1475-7.
10. Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847-1930): the original champion of elective lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:875-8.
11. Wargo JA, Tanabe K. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:565-81, x.
12. Landry CS, McMasters KM, Scoggins CR. The evolution of the management of regional lymph nodes in melanoma. *J Surg Oncol* 2007;96:316-21.
13. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.
14. Robinson DS, Sample WF, Fee HJ, Holmes C, Morton DL. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum* 1977;28:147-8.
15. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.



16. Glass LF, Messina JL, Cruse W, et al. The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1996;22:715-20.
17. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.
18. Murali R, Haydu LE, Long GV, et al. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1782-9.
19. Faries MB, Wanek LA, Elashoff D, Wright BE, Morton DL. Predictors of occult nodal metastasis in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2010;145:137-42.
20. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:449-58.
21. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
22. Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer* 2009;115:5752-60.
23. Sugarbaker EV, McBride CM. Melanoma of the trunk: the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis. *Surgery* 1976;80:22-30.
24. McMasters KM, Chao C, Wong SL, et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. *Arch Surg* 2002;137:543-7; discussion 7-9.
25. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998;124:203-10.
26. Jansen L, Nieweg OE, Kapteijn AE, et al. Reliability of lymphoscintigraphy in indicating the number of sentinel nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:624-30.
27. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1143-7.
28. Soo V1, Shen P, Pichardo R, Azzazy H, Stewart JH, Geisinger KR, Levine EA. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Ann Surg Oncol*. 2007 May;14(5): 1612-7. Epub 2007 Feb 9
29. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1143-7.



Hayvan ve İnsanlarda Hepatosellüler Karsinomun Erken Teşhisinde Alfa-L Fükosidaz'ın Alfa-fetoproteine olan Üstünlüğü

Priority of Alpha-L- Fucosidase Over Alpha fetoprotein in Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Animals and Human

Nabil Mohie Abdel Hamid¹, Maiada Hasan Nazmy², Bakheet Elkot Moustafa³
Sahar Mohamed Saad El-din⁴

¹Department of Biochemistry, Faculty Of Pharmacy, Kafrelsheikh University, Kafrelsheikh, Egypt.

²Department of Biochemistry, Faculty Of Pharmacy, Minia University, Minia, Egypt.

³Department of Biochemistry, Faculty Of Pharmacy, Al-azhar University, Assiut, Egypt.

⁴Department of Biochemistry, Faculty Of Pharmacy, Minia University, Minia, Egypt.

Received: 26.08.2014.2014 Accepted: 08.09.2014• DOI: [10.5505/aot.2014.02886](https://doi.org/10.5505/aot.2014.02886)

ÖZET

Amaç: Erken tanı hepatosellüler karsinom (HCC) tedavisindeki en kritik adımdır. Çalışmada erken tanıda alfa-L- fükosidazın (AFU) klasik belirteç olan alfa-fetoproteine (AFP) kıyasla güvenilirliği incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Teorimizi kanıtlamak için çalışma hem insan hem de hayvan örneklemeler kullanılacak şekilde planlanmıştır. Çalışmanın hayvan deneyi ayağında 60 Wistar faresi kontrol grubu ve 8, 16, 24 hafta dietilnitrozamine (DENA) verilen gruplar olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İnsan çalışma grubu kontrol ve hafif, ileri ve metastatik olarak 4 gruba bölünen toplam 120 hastadan oluşmaktadır. Histolojik ve biyokimyasal analizler (AFP, AFU, karaciğer fonksiyon testleri, total antioksidan serum seviyeleri) ve ROC eğrileri ile korelasyon analizleri insan ve hayvan gruplarında yapılmıştır.

Bulgular: DENA-tedavi grubu zamana bağlı olarak belirgin histopatolojik değişiklikler göstermiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında 6 hafta sonra bilirubin ve total antioksidanlar dışındaki tüm biyokimyasal parametrelerde, 8 hafta sonra bilirubin, albumin, AFP ve total antioksidanlar dışındaki parametrelerde ve 24 hafta sonra ise tüm biyokimyasal parametrelerde (AFP, AFU, karaciğer fonksiyon testleri ve total antioksidan serum düzeylerinde) anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Histolojik olarak sınıflandırılmış tüm HCC gruplarının tüm incelenen parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptanmıştır. Sınır olarak 5 µmol/l/min kabul edildiğinde ROC analizi ile yapılan incelemede AFU %90 sensitivite, %92 spesifite göstermiştir ve %91 tanısal doğruluk göstermiştir. Sınır değer 60 ng/ml olarak alındığında ise sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluk sırasıyla %60, %76 ve %68 olarak saptanmıştır. AFU ile ALT, AST ve AFP ilişki katsayıları istatistiksel olarak anlamlıdır.

Sonuç: HCC erken tanısında erken tanıda AFU, AFP'den daha iyi bir belirteçtir. AFU sensitivite, spesivitesi daha yüksek olup diğer indekslerle AFP'ye kıyasla daha iyi korele olmuştur. İnsandan elde edilen sonuçlar teorimizi doğrulamıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom; Dietilnitrozamine; Alpha-L-fükosidase; Alpha-fetoprotein; Antioksidan seviyesi; Erken tanı

ABSTRACT

Objective: Early detection of hepatocellular carcinoma (HCC) is the most critical step in the management process. We try to provide new insights about the possible role of alpha-L- fucosidase (AFU) to achieve more reliable detection of HCC over a classical marker alpha fetoprotein (AFP).

Methods: The study included both animal and human subjects, to legislate our theory. In animal study, 60 Male Wistar rats were classified to control, other 3 groups received di ethyl nitrosamine (DENA) for 8, 16, 24 weeks respectively. In human study: one hundred and twenty patients were assigned as: control group, 3 groups with histologically graded HCC, into mild, advanced and metastatic HCC. Histological and biochemical analysis (AFP, AFU, liver function tests, total antioxidant serum levels) in both animals and patients, as well as, receiver operating characteristic (ROC) curves and correlation analysis, were executed.

Results: DENA-treated groups showed significant histopathological changes in a time dependant pattern. After 24 weeks, a significant variation in biochemical parameters (AFP, AFU, liver function tests and total anti-oxidant serum levels), after 6 weeks, a significant variations in all parameters except bilirubin and total antioxidants, after 8 weeks, a significant variations in all parameters except bilirubin, albumin, AFP and total antioxidants, compared to control group. All tested biochemical parameters showed non-significant correlation, compared to AFU. All histologically-graded human HCC groups showed a highly statistically significant variations in all tested biochemical parameters. ROC analysis showed that at a cut-off value of 5 µmol/l/min, AFU yielded a



sensitivity and specificity of 90% and 92%, respectively producing diagnostic accuracy of 91%. While at a cut-off value of 60 ng/ml, AFP yielded a sensitivity and specificity of 60% and 76%, respectively producing diagnostic accuracy of 68%. Correlation coefficients between AFU versus ALT, AST and AFP were statistically significant

Conclusion: AFU is a more accurate marker than AFP for early diagnosis of HCC. AFU showed higher sensitivity, specificity and correlated more to other indices than AFP. Human data confirmed our theory.

Key Words: Hepatocellular carcinoma (HCC), Diethylnitrosoamine (DENA), Alpha-L-Fucosidase, Alpha-fetoprotein; Antioxidant status, Early detection

Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignancy, representing the fifth most common cancer worldwide with an incidence nearly equal to its death rate (1). Chronic infection by the hepatitis B and C viruses is the most common cause of HCC(2). Other important causes are cirrhosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH)(3), alcohol abuse, obesity, hemochromatosis, α 1-antitrypsin deficiency(4), and toxins as aflatoxin(5,6). The major clinical risk factor for the development of HCC is liver cirrhosis since 70–90% of HCCs develop on a cirrhotic liver (7). HCC is known to be a result of a large number of genetic and epigenetic alterations that are transformed to neoplastic stages. These alterations affect the proteins in certain major signaling pathways that control the cycle, proliferation, and cell survival (8).

HCC diagnosis is always discovered lately. In many patients, HCC is asymptomatic and is diagnosed in an advanced stage. This is why, surveillance is strongly recommended to detect early HCC to increase the chance for curative treatment and limit tumor-related death (9,10). Early detection of HCC is the most critical step in the management process. A combination of both pathological features and biochemical markers with high sensitivity and specificity is still main objective in medical practice(11). A number of serum markers have been proposed and currently used as an effective method for detecting HCC (12,13). The classical marker for HCC is AFP, however, it is not secreted in all cases of HCC(14). Alpha-L-fucosidase (AFU) is a lysosomal enzyme present in all mammalian cells. It has been proposed as a tumour marker since many studies reported increased AFU serum levels in patients with cirrhosis and HCC(15).

The goal of present study is to provide new insights about the possible role of AFU in early, accurate and sensitive detection of HCC. The study included both animal and human

subjects, in a trial to legislate experimental observations. Histological and biochemical analysis in healthy and diseased subjects were executed. Moreover, ROC and correlation analysis were conducted.

Materials and methods

Experimental design

I. Animal study

The current study recruited 60 male Wistar rats (weighing 125-150 g at the beginning of experiment). They received diethylnitrosamine (DENA) in drinking water (100 mg/l,(16). DENA solution was kept in dark bottles since the molecule is light-sensitive and was prepared fresh every week. Animals were divided equally into 4 groups as follows:

Group-I: Fifteen rats were given sterile tap water, served as control.

Group-II: Fifteen rats were given DENA in drinking water (100 mg/l) for 4 weeks.

Group-III: Fifteen rats were given DENA in drinking water(100 mg/l) for 8 weeks.

Group-IV: Fifteen rats were given DENA in drinking water (100 mg/l)for 12 weeks.

One month after the end of DENA administration, all animals were scarified, serum was collected, frozen and livers were removed and stored in formalin for histopathological investigations, each group possessed 10 rats by the end of the experiment.

II- Human study

One hundred and twenty patients were recruited from Minia and Assiut National Cancer Institutes during one year period. Patients only with histologically proven HCC were included in this study after getting their approval. Patients were diagnosed according to radiological imaging, laboratory tests and clinical assessment, following the institutional protocol. Individual patient profiles were collected from records kept in the institutions. Table 3 presents the characteristics of the investigated groups. The study population was classified to the following groups:

Address for Correspondence: Prof. Dr. Nabil Mohie Abdel hamid University Of Kafrelsheikh Kafrelsheikh – Egypt

e-mail: nabilmohie@yahoo.com

Available at www.actaoncologiaturcica.com



Group-I: Thirty healthy, age and sex-matched adult patients served as normal control.

Group-II: Thirty, age and sex-matched adult patients with histologically proven HCC patients with tumor size < 5 cm (mild HCC).

Group-III: Thirty, age and sex-matched adult patients with histologically proven HCC patients, with tumor size > 5 cm (advanced HCC).

Group-IV: Thirty, age and sex-matched adult patients with histologically proven HCC patients, having metastatic HCC.

Blood samples were collected, centrifuged, sera were collected and stored at – 80°C. All samples were studied following the completion of the collection period; however, AFU activity was assayed within 30 days after collection(17). This step was taken to avoid any possible alterations in AFU activity after this period(18).

Histological Examination

For the histopathological study, rat liver specimens were taken 5 mm away from the edge of the largest hepatic lobe, fixed with 10% formaldehyde; embedded in paraffin wax, stained with hematoxylin and eosin, then examined for histopathological changes.

Biochemical Analysis

AFU measurement

Serum AFU activity was assayed (19). Estimation of the serum levels and activities of other biochemical indices as, AFP, ALT, AST, total bilirubin, albumin and total antioxidants were carried out using commercial kits, following the instructions of the manufacturer.

Statistical analysis

Data were analysed using the Graph pad prism 6 statistical software. Data were expressed as mean value $\pm$ standard deviation. Significant difference between groups was analyzed by t-student test. The relationship between continuous variables was analyzed by Pearson's correlation coefficient. Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of AFP and AFU were calculated from the corresponding (ROC) curves. The optimal cut-off value was set as the nearest point to the upper left corner of the curve (the highest point of the plot)(20)

Results

I-Animal study

Histopathological examination in DENA group, given for two weeks, showed peri portal inflammatory infiltration and few fibroblastic proliferation associated with hyperplasia and

dilatation in the bile ducts and formation of new one while the hepatocytes had degenerative change (Figure 1C,1D), in comparison to control animals (Figure 1A,1B). After 8 weeks, hepatocytes showed ballooning degeneration, associated with congestion in the portal vein, inflammatory cells infiltration and periductal fibrosis with oedema in the portal area (Figure 1E,1F) and fibrosis associated with new formed bile ductules (Figure 1G,1H). The bile ducts showed multiple number of bile ductules with hyper chromatic nuclei as well as different ratio between the cytoplasm and nucleus and cholangiocarcinoma (Figure 1I,1J,1K). After 12 weeks, these features were aggravated with appearance of congestion in the central vein (Figure 1L).

Biochemical analysis

AFU besides other tested biochemical markers showed time-dependent variations correlated with DENA treatment duration (8, 16 and 24 weeks). DENA-treated group (24 weeks) showed statistically significant variations in all tested parameters (AFP, AFU, liver function tests, total anti-oxidants serum levels), DENA-treated group (16 weeks) showed significant variations in all parameters except bilirubin and total antioxidants, while after 8 weeks, a significant variation in all parameters except bilirubin, albumin, AFP and total antioxidants, were observed (Table 1). All tested biochemical parameters showed non-significant correlation coefficients in relation to AFU (Table 2, Fig 4A).

II-Human study

Demographic patient profiling

Table 3 summarizes characteristics of patients (i.e, age, sex, liver cirrhosis, hepatitis B and C viral infections, diabetes mellitus, deep venous thrombosis and hypothyroidism).

Biochemical analysis

AFU besides other tested biochemical markers showed time-dependent variations correlated with stages of HCC (mild, advanced and metastatic HCC). All histologically-proven HCC groups showed highly statistically significant variations in all tested biochemical parameters (AFP, AFU, liver function tests, total anti-oxidants serum levels, Table 4). Correlation coefficients of AFP, ALT, and AST versus AFU were statistically significant (Table 5, Fig 4B).

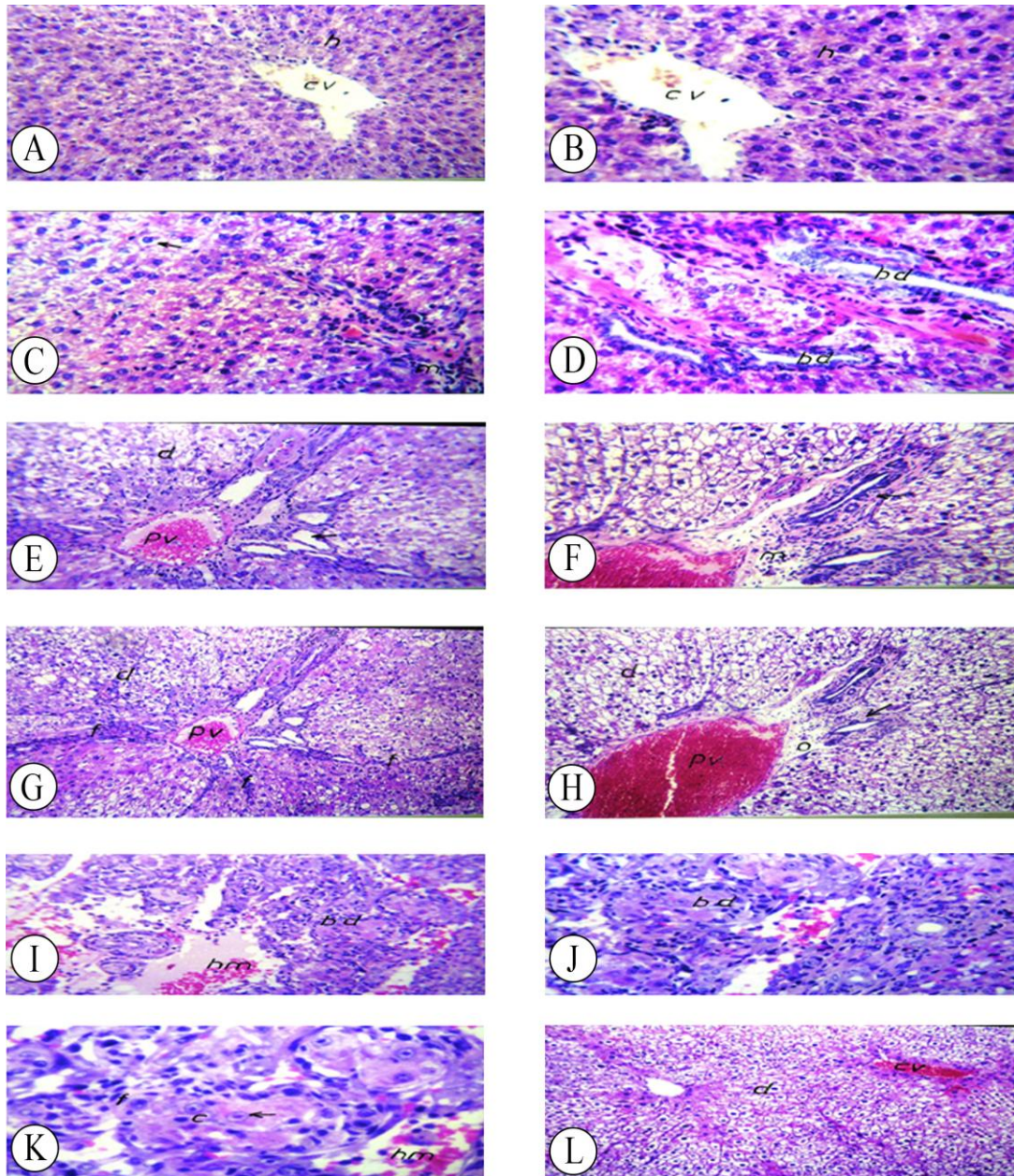
ROC analysis in the selected human subjects



At a cut-off value of 5 $\mu\text{mol/L/min}$, AFU sensitivity and specificity were 90% and 92%, respectively producing diagnostic accuracy of 91%. While at a cut-off value of 60 ng/ml, AFP sensitivity and specificity were 60% and

76%, respectively producing diagnostic accuracy of 68%. This reflects higher specificity and sensitivity of AFU over AFP in different disease stages (Table 6, Figure 2,3).

Figure 1: Histological examination of liver sections from different groups in DENA intoxicated groups, compared to normal rats:



Group I: Normal histopathological picture of central vein (cv) and surrounding hepatocytes (A, B). Group II: Inflammatory cellular infiltration and proliferation with hyperplasia, the bile ducts dilatation in and hepatocytes degenerative change (C,D). Group III: Ballooning degeneration in the hepatocytes with congestion in the portal vein (PV), inflammatory cell infiltration and periductal fibrosis with inflammatory cell infiltration (E, F). Fibrosis was extended in between the hepatocytes associated with new formed bile ductules (G, H). The bile ducts showed anaplastic alteration characterized by multiple number of ductules with pleomorphic lining epithelium and hyperchromatic nuclei as well as different ratios between the cytoplasm and nucleus (I, J, K). Ballooning degeneration in the hepatocytes with congestion in the central vein were observed (L).



Table 1: Variations in liver function tests, total antioxidants, AFP and AFU in DENA intoxicated groups, compared to normal rats (Values are expressed as mean± SD, n=10)

Parameter Period	Control	4 Weeks	8 Weeks	12 Weeks
ALT (U/L)	2.6 ± 0.3	14.7 ± 0.1***	21.6 ± 2.6***	32.71 ± 2.8***
AST (U/mL)	33.6 ± 1.4	123.6 ± 4.7***	149.3 ± 12.4***	256.4 ± 28.3***
Bilirubin (mg/dl)	0.31 ± 0.03	0.35 ± 0.05	0.3 ± 0.06	0.6 ± 0.1**
Albumin (g/dl)	3.6 ± 0.1	3.5 ± 0.23	3.1 ± 0.08**	2.2 ± 0.2***
Total antioxidants(µm/L)	2.1 ± 0.13	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.17	1.6 ± 0.08**
AFP (ng/ml)	24.2 ± 1.1	27.30 ± 2	102.9 ± 10***	260.5 ± 21.2***
AFU (µmol/L/min)	0.16 ± 0.02	0.25 ± 0.02**	0.5 ± 0.02***	0.6 ± 0.04***
Levels of significant change from control,(*** P < 0.001: highly significant, ** P < 0.01: significant, * P < 0.05: mildly significant.				

Table 2: Correlation coefficients for different parameters compared to AFU in rats

Pearson r	AFP	ALT	AST	Bilirubin	Albumin	Total antioxidants
r	0.88	0.95	0.9	0.72	- 0.88	- 0.64
95% CI	- 0.52 to 0.99	- 0.15 to 0.99	- 0.43 to 0.99	- 0.795 to 0.99	- 0.99 to 0.53	- 0.99 to 0.84
R squared	0.78	0.9	0.82	0.52	0.77	0.41
P (two-tailed)	0.12	0.052	0.095	0.28	0.12	0.34
P value	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Significant? (alpha = 0.05)	No	No	No	No	No	No
CI; Confidence Interval						

Table 3: Demographic patient data used in the human study

Complaint	% Suffering	Mild HCC	Advanced HCC	Metastatic HCC
Liver Cirrhosis		5.88	60	10
Positive HCV		5.88	30	0
Positive HBV		11.76	10	0
Diabetes Mellitus		23.52	10	10
History of Deep Venous Thrombosis (DVT)		5.88	0	0
Hypothyroidism		0	10	0



Table 4: Variations in liver function tests, total antioxidants, AFP and AFU in patient groups, compared to normal individuals (Values are expressed as mean± SD, n=30)

	Normal Control	Mild HCC	Advanced HCC	Metastatic HCC
ALT (U/L)	17.2 ± 2.1	52.8 ± 6.5 ***	76.4 ± 12.3 ***	96.9 ± 19.8 ***
AST (U/mL)	17.7 ± 1.7	94.3 ± 19.2 ***	124.9 ± 19.3 ***	139.4 ± 27 ***
Bilirubin (mg/dL)	8.06 ± 1.5	23.0 ± 3.4 ***	25.01 ± 3.9 ***	44.7 ± 7.2 ***
Albumin (g/dL)	41.6 ± 1.4	11.05 ± 3.3 ***	20.07 ± 3.4 ***	11.13 ± 3.4 ***
Total antioxidants(µmol/L)	3.7 ± 0.5	2.1 ± 0.2 **	2.2 ± 0.15 **	1.5 ± 0.25 ***
AFP (ng/mL)	56.0 ± 9.3	113.4 ± 17.5 **	144.7 ± 14.7 ***	208.1 ± 24.2 ***
AFU (µmol/L/min)	2.2 ± 0.4	6.4 ± 0.5 ***	11.56 ± 1.1 ***	13.9 ± 1.2 ***
Levels of significant change from control, (***) P < 0.001: highly significant, ** P < 0.01: significant, < 0.05: mildly significant).				

Table 5: Correlation coefficients for different parameters compared to AFU in the studied patient

Pearson r	AFP	ALT	AST	Bilirubin	Albumin	Total antioxidants
R value	0.97	0.99	0.96	0.92	-0.75	-0.88
95% confidence interval	0.12 to 0.99	0.67 to 0.99	-0.01 to 0.99	-0.37 to 0.99	-0.99 to 0.76	-0.99 to 0.52
R squared	0.94	0.98	0.92	0.84	0.56	0.78
P (two-tailed)	0.03	0.01	0.04	0.08	0.25	0.12
P value	*	**	*	ns	ns	ns
Significant ? (alpha = 0.05)	Yes	Yes	Yes	No	No	No

Table 6: Sensitivity, specificity and diagnostic accuracy of AFP and AFU at different cut-off values among studied patients (Underlined values represent the optimal cut-off value calculated from the ROC curve)

	Cut-off Values	Sensitivity %	Specificity%	Diagnostic accuracy%
AFP (ng/mL)	20	90	24	57
	80	36	58	58
	<u>60</u>	<u>60</u>	<u>76</u>	<u>68</u>
	100	40	76	58
	200	26	96	58
AFU (µmol/L/min)	2	96	54	75
	4	80	86	83
	<u>5</u>	<u>90</u>	<u>92</u>	<u>91</u>
	10	76	100	88
	15	40	100	70



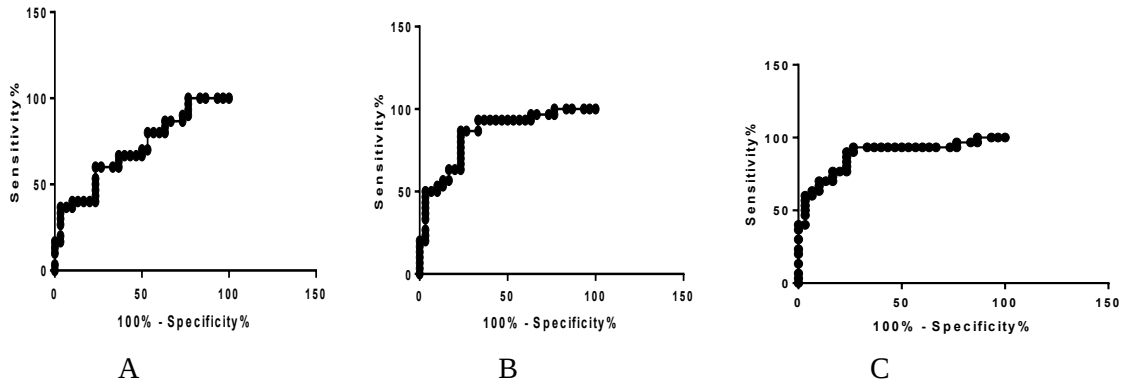


Figure 2: A: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for AFP levels in mild HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.71. B: ROC curve for AFP levels in advanced HCC area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.85. C: ROC curve for AFP levels in metastatic HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.88.

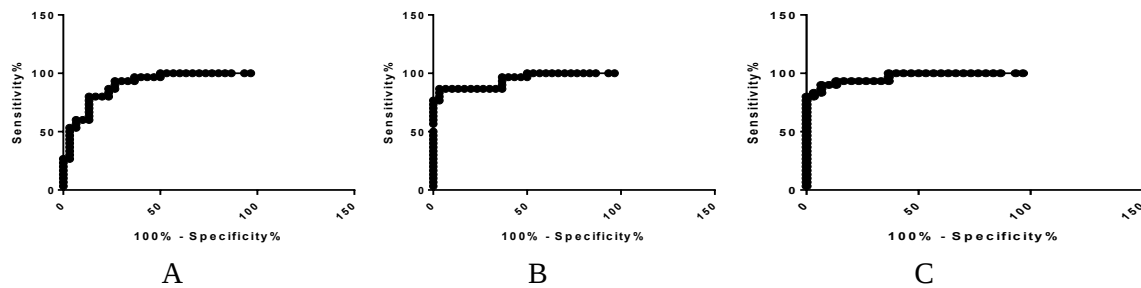


Figure 3: A: ROC curve for AFU activities in mild HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.9, B: for AFU activities in advanced HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.9, C: for AFU activities in metastatic HCC, area under the curve (Diagnostic efficacy index) = 0.96.

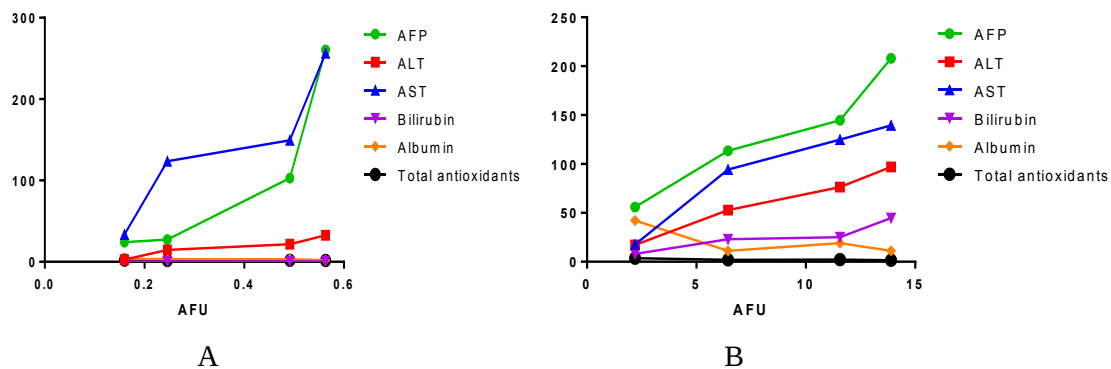


Figure 4: A: Correlation between AFU versus different parameters (Animal Study). B: Correlation between AFU versus different parameters (Human Study).

Discussion

AFU is a glycosidase primarily found in lysosomes and involved in the degradation of a variety of fucose-containing fucoglyco-conjugates (21). The alterations of AFU catalytic activity in human tissues and body fluids have a diagnostic value for human

tumors including primary HCC besides other tumors as colorectal and ovarian cancers (22,23). The deficiency of AFU activity in female sera is probably a hereditary condition related to higher risk of ovarian cancer. The persistently elevated AFU level in sera of



patients with liver cirrhosis contributes to early detection of HCC (21,24).

The current gold standard and most commonly used biomarker for patients at risk for HCC is AFP. AFP along with ultrasound every 6 to 12 months, despite being the most applicable tool for HCC diagnosis, yet proved to have serious limitations (25-27). Some reports have indicated that the high serum concentration of AFP correlates with the poor prognosis of HCC patients (28). However, two thirds of HCC patients with the nodule less than 4 cm have serum AFP levels less than 200 ng/mL and up to 20% HCC patients do not produce AFP. Moreover, it has limited utility of differentiating HCC from benign hepatic disorders for the high false-positive and false-negative rates (24). AFP is negative in approximately 40% patients with early stage HCC. Even in advanced HCC, the level of AFP may be normal in 15-30% of patients (11). Ultrasound surveillance even performed at every three monthly intervals cannot improve detection of small HCC because of limitations in recall procedures (29).

That is why the need for other reliable serum markers for HCC has become at the highest priority. In this study, AFU serum levels showed time-dependent variations correlated with DENA treatment duration in animals or different progressive stages of HCC in humans. Controversial views about AFU have been reported. In 1984, first reported that AFU is overexpressed in patients with HCC liver changes (30). It has been proved that the values of AFU serum concentration were not correlated with the tumor size and were frequent in early HCC cases (30). Other studies showed that the sensitivity and specificity of AFU for diagnosis of primary HCC were

70-80% (18,31). In contrast to AFP, the activity levels of AFU were not correlated with tumor magnitude and AFU was of value in the diagnosis of HCC patients with negative or low serum levels of AFP, particularly for small HCC (<5 cm) (24, 32-34).

El-Housseini et al. demonstrated that the sensitivity of AFP in tumor detection was 68.2% (31). This level of detection was increased to 88.6% when AFP was evaluated in conjunction with AFU. Other recent study showed that the sensitivity of AFU for HCC was only 56.6% which was lower than previous reports, owing to a higher cut-off value (636.5 $\mu\text{mol/L/h}$) with a higher diagnostic specificity (82.4%). To improve the diagnostic sensitivity, the combined detection of AFU with other tumor markers should be commonly used in clinical practice (35).

Conclusion

AFU is more valuable than AFP as an accurate tumour marker for early diagnosis of HCC. Human data seem to be more consistent and reflective for disease progression than animal data. AFU showed higher sensitivity, specificity and diagnostic accuracy than AFP. It also showed significant correlation coefficients with the classical markers for liver diseases (AFP, ALT and AST) at different stages which constitutes a solid panel for HCC diagnosis. The application of the theory on human subjects in the same study, legalised the use of AFU as a more promising tumor marker in early speculation of HCC among risky individuals.

Conflict of interest:None.

References

1. Zerbini A, Pilli M, Ferrari C, Missale G. Is there a role for immunotherapy in hepatocellular carcinoma? *Dig Liver Dis.* 2006;38:221-5.
2. Marrero JA, Pelletier S. Hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2006;10:339-51.
3. Takuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1436-41.
4. Motola-Kuba D, Zamora-Valdés D, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Hepatocellular carcinoma. An overview. *Ann Hepatol.* 2006;5:16-24.
5. Besaratinia A, Kim SI, Hainaut P, Pfeifer GP. In vitro recapitulating of TP53 mutagenesis in hepatocellular carcinoma associated with dietary aflatoxin B1 exposure. *Gastroenterology.* 2009;137:1127-37.
6. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect.* 2010;818:118-24.
7. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020-22.
8. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: epidemiology and



- pathogenic role of viral factors. *J Chin Med Assoc.* 2007;70:141-5.
9. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134:1752-63.
 10. Naugler WE, Schwartz JM. Hepatocellular carcinoma. *Dis Mon.* 54, 2008:432.
 11. Yao DF, Dong ZZ, Yao M. Specific molecular markers in hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6:241-47.
 12. Thorgeirsson SS, Lee JS, Grisham JW. Functional genomics of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S145-50.
 13. Lachenmayer A, Alsinet C, Chang CY, Llovet JM. Molecular approaches to treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 3:S264-72.
 14. Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;306:16-25.
 15. Lencioni R. Surveillance and early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 3:S223-7.
 16. Fiume L, Bolondi L, Busi C, et al. Doxorubicin coupled to lactosaminated albumin inhibits the growth of hepatocellular carcinomas induced in rats by diethylnitrosamine. *J Hepatol.* 2005;43:645-52.
 17. Giardina MG, Matarazzo M, Variale A, Morante R, Napoli A, Martino R. Serum alpha-L-fucosidase. A useful marker in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1992;70:1044-48.
 18. Tangkijvanich P, Tosukhowong P, Bunyongyod P, et al. Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1999;30:110-4.
 19. Bukofzer S, Stass PM, Kew MC, de Beer M, Groeneveld HT. Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in southern African blacks. *Br J Cancer.* 1989;59:417-20.
 20. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-93.
 21. Haydon GH, Hayes PC. Screening for hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1996;8:856-60.
 22. Ayude D, Fernández-Rodríguez J, Rodríguez-Berrocal FJ, et al. Value of the serum alpha-L-fucosidase activity in the diagnosis of colorectal cancer. *Oncology* 2000;59:310-6.
 23. Abdel-Aleem H, Ahmed A, Sabra AM, Zakhari M, Soliman M, Hamed H. Serum alpha L-fucosidase enzyme activity in ovarian and other female genital tract tumors. *Int J Gynaecol Obstet.* 55, 1996:55:273-9.
 24. Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1175-81.
 25. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 1984;86:1404-9.
 26. Zucman-Rossi J. Molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;42 Suppl 3:S235-42.
 27. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011;54:1987-97.
 28. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: screening and staging. *Clin Liver Dis.* 2011;15:323-34.
 29. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101:524-32.
 30. Deugnier Y, David V, Brissot P, et al. Serum alpha-L-fucosidase: a new marker for the diagnosis of primary hepatic carcinoma? *Hepatology.* 1984;4:889-92.
 31. el-Houseini ME, Mohammed MS, Elshemey WM, Hussein TD, Desouky OS, Elsayed AA. Enhanced detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Control.* 2005;12:248-53.
 32. Wang JJ, Cao EH. Rapid kinetic rate assay of the serum alpha-L-fucosidase in patients with hepatocellular carcinoma by using a novel substrate. *Clin Chim Acta.* 2004;347:103-9.
 33. Wright LM, Kreikemeier JT, Fimmel CJ. A concise review of serum markers for hepatocellular cancer. *Cancer Detect Prev.* 2007;31:35-44.
 34. Gomaa AI, Khan SA, Leen EL, Waked I, Taylor-Robinson SD. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1301-14.
 35. Zhu J, Jiang F, Ni HB, et al. Combined analysis of serum gamma-glutamyl transferase isoenzyme II, alpha-L-fucosidase and alpha-fetoprotein detected using a commercial kit in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Exp Ther Med.* 2013;5:89-94.



Meme Kanserinde Adjuvan Tedavide Ardışık Antrasiklin ve Taksan İçeren Tedavilerin Tolerabilitesi: Tek Merkez Deneyimi

The Tolerability of in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer Comprising Sequential Anthracycline and Taxane Treatment: Single Center Experience

Ayşe Demirci¹, Umut Demirci¹, Uğur Coşkun², Hacer Demir², Efnan Algın³, Fatma Başal¹, Deniz Yamaç⁴

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Ankara Güven Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Ankara, Türkiye

Received: 17.07.2014 Accepted: 26.08.2014• DOI: 10.5505/aot.2014.43534

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada adjuvan kemoterapi olarak ardışık antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli hastalarda gelişen yan etkileri inceledik. Amacımız hasta yaşam kalitesini ve tedavi başarısını etkileyen bu yan etkilerin ortaya konması ve hasta bilgilendirmesinin öneminin vurgulanmasıdır.

Yöntemler: Çalışmamızda tek merkezde takipli opere meme kanserli 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Altmışı (%60) premenopozal 100 hastanın ortanca yaşı 47.6 (aralık; 20-74) idi. Bir (%1) hasta evre I, 52 (%52) hasta evre II, 47 (%47) hasta evre III idi. Hastaların 31'i doz yoğun tedavi (DYT) [paklitaksel (n=26, %80.7), dosetaksel (n=5, %19.3)], 69'u 3 haftalık tedavi [paklitaksel (n=10, %14.4), dosetaksel (n=59, %85.6)] almıştı. DYT rejimleri ile daha sık nöropati (%32.3, p<0.05), nötropeni (%67.7, p<0.05) ve tırnak değişikliği (%22.6, p<0.05) olduğu izlenirken 3 haftalık tedavi ile daha sık febril nötropeni izlendi. Anemi, trombositopeni, hepatotoksisite ve kardiyotoksisite gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Nöropati, kardiyotoksisite ve tırnak değişikliği gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı ve dosetaksel alan grupla arasında anlamlı fark saptandı (p<0.05). Hepatotoksisite gelişimi dosetaksel ve paklitaksel alan hastalar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Sonuç olarak standart tedavi ile daha sık febril nötropeni, doz yoğun rejimlerle nöropati ve paklitaksel kullanılan rejimler ile nöropatinin daha sık olduğu gözlemlendi. Ayrıca dosetaksel ile daha fazla görülen tırnak değişikliklerinin doz yoğunluğu arttırıldığında paklitakselle de görülebileceği gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Antrasiklin; Doz Yoğun Tedavi; Meme Kanseri; Taksan; Yan Etki

ABSTRACT

Objective: We studied the side effects associated with the adjuvant therapy combinations containing anthracycline-taxane which is the most frequently used recently in the breast cancer. Our goal is to demonstrate these side effects affecting patient quality of life and treatment success and to emphasize the importance of patient awareness.

Methods: In the study, the files of one hundred patients with diagnosis of breast cancer were investigated retrospectively.

Results: Sixty of the patients (60%) were premenopausal and 40 of them (40%) were postmenopausal (40%). One (%1) patient was stage I, 52 (52%) patients were stage II, 47 (47%) patients were stage III. While 31 of the patients received intensive therapy [paclitaxel (n=26, 80.7%), docetaxel (n=5, 19.3%)], 69 of them received 3 weekly therapy [paclitaxel (n=10, 14.4%), docetaxel (n=59, 85.6%)]. Neuropathy, neutropenia and nail changes were found to be more frequent (32.3%, p<0.05; 67.7%, p<0.05; 22.6%, p<0.05 respectively) with the dose dense regimens and febrile neutropenia was observed more often with the 3-weekly regimens. There was no significant differences in terms of anemia, thrombocytopenia, hepatotoxicity and cardiotoxicity between two groups. Neuropathy, cardiotoxicity and nail changes were detected in all patients paclitaxel group and a significant difference was found between the group receiving docetaxel (p<0.05). The difference was not significant in terms of hepatotoxicity among patients receiving docetaxel and paclitaxel.

Conclusion: Febrile neutropenia was more frequent in the three-weekly treatment group and neuropathy was more frequent in the dose dense group. Neuropathy was more frequent with paclitaxel receiving patients. Moreover, it was demonstrated that the nail changes seen with docetaxel in other studies can be also seen with paclitaxel when dose intensity is increased.

Key words: Anthracycline; Dose Dense Therapy; Breast Cancer; Taxane; Advers Events

Address for Correspondence: Uzm. Dr. Ayşe DEMİRCİ, Ankara Onkoloji EAH Ankara - Türkiye.

e-mail: aayse-demirci@gmail.com

Available at www.actaoncologicturcica.com



Giriş

Meme kanseri dünyada ve ülkemizde kadınlar arasında en sık görülen kanser olup önemli morbidite ve mortalite nedenidir (1,2). Adjuvan sistemik tedaviler, meme kanserinde lokal kontrol sonrası sistemik mikrometastatik hastalık için uygulanır. İlk olarak 1960'larda yapılan klinik çalışmalarda yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavinin faydası gösterilmiştir (3). Siklofosamid, metotreksat ve 5-fluorourasil (CMF) içeren kemoterapi rejimlerini takiben antrasiklin içeren kombinasyonlar ile mortalite ve rekürrens riskinde anlamlı azalma sağlanmıştır. Günümüzde ise taksanların eklenmesi ile benzer oranda bir katkı sağlanmış ve geniş bir kullanım alanı bulmuştur (4-6). Ancak yoğun kemoterapi uygulamaları febril nötropeni (FN), anemi, çeşitli kanamalar, nöropati gibi yaşam kalitesini bozan hatta tehdit eden ve hastanede yatışlara neden olup maliyeti arttıran yan etkileri beraberinde getirmektedir. Doz yoğunluğu belli bir süre içinde verilen ilaç miktarını gösterir. İlaç doz yoğunluğu artırıldığında meme kanseri adjuvan tedavisinde elde edilen sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (8).

Bu retrospektif çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında tedavi edilen ve adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli hastalarda gelişen yan etkiler incelenmiştir. Amacımız hasta yaşam kalitesini bozan bu yan etkilerin görülme sıklığının ortaya konması, verilen tedavinin sıklığına göre (2 haftada bir ya da 3 haftada bir) nasıl değiştiğinin ve hasta bilgilendirmesinin öneminin vurgulanmasıdır.

Materyal ve Metod

Çalışmada adjuvan kemoterapi olarak antrasiklin ve taksan içeren kombinasyonları alan meme kanserli 100 hastanın dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastalara ardışık olarak doksorubisin (A, 60 mg/m²) ve siklofosamid (C, 600 mg/m²) içeren AC kombinasyonu ve paklitaksel (175 mg/m²) veya dosetaksel (100 mg/m²) verildi. Adjuvan kemoterapiyi 3 haftalık aralarla veya 14 günlük aralarla doz yoğun tedavi (DYT) almış hastalarda gelişen yan etkilerin dökümü ve karşılaştırması yapıldı. DYT alan hastalarda doktor tercihinin göre kemoterapinin 3-5 günler

arası 20 hastaya profilaktik 5 µg/kg filgrastim (G-CSF) uygulandı. Üç haftalık tedaviler grubunda ise mutlak nötrofil sayısı 1 hafta sonraki hemogram kontrolünde $\leq 1000/\text{mm}^3$ olduğunda ortalama 3-5 gün G-CSF uygulandı.

Araştırma için Ankara 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı. Toksisiteler Ulusal Kanser Enstitüsü Genel Toksisite Kriterleri 3. sürümüne (NCI CTCAE v3.0) göre değerlendirildi (7). Nötropeni, anemi ve trombositopeni dereceleri, doz gecikmeleri, doz azaltımları, FN, transfüzyonlar, G-CSF kullanımı, nöropati gelişimi, tırnak değişiklikleri, hepatotoksisite, kardiyak toksisite gibi bilgiler kaydedildi. Bununla birlikte yaş, menopoz, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör (HR) ve cerbB2 durumu, tümör lokalizasyonu, tümör derece ve histolojisi, yapılan cerrahi, ek hastalıklar, ailede kanser öyküsü gibi hastayla ilgili bilgiler de kaydedildi. Bulantı-kusma, halsizlik gibi yan etkilere dosyalarda ulaşılamadı. Bu nedenle değerlendirmeye alınamadı.

İstatistiksel analiz olarak tanımlayıcı istatistik, Fisher's exact testi ve Ki-kare testi gerektiği yerlerde kullanıldı. Araştırma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 11 istatistik paket programı kullanıldı.

Bulgular

Tüm hastaların ortalama yaşı 47 (aralık; 20-74) idi. Hastaların 12'sinde (%12) hipertansiyon (HT), yedisinde (%7) HT ve diyabetes mellitus (DM), birinde (%1) romatoid artrit, üçünde (%3) aterosklerotik kalp hastalığı, yedisinde (%7) ise eşlik eden diğer hastalıklar vardı. Hasta özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların 94'ü lenf nodu pozitif iken altısı (%6) lenf nodu negatifti.

Hastaların 31'i DYT (paklitaksel n=26 (%80.7), dosetaksel n=5 (%19.3), 69'u 3 haftalık tedavi (paklitaksel n=10 (%14.4), dosetaksel n=59 (%85.6) almıştı. DYT ve 3 haftalık tedavi alan hastaların genel özellikleri tablo 2'te özetlenmiştir.

DYT grubunun %80.6'sını premenopozal ve daha genç (ortalama yaş DYT grup ve 3 haftalık tedavi grubunda sırasıyla 43 ve 49, $p>0.05$) hastalar oluştururken 3 haftalık tedavi grubundaki premenopozal hastalar %50.7'sini oluşturmaktaydı ve aralarındaki fark anlamlıydı ($p=0.007$). DYT grupta ER (-)



hastaların oranı 3 haftalık tedavi grubuna göre daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%35.5'e %23.2 p=0.22). DYT grubundaki hastaların %91.3'ü nod pozitif iken 3 haftalık tedavi grubunun %95.7'si nod pozitif. DYT grubundaki hastaların çoğu evre IIIA (%38.7) ve evre IIB (%29) hastalardan oluşmaktaydı. Üç haftalık tedavi grubundaki hastaların çoğu evre IIB (%40.6) ve evre IIIA (%29) hastalardan oluşmaktaydı. Anjiolenfatik invazyon oranı DYT grubunda 3 haftalık tedavi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti (%51.6'ya %27.5, P=0.02).

Toksisiteler

DYT alan hastalarda nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı. Sekiz hastada (%30.8) hepatotoksiste gelişirken bir hastada grad 3 hepatotoksiste izlendi. Yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi, bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. DYT grubunda FN ve buna bağlı hastaneye yatış yoktu. Bir hastaya grad 3 anemisinden dolayı kan transfüzyonu yapılmıştı. Paklitaksel alan hastaları ikisinde hafif derece (grad 1-2) kardiyak toksiste izlendi. Bu hastaların birinde grad 1, diğerinde grad 2 kardiyak toksiste gelişti. Grad 2 kardiyak toksiste gelişen hasta trastuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.

DYT alan hastalarda yan etki kontrolü için dört hastada (%12.9) ilaç doz azaltımı, beş hastada (%16.1) kür erteleme yapılmıştı. Kür erteleme bir hastada 3. kür paklitaksel sırasında alerjik reaksiyon gelişmesi, iki hastada araya radyoterapinin (RT) girmesi, bir hastada paklitaksel ve trastuzumab eş zamanlı kullanımı sırasında kardiyak toksiste gelişmesi ve bir hastada grad 4 nötropeni gelişmesi nedeniyle oldu. Doz azaltımı bir hastada paklitaksel 1. kürden sonra nöropati gelişmesi, üç hastada hepatotoksiste gelişmesi nedeniyle yapıldı (Hepatotoksiste gelişen hastaların ikisinde ultrasonografi bulgusu olarak hepatosteatoz saptandı.)

Üç haftalık tedavi alan hastalarda 69 hastanın üçünde (%4.3) FN görüldü. Bir hastaya grad 3 anemisinden dolayı kan transfüzyonu yapıldı. Bu gruptaki üç hastada (%4.3) grad 1 trombositopeni vardı. Hepatotoksiste 18 hastada (%26) gözlemlendi. Bir hastada (%1.4) paklitaksele bağlı nöropati nedeniyle ilaç doz azaltımı yapılmıştı. Dosetaksel alan iki hastada (%2.9) sırası ile

alerjik reaksiyon ve ciddi nötropeni (grad 3-4) ve cilt döküntüleri nedeniyle kür erteleme yapılmıştı. Bu iki hastada kemoterapi dört kür tamamlanamadı. Bu grupta bir hastada (%1.4) grad 1 kardiyak toksiste gelişti.

Grad 3-4 nötropeni gelişimi DYT grubunda anlamlı olarak yüksek iken anemi, trombositopeni ve hepatotoksiste gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0.52, p=1 ve p=0.31). Tırnak değişikliği 3 haftalık tedavi grubundaki hastalarda izlenmezken DYT grubunda yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi (p=0.0001). Bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. Nöropati paklitaksel alan 3 haftalık tedavi grubunda bir hastada (%1.4) gelişirken bu hastada grad 3 nöropati nedeni ile doz azaltımı yapıldı. DYT alan 10 hastada (%32.2) nöropati (birinde grad 3) görüldü (p=0.0001) ve nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı. Üç haftalık tedavi grubunda bir hastada (%1.4) grad 1 kardiyak toksiste gelişirken DYT alan hastaların ikisinde (%6.5) kardiyak toksiste izlendi (p=0.22). DYT ve 3 haftalık tedaviye bağlı toksisiteler tablo 3'de özetlenmiştir.

Paklitaksel ile dosetaksel arasındaki toksisitelerin karşılaştırması

Hepatotoksiste gelişimi dosetaksel ve paklitaksel alan hastalar arasında karşılaştırıldığında da anlamlı fark saptanmadı (%21.9'a %33.3; p=0.23). Bir hastada (%1.4) paklitaksele bağlı nöropati nedeniyle ilaç doz azaltımı yapılmıştı. Dosetaksel alan iki hastada (%2.9) alerjik reaksiyon ve ciddi nötropeni (grad 3-4) ve cilt döküntüleri nedeniyle ve kür erteleme yapılmıştı. Nöropati gelişen hastaların tümü paklitaksel alan gruptaydı ve dosetaksel alan grupla arasında anlamlı fark saptandı (%30.6'ya %0; P=0.0001). Yedi hastada (%22.5) paklitaksel kullanımı sırasında tırnak değişiklikleri izlendi, bu hastalardan sadece birinde ciddi (grad 3) tırnak değişikliği gelişti. Dosetaksel alan hastalarda tırnak değişikliği izlenmedi (Tablo 4).

Hastaların üçünde (%3) grad 1-2 kardiyak toksiste izlendi ve üç hasta da paklitaksel alan gruptaydı. Grad 2 kardiyak toksiste gelişen hasta trastuzumab ile beraber paklitaksel almaktaydı.

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri



Toplam hasta sayısı	n=100
Ortanca yaş	47.6 (aralık; 20-74)
Ortanca tümör boyutu	2.8 cm (aralık; 0.4-8 cm)
Ailede Kanser Öyküsü	27 hasta
Menopoz durumu	Premenapozal: 60, Postmenapozal: 40
Lokalizasyon	Sağ: 53, Sol: 44, Bilateral: 3
Operasyon	MRM: 85, MKC: 15
Evre	Evre I: 1 Evre II: 52 Evre III: 47
HR durumu	ER (+): 73, ER (-): 27 PR (+): 75, PR (-): 25
CerbB2	31 (+), 69 (-)
Lenf Nodu	Nod (-): 6 Nod (+): 94 (N1:50, N2:30, N3:14)
Tümör histolojisi	İDK:83, İLK:3, Mikst:14
Tümör grad*	Grad 1: 2, Grad 2: 56, Grad 3:39,
Doz azaltımı	5 hasta
Kür erteleme	7 hasta
Kısaltmalar; İDK: İnfiltratif duktal karsinom, İLK: İnfiltratif lobüler karsinom, ER: Östrojen reseptörü, PR: Progesteron reseptörü, MRM: Modifiye Radikal Mastektomi, MKC: Meme Koruyucu Cerrahi, HR; hormon reseptörü	
* 3 hastanın bilinmiyor	



Tablo 2. Hastaların gruplara göre genel özellikleri

	DYT (n=31)	3 haftalık tedavi (n=69)
Yaş*	43.2	49.6
Tümör boyutu* (cm)	2.6	3
Premenopozal	25 (%80.6)	35 (%50.7)
Postmenopozal	6 (%19.4)	34 (%49.3)
ER (+)	20 (%64.5)	53 (%76.8)
ER (-)	11 (%35.5)	16 (%23.2)
Lenf Nod (+)	28 (%91.3)	66 (%95.7)
Lenf Nod (-)	3 (%9.7)	3 (%4.3)
CerbB2 (+)	11 (%35.5)	20 (%29)
CerbB2 (-)	20 (%64.5)	47 (%68.1)
Bilinmeyen	-	2 (%2.9)
İDK	25 (%80.6)	58 (%84.1)
İLK	-	3 (%4.3)
Mikst	6 (%19.4)	8 (%11.6)
Anjiolenfatik invazyon	16 (%51.6)	19 (%27.5)

Kısaltmalar; DYT: Doz yoğun tedavi, İDK: İnfiltratif duktal karsinom, İLK: İnfiltratif lobüler karsinom, ER: Östrojen reseptörü, *ortanca

Tablo 3. Yan etki görülme oranları

		Grad 1-2	Grad 3-4
Nötropeni	DYT (n=31)	4 (%12.9)	17 (%54.8)
	3 haftalık (n=69)	8 (%11.6)	11 (%15.9)
	P	>0.05	< 0.05
Anemi	DYT (n=31)	16 (%51.6)	1 (%3.2)
	3 haftalık (n=69)	23 (%33.3)	1 (%1.4)
	P	>0.05	>0.05
Hepatotoksiste	DYT (n=31)	6 (%19.4)	1 (%32)
	3 haftalık (n=69)	18 (%26.1)	0
	P	>0.05	>0.05
Tırnak Değişikliği	DYT (n=31)	6 (%19.4)	1 (%3.2)
	3 haftalık (n=69)	0	0
	P	< 0.05	>0.05
Nöropati	DYT (n=31)	10 (%32.3)	0
	3 haftalık (n=69)	0	1 (%1.4)
	P	< 0.05	>0.05



Tablo 4. Paklitaksel ve dosetaksel alan hastalar arasında nöropati, hepatotoksisite ve tırnak değişikliği gelişimi

	Dosetaksel (n=64)	Paklitaksel (n=36)	p
Nöropati D1-3	0	11 (%30.6)	<0.05
Hepatotoksisite D1-3	14 (%21.9)	12 (%33.3)	>0.05
Tırnak değişikliği D1-3	0	7 (%19.4)	<0.05

Tartışma

Bu çalışmanın amacı hastanemizde meme kanserinde kullanılan DYT ve 3 haftada bir ACx4→Tx4 içeren adjuvan kemoterapi rejimlerine bağlı gelişen hematolojik, nörolojik, hepatolojik, kardiyak ve tırnak toksisitelerinin incelenmesiydi. Doz yoğunluğu belli bir süre içinde verilen ilaç miktarını gösterir. İlaç doz yoğunluğu arttırıldığında meme kanseri adjuvan tedavisinde elde edilen sonuçlar daha iyi bulunmuştur (8). Nitekim bölümümüzde hastalık rekürrens riski yüksek olan hastalara DYT tercih edildiği görülmektedir. Çalışmamızda DYT alan hastaların daha çok genç premenopozal evre III hastalar olduğu görüldü. HR negatifliği, cerbB2 pozitifliği ve lenfovasküler invazyon varlığı yaşam süresini olumsuz yönde etkileyen prediktif faktörler olarak bilindiğinden bu hastalarda da DYT uygulanma oranları fazlaydı.

CALGB 9741 ve Schwartz ve ark. çalışmalarında siklofosfamid, antrasiklin ve taksan içeren rejimlere bağlı gelişen yan etkilerin sıklığı değerlendirilmiştir (9,10). Bu çalışmada hastalar 2x2 dizaynda, dört kür doksorubisin, paklitaksel, siklofosfamid (TAC) kombinasyonu veya ardışık olarak 4 kür AC ve 4 kür paklitaksel alanlar şeklinde ayrıldıktan sonra her iki grup kendi içinde 3 haftada bir ya da 2 haftada bir tedavi alanlar şeklinde tekrar ikiye bölünmüştür. Sadece DYT kolunda profilaktik filgrastim (3-10. günler arasın toplam 7 gün, 5µg/kg) kullanımına izin verilmiştir (9). Her iki çalışmada da DYT grubunda profilaktik G-CSF kullanımı ile nötropeni, FN ve buna bağlı hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda grad 3-4 nötropeni DYT alan grupta 3 haftalık tedavi

alan gruba göre anlamlı daha yüksek orandaydı. Diğer çalışmalardan farklı olarak nötropenin 3 haftalık tedavi alan grupta beklenenden daha düşük çıkması, bu gruptaki hastalarda nötrofil sayısının 1000'in altında FN gelişmesini beklemeden G-CSF verilmiş olması ile açıklanabilir. Ayrıca DYT alan hastalara verilen G-CSF uygulama süresi diğer çalışmalardaki hastalardan daha düşüktü (CALGB 9741'de 7 gün G-CSF verilmişken çalışmamızdaki hastalara 3 gün verildi). DYT'de düzenli G-CSF kullanımı ile FN görülmedi. Buna karşın FN'lerin hepsi G-CSF kullanımı daha geç ve düzensiz olan 3 haftalık tedavi alan hastalarda görüldü.

Doz yoğunluğunun artışı ile nöropati oranları ve nöropatiye bağlı doz gecikmelerinde artış olduğu tespit edildi. Nöropati sadece paklitaksel alan hastalarda görüldü ve dosetaksel alan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı. Schwartz ve ark.'nın yaptığı çalışma sonuçlarında da paklitaksel içeren DYT rejimlerinde daha fazla nöropati gelişmesi çalışmamızı desteklemektedir (10). Ancak farklı olarak CALGB 9741'de DYT grubunda grad 3 nöropati %4, 3 haftalık tedavi grubunda %5 oranında saptanmıştır (9). Literatürde de paklitaksel ile nöropati gelişme riskinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (11, 12).

Çalışmamızda grad 1-3 aneminin DYT alan grupta 3 haftalık tedavi grubuna göre daha sık olduğu görüldü. Bunda kemoterapi aralıklarının daha yakın olmasının rolü olduğu düşünülebilir. Diğer çalışmalarda ise rekombinan eritropoetin kullanımından dolayı DYT gruplarında anemi daha az tespit edilmiştir (9,10). Trombositopeni çalışmamızda tüm hastaların %4'ünde görülmüştü ve



hepsi grad 1 idi. Üç haftalık tedavi grubunda üç hastada grad 1 trombositopeni gelişti, DYT alan gruptaki hastalarla karşılaştırıldığında trombositopeni gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı (%3.2'ye %4.3). CALGB 9741 çalışmasında 3 haftalık tedavi grupta iki hastada grad 3, DYT alan grupta bir hastada grad 3 ve üç hastada grad 4 trombositopeni görülmüştür (8). Çalışmamızda grad 1'den daha fazla trombositopeni görülmedi.

Literatürde ciddi hepatotoksisteye çalışmamızda kullanılan rejimlerle çok nadir rastlandığı gösterilmiştir (13,14). Çalışmamızda ise ciddi hepatotoksisteye bir hastada görülürken, grad 1-2 hepatotoksisteye DYT alan grup (%25.8) ile 3 haftalık tedavi alan grup (%26) ve paklitaksel (%33.3) ile dosetaksel (%21.9) alan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda tırnak değişiklikleri sadece doz yoğun paklitaksel alan hastalarda görüldü. Schwartz ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise doz yoğun paklitaksel ile %8 oranında tırnak toksisitesi mevcutken doz yoğun dosetaksel ile %70 oranında saptanmış, doz yoğun olmayan gruplarda ise paklitaksel ile tırnak değişikliği gözlenmemiş, dosetaksel ile de %20 oranında tırnak değişikliği gözlenmiştir (11). Bu nedenle doz yoğun dosetaksel rejimi toksik bir rejim olarak değerlendirilmekte ve dosetaksel daha çok 3

haftada bir verilen rejimde tercih edilmektedir. Haftalık uygulama ve yüksek dozda ilaç kullanımı ile tırnak değişikliklerinin daha sık olduğu literatürde de gösterilmiştir (15,16). Çalışmamızda da DYT'de daha çok paklitaksel kullanılmıştır, dosetaksel alan hastaların oranı çok düşüktür.

Kardiyak toksisite çalışmamızda literatürdeki (17,18) gibi nadir görülmüş olup yapılan rutin ejeksiyon fraksiyonu (EF) takibi ile tüm hastaların %3'ünde saptanmıştır. Bu üç hastanın ikisi doz yoğun paklitaksel alan gruptaydı. Grad 2 kardiyotoksisteye gelişen hasta paklitakselle beraber trastuzumab kullanmaktaydı. CALGB 9741 çalışmasındaki hastalarda ise 3 haftalık tedavi alan hastalarda %2, DYT alanlarda %1 oranında kardiyak toksisite görülmüştür ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır.

Bu çalışmanın retrospektif, tek merkezli olması ve hasta sayısının yetersiz olması gibi kısıtlamaları vardı. Bununla birlikte çalışmamızda 3 haftalık tedavi ile daha sık FN, doz yoğun tedavi paklitaksel kullanılan rejimler ile de daha sık nöropati olduğu gözlenmiştir. Ek olarak DYT'de FN açısından gerekli önlemlerin alındığı fakat 3 haftalık tedavilerde önlem alınmadığı ve bu konuda hasta bilgilendirmesinin gerekliliği ortaya konmuştur.

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:9-29
2. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html> (Access date 5/7/2014)
3. Valagussa P. History of adjuvant therapy. Cancer Treat Res. 2009;151:3-12.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998;352:930-42.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-717.
6. Peto R. The worldwide overview: new results for systemic adjuvant therapies. Plenary Lecture. In 30th Annual SanAntonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX; 2007,
7. Trotti A, Colevas AD, Setser A et al. Development of a Comprehensive Grading System for the Adverse Effects of Cancer Treatment, Vol 13, No 3 (July), 2003; pp 176-181
8. Citron ML, Dose-Dense Chemotherapy: Principles, Clinical Results and Future Perspectives. Breast Care (Basel). 2008;3:251-5
9. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node-Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003;21:1431-9
10. Schwartz J, Domchek SM, Hwang WT, Fox K. Evaluation of anemia, neutropenia and skin toxicities in standard or dose-dense doxorubicin/cyclophosphamide (AC)-paclitaxel or docetaxel adjuvant chemotherapy in breast cancer. Ann Oncol 2005;16:247-52
11. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. J Clin Oncol 2006;24:1633
12. Markman M. Management of toxicities associated with the administration of taxanes. Expert Opin Drug Saf 2003;2:141-6



13. Feenstra J, Vermeer RJ, Stricker BH. Fatal hepatic coma attributed to paclitaxel. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:582-4
14. Floyd J, Mirza I, Sachs B, Perry MC. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin Oncol.* 2006;33:50-67
15. Flory SM, Solimando DA Jr, Webster GF, Dunton CJ, Neufeld JM, Haffey MB. Onycholysis associated with weekly administration of paclitaxel, *Ann Pharmacother.* 1999;33:584-6
16. Gilbar P, Hain A, Peereboom VM. Nail toxicity induced by cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract.* 2009;15:143-55
17. Chanan-Khan A, Srinivasan S, Czuczman MS. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004;2:251; discussion 259-61, 264-6
18. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol.* 2008;21:978-89



İleri Evre Mide Kanseri Hastalarda mTOR Durumunun Sağkalım ve Tümör Karakteristikleri ile İlişkisi

Relation Between mTOR Status, Survival and Tumor Characteristics in Patients with Advanced Gastric Carcinoma

Kübra Aydın¹, Osman Gökhan Demir²

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Received: 08.07.2014 Accepted: 08.09.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.25733

ÖZET

Amaç: mTOR ekspresyonu birçok solid tümörde klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bununla birlikte mide kanserindeki klinik önemi henüz netleşmemiştir. Bu çalışma bu biyobelirtecin Türk toplumundaki klinik önemini belirlemek için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Otuz hastanın mide kanser dokusu içeren parafin kaplı doku blokları hazırlanmıştır. İmmünohistokimyasal olarak mTOR ekspresyonu incelenmiştir.

Bulgular: Bu biyobelirtecin mide kanserli hastalardaki klinikopatolojik özellikleri ve sağkalımları ile olan korelasyonu çalışılmıştır. mTOR pozitiflik durumu genel olarak %36.7 idi.

Sonuç: Sağkalım süresi ve mTOR ekspresyonu arasında ilişki bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Mide kanseri; mTOR ekspresyonu; Sağkalım.

ABSTRACT

Objective: Expression of mTOR have been linked to clinical outcomes in several solid tumors. However clinical significance of this biomarker in gastric cancer remain unclear. This study was designed to detect the clinical implications of this biomarker in Turkish population.

Methods: Paraffin -embedded tissue microarray blocks containing gastric cancer tissue obtained from 30 patients were constructed. Expression of mTOR, were detected by immunohistochemistry.

Results: The correlation of this biomarker to clinicopathologic features and survival of patients with gastric cancer was studied. The overall rate of positive mTOR, status were 36.7%.

Conclusion: There was no association was noted between the expression of mTOR and survival time.

Key Words: Gastric Cancer; mTOR expression; Survival.

Giriş

Mide kanseri dünyada yıllık 750000 yeni olgu ve 500000'den fazla ölümle sonuçlanan en yaygın ikinci malignitedir. Japonya'da tüm kanser vakalarının yarısını oluşturan mide kanseri, Türkiye'de akciğer ve meme kanserlerinin ardından en sık tümör olarak yerini almaktadır (1,2). Mide kanserinde prognostik faktörlerin başında hastalığın evresi gelir. Erken evrelerde prognoz oldukça iyidir. Ancak olguların %60'ı tanı konulduğunda cerrahi şansını yitirmiştir. Genellikle evre I hastalarda 5 yıllık genel sağkalım (GS) %90-100 iken, evre IV hastalar için bu oran %10'un altındadır (3,4).

mTOR (Mammalian target of rapamycin) mTOR rapamisin'in memelilerdeki hedefi olan serin/treoninkinazdır ve memeli

hücrelerinde eksprese edilir (5). Uygun olmayan mTOR aktivasyonu birçok tümörün patogeneğinde rol oynamaktadır (6,7). PI3K/PTEN/AKT sinyal yolları kanserde sıklıkla deregüle olur. mTOR hücre içinde büyüme, çoğalma ve farklılaşma ile ilgili uyarı yolağında yer alır. Bu nedenle bu yolların içerikleri son dönemlerde kanser tedavisinde ilgi çekici hedefler olarak ortaya çıkmıştır. mTOR ekspresyonu birçok solid tümörde klinik sonuçlarla ilişkilidir. Bununla birlikte mide kanserindeki klinik önemi henüz netleşmemiştir. Bu çalışma bu biyobelirtecin Türk toplumundaki klinik önemini, mTOR ve tümör karakteristikleri belirlemek için tasarlanmıştır. mTOR ve Her-2 durum ilişkisi



ve Her-2 durumu ile metastaz ilişkisi de ikinci amaç olarak irdelendi.

Materyal ve Metod

Çalışma kapsamında histolojik olarak tanısı konulmuş mide adenokarsinomu tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların mevcut mide dokusu bloklarında immünohistokimya (İHK) yöntemi kullanılarak saptanan mTOR ekspresyonu ile hastalık özellikleri, tedavi yanıtı ve prognoz arasındaki ilişki araştırıldı. Bu amaçla hastalara ait parafin mide dokusu bloklarından Hemotoksilineosin (HE) kesitler incelenerek uygun bloklardan hazırlanan kesitlere İHK uygulandı. İHK ve FISH (Fluorescence in situ hybridization) teknikleri literatürde belirtildiği gibi çalışıldı. Tüm HE ve İHK boyalı kesitler kör olarak incelendi. Tüm olgularda antikor invaziv tümör ve çevre mide dokusunda ayrı ayrı değerlendirildi. mTOR için sitoplazmik olarak boyanma elde edildi. Kontrol olarak mTOR için prostat dokusu kullanıldı. Boyanma yoğunlukları farklı olduğu için skorlama yapıldı. Semikuantitatif olarak pozitif boyanan hücre yüzdesi ve boyanma yoğunluklarını çarpımı sonucu elde edilen sonuç immünreaktif skor (İRS) olarak kaydedildi. Boyanma yoğunlukları 0 (negatif), 1 (zayıf pozitif), 2 (orta yoğunlukta pozitif), 3 (kuvvetli pozitif); pozitif boyanma yüzdesi ise 0 (<%5), 1 (%5-25), 2 (%26-50), 3 (%51-75), 4 (>%75) olarak derecelendirildi. Elde edilen değerler temel alınarak İRS 0-3 arası 0, İRS 4-6 arası 1+, İRS 7-9 arası 2+, İRS 10-12 arası ise 3+ olarak kaydedildi. İRS sonucu 0 veya 1+ ise negatif, 2 veya 3+ ise mTOR pozitif olarak değerlendirildi. Hastaların Her-2 durumu FISH ile incelendi.

İstatistiksel Analiz

GS kemoterapi başlangıcından ölüm ya da son değerlendirmeye kadar geçen süre olarak hesaplandı. Progresyonsuz sağkalım (PS); tedavi başlangıcından progresyona kadar geçen süre olarak hesaplandı. Hastalıksız sağkalım (DFS) başlangıçta metastazı olmayan hastalar için hesaplandı ve mide kanserinin ilk tanı konduğu tarihten hastalığın metastatik olduğu tarihe kadar geçen süre olarak belirlendi. Sağkalım süreleri ve karşılaştırılmasında Kaplan-Meier sağkalım analizi ile yapıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Eğer beklenen

değerin 5'ten az olduğu iki göz varsa; 'fisher's exact test' p değeri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 18 programı kullanıldı.

Bulgular

Sunulan çalışma 40 mide adenokarsinomlu olguda retrospektif olarak yapılmıştır. Bu olgulardan bir tanesi çift primer tümörünün olması, dört tanesi takiplerinde nüks etmeyen Evre II hastalık olması, iki tanesi dosya verilerine ulaşılamaması ve üç tanesi de patoloji bloklarına ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar ya başlangıçta metastatik hastalığa sahiplerdi ya da takipleri sırasında metastatik olmuşlardı.

Yirmisi erkek (%67), 10'u kadın toplam 30 hastanın ortanca yaşı 58.5 (aralık; 34-85) Hasta özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Analiz yapıldığında olguların %60'ı (n=18) eksitus olmuştur. Metastazlarından itibaren ortanca takip süresi 12.1 ay (aralık; 2-25.3 ay, %95 güven aralığı (GA) 10-17 ay) idi. Başvuru anındaki evreler incelendiğinde hastaların yarısının (n=15) başlangıçta metastatik olduğu görüldü. Çalışma hastalarımızda evre I hastalık yoktu. Evre durumu Tablo 1'de verilmiştir. Hastalarımızın %36.7'sinde (n=11) karaciğer metastazı mevcuttu. Hastaların %16.6'sında (n=5) karaciğer dışında başka metastaz yoktu. Akciğer metastazı hastaların %13.3'ünde (n=4), kemik metastazı %16.7'sinde (n=5), over metastazı %10'unda (n=3) mevcuttu. Sadece lokal nüks ile giden hasta oranı %6.6 (n=2) ve beyin metastazı yapan hasta oranı da %6.6 (n=2) olarak saptandı.

Hastaların %13.3'ü (n=4) sadece en iyi destek bakım alırken; %60'ı (n=18) bir basamak, %13.3 (n=4) iki basamak, %13.3'ü (n=4) iki basamak, %13.3 (n=4) üç basamak kemoterapi almıştı. Birinci basamakta sıklıkla DCF (Dosetaksel, sisplatin, 5-FU) %73.3 (n=23) tedavisi uygulanmıştı. Birinci basamakta uygulanan diğer tedaviler sıklık sırasına göre; ECF (Epirubisin, Sisplatin, 5-FU), CX (Sisplatin, Kapesitabin), DCX (Dosetaksel, Sisplatin, Kapesitabin), DC (Dosetaksel, Sisplatin), UFT (TegafurUrasil) idi. İkinci basamak tedavi alan hasta oranı %30 (n=9) iken, bunların %33.3'ünde (n=3) FOLFIRI (5-FU, Irinotekan, Lökoverin), %22.2'sinde (n=2) kapesitabin tek başına verilmişti. Diğer 2. basamak tedaviler;



kapasitabin, CF (Sisplatin, 5-FU), CX, DCF, XELIRI (Kapesitabin, İrinotekan) idi. Üçüncü basamak tedavi alan hasta oranı %13.3 iken bu tedaviler ECF ya da FOLFIRI olarak seçilmişti. Metastazlarından itibaren ortalama GS 12.7 ay (aralık; 2-25.3 ay, %95 GA 9.5-16.8 ay) olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın %10'unda (n=3) tümör özafagogastrik bileşkekte lokalize iken, %13.3'ünde (n=4) kardiada, %23.3'ünde (n=7) antrumda, %23.3'ünde (n=7) korpusta ve %20'sinde (n=6) korpus ve antrum her ikisinde de saptanmıştı. Ancak %10'unda (n=3) lokalizasyon belirtilmemişti. Hastaların tümör patolojilerindeki parametrelerden tümör nekrozu, anjiyolenfatik invazyonu perinöral invazyon gibi parametrelerin oranları Tablo 1'de belirtilmiştir.

Her-2, mTOR Durumu

Hastaların Her-2 testi FISH analizi ile yapıldı. FISH pozitif olan hasta sayısı 7 (%23.3) idi. mTOR hiç boyanma olmayanlar negatif, boyanma saptananlar pozitif olarak kabul edildi (Tablo 2). Hastaların tümör dokusunda bakılan mTOR ve Her-2 durumuna göre yapılan analizlerde elde edilen istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Her-2 pozitif hastaların metastaz durumları ile ilgili anlamlı veriler saptandı. Her-2 overekspresyonu olan hastalarda karaciğer metastazı anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p=0.043$). Tablo-3'de Her-2 overekspresyonu ile metastaz yeri arasındaki ilişki görülmektedir. Ayrıca yine Her-2 pozitif hastalarda seeding (ekme; over, periton, lokal, omentum) metastazların anlamlı olarak daha az olduğu görüldü ($p=0.009$) (Tablo 3).

Sağkalım Analizleri

Hastaların tanı anındaki evreleri ile metastatik hastalık olduktan sonraki GS'de fark görülmeydi. Yani metastatik olmayan hastalarımızın nüks sonrası sağkalım süresinde, daha önce opere olmuş ya da olmamış ya da adjuvan tedavi almış ya da almamış metastatik olarak tanı konulanlara göre fark olmadığı görüldü. Ortanca metastazdan sonraki sağkalım süresi başlangıçta met olmayan hastalarda 18 ay iken (%95 GA, 12.7–23.2 ay), metastatik olarak tanı konulanlarda 15.1 ay (%95 GA, 2.8–27.4 ay), aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (log-rank $p=0.841$) (Şekil 1).

mTOR pozitiflerde ortalama GS 7 ay iken (%95 GA, 0-15.6 ay); mTOR negatiflerde ortalama GS 9 ay (%95 GA, 6-11.9 ay), aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.97$) (Şekil 2).

Her-2 pozitiflerde ortalama GS 7 ay (%95 GA, 4.4-9.56 ay) iken, Her-2 negatiflerde ortalama GS 9 ay (%95 GA, 6-11.9 ay) olarak saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.97$). Ancak Her-2 pozitif toplam 7 hastanın 5 tanesi trastuzumab tedavisi almıştı. Çalışmamızda mTOR durumuna göre ne patolojik parametrelerle (nekroz, grad gibi) ne de tedaviye yanıtla ilgili anlamlı sonuçlar saptanamadı (Tablo 4).

Kemoterapiye Yanıt Prediksiyonu

Genel olarak kemoterapiye yanıt (tam yanıt, kısmi yanıt ve stabil yanıt) ile mTOR durumu incelendiğinde anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca taksanlara yanıt ve mTOR durumu ile; antrasikline yanıt ve mTOR durumu ile; kısacası herhangi bir kemoterapiye yanıt ve mTOR durumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı.



Tablo 1: Tanı anındaki evre ve patolojik parametreler

Evre	n(%)		
IIA	2 (%6.7)		
IIB	2 (%6.7)		
IIIA	2 (%6.7)		
IIIB	4 (%13.2)		
IIIC	5 (%16.7)		
IV	15 (%50)		
Patolojik parametreler	Yok n(%)		Belirtilmeyen n(%)
Tümör nekrozu	6 (%20)	6 (%20)	18 (%60)
Kan damarı invazyonu	9 (%30)	8 (%26.7)	13 (%43.3)
Perinöral invazyon	13(%43.3)	4 (%13.3)	13 (%43.3)
Lenfatik invazyon	13(%43.3)	3 (%10)	14 (%46.6)

Tablo 2: Her-2 ve mTOR Durumu

	mTOR Negatif	mTOR Pozitif	TOPLAM
Her-2 negatif	13	10	23(%76.7)
Her-2 pozitif	6	1	7(%23.3)
TOPLAM	19(%63.3)	11(%39.7)	30

Tablo 3: Her-2 durumuna göre karaciğer ve ekme metastaz durumu

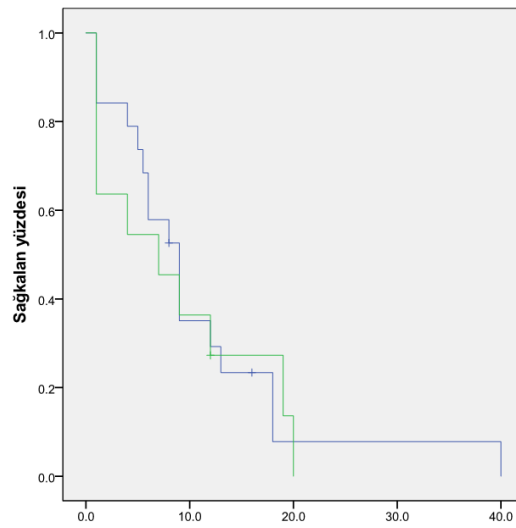
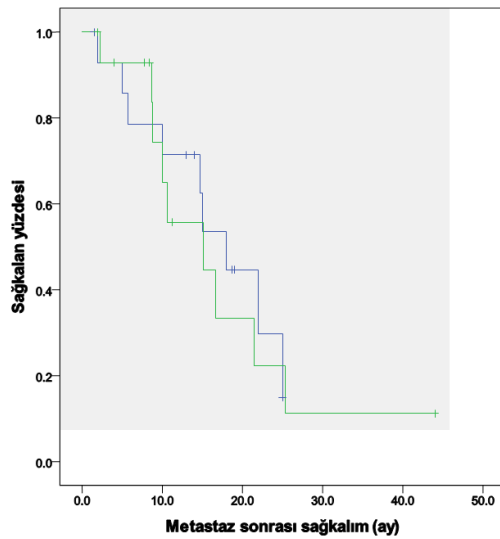
	Her-2		TOPLAM
	Negatif	Pozitif	
Karaciğer met var	17	2	19
Karaciğer met yok	6	5	11
TOPLAM	23	7	30
Ekme met var	6	6	12
Ekme met yok	17	1	18
TOPLAM	23	7	30



Tablo 4: mTOR durumuna göre patolojik parametreler ve kemoterapi ilişkisi

mTOR	Pozitif	Negatif	p
Patolojik Parametreler			
Tümör nekroz var	5	4	0.756
Tümör nekroz yok	5	3	
Belirtilmeyen	9	12	
Taşlı yüzük var	8	8	0.579
Taşlı yüzük yok	11	11	
Grad 1	0	0	0.666
Grad 2	3	4	
Grad 3	13	11	
Kemoterapi Yanıt			Toplam
Yanıt var	3	4	7
Yanıt yok	16	7	23
Toplam	19	11	30

Şekil 1:a) Kaplan- Meier; başlangıçta metastatik olma durumuna göre genel sağkalım, **b)**Kaplan- Meier; mTOR durumuna göre genel sağkalım



Tartışma

Meme ve böbrek kanserinde mTOR inhibisyonu tedavi seçenekleri arasındadır. Mide kanserindeki önemi henüz net değildir. Çalışmamızda mTOR ekspresyonu %36.7 (n=11) pozitif saptanmıştır. Tamamı sitoplazmik olarak boyanmıştır. Literatürde GuanzhenYu ve ark. tarafından mide kanseri tanısı almış Çinli hastalarda mTOR ekspresyon

durumu ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi araştırılmıştır (8). Bu çalışmada toplam 1072 mide kanserli hastada hem mTOR hem de aktif formu p-mTOR (fosforilenmiş mTOR) durumu incelenmiştir. Hastaların %50.8'inde (n=545) mTOR, %46.5'inde (n=499) p-mTOR ekspresyonu sitoplazmik ve veya membranöz boyanma pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada mTOR ekspresyonu ile p-mTOR ekspresyonun



korele olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda sadece mTOR durumu incelendi, p-mTOR durumu değerlendirilmedi. Bahsi geçen çalışmada pozitif mTOR ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Hem mTOR hem de p-mTOR yüksek düzeyde eksprese edilmesi kısa sağkalım süreleri ile; ayrıca yaş (>60y), lenf nodu metastazı, evre III/IV hastalık p-mTOR durumu ile ilişkili bulunmuştur. Da-zhiXu ve ark. mide kanserli hastalarda mTOR durumunu ve prognostik önemini incelemiştir (9). Yüzseksenbir mide kanserli radikal rezeksiyon yapılan hastanın tümör piyeslerinde p-mTOR durumu İHK yöntemiyle araştırılmıştır. P-mTOR pozitif oranı %51.4 bulunmuştur. Ayrıca bu hastaların hem DFS hem de GS sürelerinin anlamlı olarak kısa olduğu tespit edilmiştir. Yine başka bir çalışmada 109 mide adeno kanserli hastada p-m TOR durumu İHK yöntemi ile incelenmiş, %63'ünde sitoplazmik boyanma, %30'unda nükleer boyanma gözlenmiştir. Sitoplazmik p-mTOR ekspresyonu ile tümör invazyon derinliği, lenf nodu tutulumu ilişkili olduğu ek olarak kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (10).

TOGA "Trastuzumab for Gastric Cancer" açık uçlu, uluslararası, faz III, randomize, 24 ülkeden 122 merkezin katıldığı ilerlemiş Her-2 pozitif gastrik veya gastroözafageal kanserde kemoterapiye kombine edilen trastuzumab tedavisinin araştırıldığı bir çalışmadır. Bu çalışma mide kanserli hastalarda hedefli bir tedavinin yararının gösterildiği ilk faz III çalışmadır ve bu çalışmadan sonra mide kanserli hastalarda Her-2 durumunun değerlendirilmesi daha da önem taşımaktadır ve rutin olarak önerilmektedir (11). Bizim çalışmamızda mTOR durumunun prognostik önemi ya da klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi gösterilememiştir. Bu hasta sayısının az

olması, toplumsal genetik farklılıklar ya da teknik problemlerden kaynaklanabilir. Çalışmamızda Her-2 FISH testi ile değerlendirilmiştir. FISH pozitif hasta oranı %23.3 olarak saptandı. Bu oran TOGA çalışmasına benzerdir. Literatürde mide kanserli hastalarda Her-2 durumu %10 ile %23 aralığında pozitif olarak bildirilmiştir ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (12-17). Biz de Her-2 pozitif hastalarda ortalama GS 7 ay iken, negatiflerde bu süre 9 ay olarak saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat bu 7 Her-2 pozitif hastanın 5 tanesi trastuzumab tedavisi almıştı. Bu nedenle GS farkı saptanamamış olabilir. Çalışmamızda Her-2 pozitif hastalarda metastaz durumu incelendiğinde; bu hastalarda karaciğer metastazları anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü. Orita ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuçlar saptanmıştı (18). Ayrıca yine Her-2 pozitif hastalarda anlamlı olarak "seeding" ekme metastazların negatiflere göre daha az oranda görüldüğü saptandı.

Hasta sayımızın az olması çalışmamızın gücünü azaltsa da, metastatik mide karsinomu gibi 5 yıllık GS oranlarının çok düşük olduğu bu hasta grubunda yeni tedavi stratejilerin, prognostik parametrelerin belirlenmesi büyük önem arz etmektedir. Bu hastalıkta hedefli moleküllerin de uygun hastalarda kullanılması sağkalım oranlarını arttıracaktır. Bu nedenlerle hastalığın gelişiminde, ilerlemesinde, metastaz yapmasında yer alan sinyal ileti yolları arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılması, bu hedeflere karşı kullanılabilecek yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine sebep olabilecektir.

Etik Kurul Onayı: Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesinden alınmış etik kurul onayı mevcut.

Hasta bilgilendirilmiş onamı: Mevcut

Kaynaklar

1. Kubba AK, MacIntyre IM. Gastric cancer distal to the cardia--prevention or cure? Surg Oncol 1997;6:111-24.
2. Viste A, Eide GE, Halvorsen K, The prognostic value of Lauren's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. Eur J Surg Oncol 1986;12:135-41.
3. Akdoğan RA, Aslan M. MideTümörleri. Özden A, Sahin B, Yılmaz U (edi). Gastroenteroloji. TürkGastroenterolojiVakfı, Ankara 2002;107-12.
4. Söktücü N, Topuz E, Acunas B. MideKanserininTanısıveCerrahiTedavisi. TopuzE,Aykan

NF (edi). Sindirim sistemi kanserleri. İstanbul Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul 1998;217-29.

5. Shaw RJ, CantleyLC:Ras,PI(3)K,and mTOR signalling controls tumor cell growth. Nature 2006;441:424-30.
6. Bjornsti M-A, Houghton PJ: The TOR pathway: a target for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2004;4:335-48.
7. Hay N, Sonenberg N: Upstream and downstream of mTOR. Genes Dev 2004;18:1926-45.



8. Guanzhen Yu, Jiejun Wang, Ying Chen, et al. Overexpression of phosphorylated mammalian target of rapamycin predicts lymph node metastasis and prognosis of Chinese patients with gastric cancer. Clin Cancer 2009;15:1821-29.
9. Da-zhi X, Qi-rong G, Ying T, et al. Activated mammalian target of rapamycin is a potential therapeutic target in gastric cancer. BMC Cancer 2010;10:536.
10. Murayama T, Inokuchi M, Takagi Y, et al. Relation between outcomes and localization of p-mTOR expression in gastric cancer. Br J Cancer 2009;100:782-8.
11. Bang YJ, Van Cutsem E, Fevreslova A, Chung HC, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric-oesophageal junction cancer (TOGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-97.
12. Jain S, Filipe MI, Gullick WJ, et al. C-erbB-2 proto-oncogene expression and its relationship survival in gastric carcinoma: an immunohistochemical study on archival material. Int J Cancer 1991;48:669-71.
13. Gurel S, Dolar E, Yerci O, et al. The relationship between c-erbB-2 oncogene expression and clinicopathological factors in gastric cancer. J Int Med Res 1999;27:74-8.
14. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. Cancer 1999;85:1894-902.
15. Yano T, Doi T, Ohtsu A, et al. Comparison of HER2 gene amplification assessed by fluorescence in situ hybridization and HER2 protein expression assessed by immunohistochemistry in gastric cancer. Oncol Rep 2006;15:65-71.
16. Zhang XL, Yang YS, Xu DP, et al. Comparative study on overexpression of Her2/neu and HER3 in gastric cancer. World J Surg 2009;33:2112-8.
17. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. Cancer Res 1991;51:1034-8.
18. Orita H, Maehara Y, Emi Y, Kakeji Y, et al. C-erbB-2 expression is predictive for lymphatic spread of clinical gastric carcinoma. Hepato-Gastroenterology. 1997;44:294-98.



Bazoskuamoz Karsinomun Dermoskopik Özellikleri

Dermoscopic Features of Basosquamous Carcinoma

Nilay Duman¹, Nilay Şen Korkmaz², Murat Akıcı³

¹Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Dermatoloji, Afyonkarahisar

²Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Patoloji, Afyonkarahisar

³Afyonkarahisar Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi, Afyonkarahisar

Received: 01.08.2014 Accepted: 20.08.2014• DOI:10.5505/aot.2014.62207

ÖZET

Bazoskuamoz karsinom, bazal hücreli karsinom-skuamoz hücreli karsinom spektrumunda yer alan nadir bir tümördür. Hem bazal hem de skuamoz hücreli karsinomun klinik, histopatolojik ve dermoskopik özelliklerini sergiler. Bazoskuamoz karsinomun dermoskopik özellikleri ile ilgili literatür bilgisi kısıtlıdır. Burada, yanağında bazoskuamoz lezyonları olan bir olgu dermoskopik özellikleri ile birlikte sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bazoskuamoz karsinom; Dermoskopi; Metatipik bazal hücreli karsinom; Skuamoz hücreli karsinom.

ABSTRACT

Basosquamous carcinoma is a rare tumor in the spectrum between basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. It exhibits clinical, pathological and dermoscopic features of both basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Literature data about dermoscopic features of BSC is limited. Herein we report a case with basosquamous carcinoma lesions on the cheek with dermoscopic features.

Key words: Basosquamous carcinoma, Dermoscopy; Metatypical basal cell carcinoma; Squamous cell carcinoma.

Introduction

Basosquamous carcinoma (BSC) is considered as an aggressive variant of basal cell carcinoma (BCC) characterized by clinical and pathological features of both BCC and squamous cell carcinoma (SCC). Literature data about dermoscopic features of BSC is limited. Herein we report a 74-year old case with multiple BSC lesions on the cheek with dermoscopic features.

Case

A 74-year old female presented with a 3-year history of asymptomatic hyperkeratotic plaques on face. Dermatological examination revealed diffuse actinic changes and multiple actinic keratoses on the face and 3 hyperkeratotic, ulcerated and crusted plaques on the left cheek (Fig. 1).

Non-polarized dermoscopic examination of plaques revealed blue-whitish veil at

the periphery, ulceration and blood crusts, white-yellow keratin mass, peripheral unfocused arborizing vessels and unfocused blue-grey ovoid nests (Fig. 2, 3).

Histopathological examination revealed hyperkeratosis and ulceration in the overlying epidermis and islands of malignant cells exhibiting both basaloid and squamoid differentiation in dermis (Fig. 4). With these clinical, dermoscopic and histopathological findings a diagnosis of BSC was made.

Discussion

BSC is a rare variant of BCC exhibiting clinical and histopathological features of both BCC and SCC (1,2). It is also named as metatypical BCC (1). It is in the spectrum between BCC and SCC. It has more aggressive clinical course and higher risk of local recurrence and metastasis compared to BCC



(3). Histopathological examination of BSC is characterized by areas of BCC and SCC with or without a transition zone and a fibroblast-rich, collagenized stroma (1).



Figure 1. Hyperkeratotic, ulcerated and crusted plaques on the cheek.

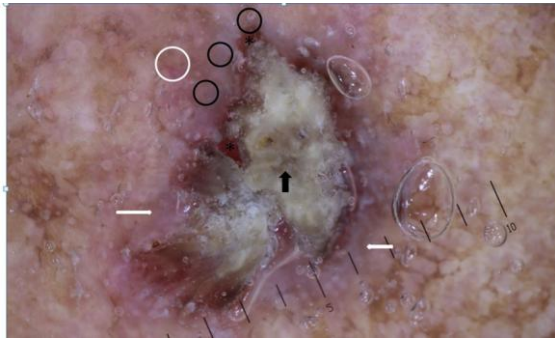


Figure 2. Blue-whitish veil at the periphery (white arrows), white-yellow keratin mass (black arrow), ulceration and blood crusts (asterisks), unfocused blue-gray ovoid nests (black circles) and arborizing vessels (white circle) (Heine Delta 20 plus nonpolarised dermatoscope, Heine Optotechnik, Herrsching, Germany; original magnification: x10).

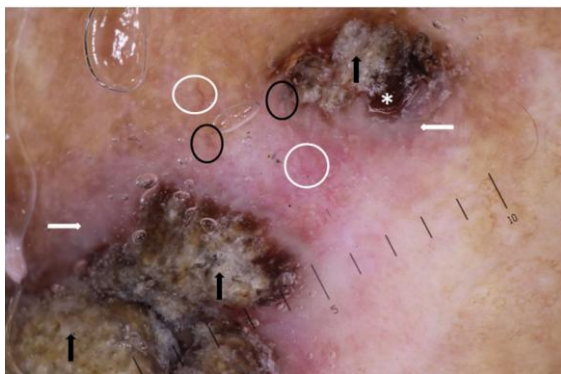


Figure 3. Blue-whitish veil (white arrows) at the periphery, white-yellow keratin mass (black arrows), ulceration and blood crusts (asterisk), unfocused blue-gray ovoid nests (black circles) and arborizing vessels (white circles) (Heine Delta 20 plus nonpolarised dermatoscope, Heine Optotechnik, Herrsching, Germany; original magnification: x10).

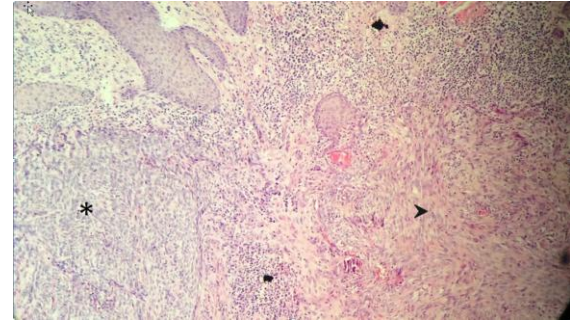


Figure 4. Neoplastic cells exhibiting both basaloid (black asterisk) and squamoid differentiation (black arrowhead) (Hematoxylin-eosin stain; original magnification: x20).

There is only one previous study about dermoscopic features of BSC (4). In that study, the most frequently detected dermoscopic criteria in 22 lesions were: unfocused peripheral arborizing vessels (73%), keratin masses (73%), white structureless areas (73%), superficial scale (68%), ulceration or blood crusts (68%), white structures (64%), blue-grey blotches (ovoid nests) (59%) and blood spots in keratin masses (55%). Similarly, we observed keratin masses, ulceration and blood crusts, unfocused arborizing vessels and blue-grey ovoid nests on dermoscopic examination of lesions in our case.

Keratin masses, whitish structureless areas, and blood spots in keratin masses are relatively frequent dermoscopic features in invasive SCC whereas ulceration, blue-grey ovoid nests, and arborizing vessels represent classic BCC related criteria (4). However in BSC, blue-grey ovoid nests and arborizing vessels may be less well defined than those in BCC (4).

In conclusion, dermoscopic examination of BSC exhibits features of both BCC and SCC. However BCC related dermoscopic features in BSC may not be as well defined as the classical dermoscopic features in BCC.



References

1. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. J Am Acad Dermatol. 2009;60:137-43.
2. Betti R, Crosti C, Ghiozzi S, Cerri A, Moneghini L, Menni S. Basosquamous cell carcinoma: a survey of 76 patients and a comparative analysis of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas. Eur J Dermatol. 2013;23:83-6.
3. Volkenstein S, Wohlschlaeger J, Liebau J, et al. Basosquamous carcinoma--a rare but aggressive skin malignancy. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63:e304-6.
4. Giacomel J, Lallas A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of basosquamous carcinoma. Br J Dermatol 2013;169:358-64.



Çocuklarda Kanser, Ölüm Kavramı ve Yas

Cancer in Children, Concept of Death and Grief

Nagihan Saday Duman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara

Received: 23.07.2014 Accepted: 08.08.2014 • DOI: 10.5505/aot.2014.84803

ÖZET

Dünyanın birçok ülkesinde kronik hastalığı olan çocuk ve yetişkinlerin sayısı gittikçe artmaktadır. Dünya'da her yıl 6 milyondan daha fazla insana kanser tanısı konulmakta ve bunlardan 4 milyondan fazlası ölmektedir. Gelişen teknoloji ve tedavi yöntemlerine rağmen kanser hastalığı olan çocuklarda hastalığın alevlenme evreleri sıklaşıp uzadıkça, hastalık ilerledikçe, çocukların ölümle ilgili korku ve kaygıları artmaktadır. Çocuklar; ebeveyninin, kardeşinin ya da kendisinin ölümcül hastalığı nedeniyle yas yaşayabilmektedir. Yasin görünümü ve sonuçları, çocuğun ölümle ilgili kavramlarının gelişimine bağlı olarak değişmektedir. Bu yazıda ölümcül hastalığı olan çocuklarda ölüm kavramının gelişimi, yas süreçleri ve ölüm sürecinde uygulanacak yaklaşımların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk; Kanser; Yas; Ölüm

ABSTRACT

The number of children and adults with chronic diseases is increasing in many countries. Each year more than 6 million people in the world to be diagnosed with cancer and more than 4 million of them die. Despite advances in technology and treatment methods the increasing frequency and duration of the disease exacerbations increases the fear and anxiety of death in children with cancer. Children may mourn for their parents', brothers' or themselves deadly disease. The acting out of mourning depends on the configuration of death concept in child's mind. Aim of this paper is to revise the development of concept of death, the process of mourn and approaches to be applied in the process of death.

Key words: Child, Cancer; Grief; Death

Giriş

Dünyanın birçok ülkesinde kronik hastalığı olan çocuk ve yetişkinlerin sayısı gittikçe artmaktadır (1). Kronik hastalıklardan biri olan kanser çağımızın en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır (2). Dünya'da her yıl 6 milyondan daha fazla insana kanser tanısı konulmakta ve bunlardan 4 milyondan fazlası ölmektedir (3).

Kanserin yaş ve cinsiyet gruplarına göre dağılımı farklılık göstermektedir (3). Bu oran erişkinlerde 100.000 kişide 150-300, çocuklarda ise 15 yaş altında 1 milyon çocukta 130 olarak bildirilmiştir (4). Bir-14 yaş grubu çocuklarda ölüm nedeni olarak kanser ABD'de %10.8 ile kazalardan sonra ikinci sırada yer alırken, ülkemizde %5 oranı ile enfeksiyon hastalıkları, kalp hastalıkları, kazalardan sonra dördüncü sırada yer almaktadır (4,5).

Kanser tedavi edilmezse ölümle sonuçlanan bir hastalık olmakla birlikte, gelişen tedavi olanakları ile önemli oranda

iyileşme sağlanabilmektedir (6). Ancak gelişen teknoloji ve tedavi yöntemlerine rağmen kanser hastalığı olan çocuklarda hastalığın alevlenme evreleri sıklaşıp uzadıkça, hastalık ilerledikçe, çocukların ölümle ilgili korku ve kaygıları artmaktadır (7,8). "Ölüm düşüncesi" kimi için bir stres kaynağı iken, kimi için stresten kurtulma yolu; kimine göre bir yok oluş iken, kimine göre de ölümsüz bir hayatın başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Bu bakış açısı sonucunda kimi insan ölüm karşısında çok kaygılanırken, kimi daha kolay kabullenebilmektedir (9). Ölümcül hastalığı olan çocuklar genellikle hastalıklarının ciddiyetini anlamaktadırlar. Ancak çocukların yaklaşan ölümlerini anlama ve ona uyum gösterme yeteneklerini içinde bulundukları gelişimsel dönem ve ölümü anlama yetileri etkilemektedir (10). Ölümcül hastalığa ilişkin ortaya çıkan duygusal tepkiler arasında gelecek kaygısı, çaresizlik, depresyon, öfke ve ölüm



korkusu en önde gelenler olarak kabul edilmektedir (7,8).

Çocuklar; ebeveyninin, kardeşinin ya da kendisinin ölümcül hastalığı nedeniyle yas yaşayabilmektedir (11). Yasın görünümü ve sonuçları, çocuğun ölümle ilgili kavramlarının gelişimine bağlı olarak değişmektedir.

Farklı Gelişim Dönemlerinde Ölüm Algısı

Ölüm algısı yaşam dönemi özelliklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Psikanalitik kuramcılara göre; küçük çocukların ölümü anlama ve kabullenme kapasiteleri, onların bilişsel ve duygusal olgunluk düzeyi ile sınırlıdır. Onlara göre çocuklar, ölümle ilgili olarak gereksiz kaygı gösterebilmekte ve bu kaygıları genellikle ölümün biyolojik boyutunu algılayamamalarından kaynaklanmaktadır (12).

Çocuklukta Ölüm Kavramı

Çocuğun kaçınılmaz bir gerçek olan ölümü, kavram olarak algılayışı yaşına, bulunduğu gelişim dönemine ve kişilik özelliklerine göre değişmektedir. Bilişsel kurama göre çocuklar ölümle ilgili üç bilişsel yapı geliştirirler; işlevsizlik, geri dönüşmezlik ve evrensellik (13). Daha sonra bu kavramlara nedensellik kavramı da eklenmiştir (14). İşlevsizlik; yaşamı tanımlayan tüm işlevlerin ölüm ile kaybedilmiş olduğu anlamına gelmektedir. Nedensellik ise, ölümün biyolojik bir neden sonucunda oluştuğunu göstermektedir. Geri dönüşmezlik; bir şey ölürse artık tekrar yaşama dönemeyeceğidir. Evrensellik; kaçınılmaz olarak ele alınmakta ve yaşayan her şeyin öleceği anlayışını taşımaktadır (13).

Piaget'in bilişsel gelişim modeline göre; çocukların ölüm kavramına odaklanmaları, 7-12 yaşları arasında "somut işlemler döneminde" baskın olarak gözlenmektedir. Bu dönemde çocuklar, ölümün kaçınılmaz, evrensel ve iç nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığını anlamaktadır. Ancak ölümden sonra yaşam olabileceğine ilişkin inanışlar sergilemektedir. "İşlem öncesi dönemde" (2-7 yaş) ölüm, çocuk için geri dönüşü olan ve dış nedenlere dayalı bir olaydır. Ölüme ilişkin düşünce içeriğinin gelişimi ise 12 yaş sonrası dönemde gözlenmektedir (15). Nagy çocuklarda ölüm kavramının yaş dönemlerine göre 3 basamakta geliştiğini bildirmiştir. Birinci basamakta; 6 yaşında ve daha küçük çocuklar ölümü, başka şartlar altında yaşamın devamı, uyku ya da uzun bir yolculuk olarak düşünmektedirler. İkinci

basamakta; 6-9 yaş arası çocuklar ölüme insan ya da insanüstü özellikleri olan birinin yol açtığını düşünmektedirler. Bazı insanların öldüğünü bilirler ancak, herkesin özellikle de kendilerinin öleceğine inanmazlar. Üçüncü basamakta; 9 yaş ve daha büyük çocuklar ise ölümü geri dönüşümsüz ve evrensel olan, biyolojik bir sürecin nihai bir sonu olarak algılamakta, erişkinler ile benzer ölüm kavramı geliştirmekte ve kendilerinin de öleceğini bilmektedirler (16,17).

Çocuklar, ölümle çok erken yaşlarda ilgilenmeye başlamaktadırlar. Anne babalarının konuşmalarını dinleyerek, ölüm haberlerini duyarak ve ölü hayvanları görerek sorular sormakta ve bir anlam çıkarmaya uğraşmaktadırlar. Çocuğun ölüme ilgisi, duygusal bir tepki seviyesinden öteye pek geçmemektedir. Çocuğun ölüm fikrini kabullenmesi, kısa zamanda ve kolay gerçekleşmemekte, zihinsel ve duygusal gelişimi ile paralel olarak yavaş yavaş belli bir sırayla gelişmektedir (18).

Ergenlikte Ölüm Kavramı

Ergenlik çağına gelindiğinde ölüm, kişiyi kaygıya ve depresyona sürükleyebilmektedir. Çünkü genç insanlar, hayatı sindire sindire yaşamak, tatmak, dünyayı tanımak, heyecan dolu ümitlere, erişilmesi güç hedeflere ulaşmak istemektedir. Hayatın sınırsız bir anlamda yaşandığını gözlemledikten sonra ölümle ilgisini gözden geçirmektedirler. Bu durum ergenlerde çoğu zaman kaygı uyandırmaktadır (19).

Rosenthal, gençlerin ölümden korkmalarının birçok sebebi olduğunu ve normal olarak gençlerde, hayata dönük ilgiler ve emellerin bir coşkunluk içerisinde varlıklarını hissettirdiklerini vurgulamaktadır. Sonra da gençlerin ölümle varlıklarının sona ereceğini ve hayatın zevklerinden mahrum kalacağını düşünerek ölümü, kaygı ve korku ile karşılamaasını tanımlamaktadır (20). Wass ise; ergenlik döneminde, ergenin ben merkezli oluşunun ölüme bakışını etkilediğini vurgulamıştır. Ergenin kendi kişisel biricikliğine olan inancı, kendisinin ölüm ile karşılaşmayacağı inancına dönüşebilmektedir. Buna bağlı olarak, kayıp yaşayan ergenler güçlü inkar, öfke, suçlanma, üzüntü, intihar fikirleri gibi duygusal tepkiler verebilmektedir (21).



Yasın Çocuklarda Görünümü

Yas, çeşitli evreleri olan bir kayıp karşısında, kayıp olan nesneye yönelik (sağlığın kaybedilmesi veya hastanın terminal dönemde olması) gösterilen reaksiyonlar olarak tanımlanmaktadır (22). Yas süreci, bireysel ve kendine özgü bir süreçtir. Bu nedenle her birey için farklı bir deneyimdir ve gösterilen tepkiler bireyseldir (23). Yas tepkileri; uyku ve yeme sorunları, psikosomatik yakınmalar gibi “fiziksel”, kızgınlık, öfke, suçluluk, kaygı gibi “duygusal” ve diğer aile üyeleri, arkadaş ve akrabalarla olan ilişkilerin sürüp sürmemesi gibi “sosyal” tepki biçimlerinde kendini gösterebilmektedir (24).

Erişkinlerde yasın üç evrede tamamlandığı düşünülmektedir. İlk evre “şok ve inkar” evresidir ve dakikalar, günler ya da haftalar boyunca sürebilmektedir. İnanmama ve uyuşma hissi yaşanırken, özlemle ve itiraz etmeyle ilgili davranışlar gözlenebilmektedir. İkinci evre “üzüntü, keder” olarak adlandırılır ve haftalar ya da aylar boyunca sürebilmektedir. Genellikle 5-14. günler arası en yoğun yaşanmakta, bedensel yakınmalar, içe çekilme, aşırı zihinsel uğraş, öfke, suçluluk, huzursuzluk, amaçsızlık ve ölenle özdeşleşme görülebilmektedir. Üçüncü evre ise aylar ya da yıllar boyunca sürebilen “çözülme” evresi olarak nitelendirilmekte ve kişi normal yaşantısına dönmektedir (25,26).

Çocuklar da yas sürecinde yetişkinlere benzer tepkiler göstermektedirler (27). Çocuklardaki yas tepkileri de tıpkı yetişkinlerde olduğu gibi bireysel farklılıklar göstermektedir. Çocuklarda en sık rastlanan yas tepkileri kaygı, uykuya dalmada güçlük, üzüntü ve özlem, öfke ve dışa vurma davranışları, suçluluk, okul sorunları ve fiziksel yakınmalar şeklinde olmaktadır (28). Dil gelişimi öncesi yas yaşayan çocuklar genelde bedensel tepkiler vermektedir (29). Okul öncesi dönemde konuşma bozukluğu, yeme, uyku ve tuvalet alışkanlığında değişiklikler yaygın olarak gözlenmektedir (30). 4 yaşından önce ölüm kavramları gelişmediğinden bu yaştaki çocuklar, ayrılığa verdiği tepkilerin benzerlerini yas karşısında vermektedirler (13). İlkokul döneminde ise erişkinlere benzer şekilde depresif belirtiler yaşamaktadırlar. Bu dönemde yas yaşayan çocuğun okul başarısında azalma ve yaşlılarıyla sorunlar görülebilmektedir (29). Ergenlerde ise genelde depresif bulgular

görülmekte ve majör depresyon ile özkiyım girişimi daha sık ortaya çıkmaktadır (29).

Ölüm Sürecinde Olan Çocuğa Yaklaşım

Bir çocuğun ölmek üzere olduğunu bilmek ve bu gerçeği yaşamak, ölümün kabulünü ve başa çıkmayı zorlaştırmaktadır (31). Birçok yetişkin, çocuklarla ölüm konusunu konuşmaktan kaçınmaktadır. Sağlık ekibi ve ebeveynlerin gerçeği konuşamamaları nedeniyle, çocukların ebeveynlerine en çok gereksinim duydukları anlarda gerekli duygusal yardımı alamadıkları görülmektedir (32). Ayrıca, çocukların ısrarlı ve ayrıntılı soruları, tedavi girişimlerini reddetmeleri, inatlaşmaları, yapılmaması gereken şeyleri yapmaya çalışmaları, öfke nöbetleri gibi davranışları ile yas ve kederlerinin arttığı gözlenebilmektedir (10,33).

Ölümcül hastalığın özellikle terminal dönemlerinde bir çocuğun dayanma gücünü aşan ağrı ve acılar yaşanabilmektedir. Bu nedenle öncelikle çocuğun değişen fiziksel ihtiyaçları karşılanmalıdır (34). Bu dönemde yetişkinler her zaman çocuğun yanında olacakları konusunda güvence vermelidir. Ani değişimler, belirsizlikler, bilgi vermeden yapılan girişimler çocukları duygusal olarak örselemektedir. Çocukların örselenmesini engellemek için onlara ve ailelerine gerekli bilgi zamanında verilmeli ve çocuklar sağlıkları hakkında, gelişim dönemlerine uygun olarak ve korkutulmadan bilgilendirilmelidir (32,33).

Çocuklar ölüme hazırlanırken ya da hastalığı hakkında bilgilendirme yapılırken; çocuğa hastalığının ciddi bir hastalık olduğu tedavi süreci içinde aşamalı olarak söylenmeli, çocuk ölümüne ilişkin soru sorarsa bu soruya neden olan kaygıları öğrenilmeye çalışılmalı, bu aşamalarda her zaman çocuğun umudu korunmalı, ancak doğru olmayan güvenceler verilmemeli, bilgilendirme yapılırken çocuk gereksiz ayrıntılarla boğulmamalı, konuşulan konuyu anlayıp açıklamasına olanak tanınmalı ve bu hastalığın çocuğun hatalarından kaynaklanmadığı konusunda açıklama yapılmalıdır (33). Terminal dönemdeki çocuklar aslında ölümün kendisinden çok ölüm süreci ve ona hakim olan yastan korkmaktadırlar. Bu nedenle terminal dönemdeki çocuklarla açık bir iletişim içinde olunmalı ve kaygı ve korkuları azaltmaya, günlük yaşam kalitesini arttırmaya yönelik yardımcı yöntemler kullanılmalıdır (33). Oyun



ya da resim yapma, birlikte öykü oluşturma gibi yöntemler kullanılarak çocuğun kaygıları ile başa çıkmasına yardımcı olunabilmektedir (29).

Çocukların bazı şeyleri halen kontrol edebildikleri veya isterlerse yapabilecekleri duygusunu taşıdıklarında zorlayıcı girişimlere katlanabilmeleri ve kabullenmeleri daha kolay olabilmektedir (32). Bu sebeple çocukların sağlıkları ve tedavileri ile ilgili kararlar olabildiğince anlamasına yardımcı olunarak onlarla konuşulmalı, bilgi verilmeli ve kararlara katılmaları sağlanmalıdır (33,35).

Terminal dönemde olan çocuklar için en iyi başa çıkma yolu, hastalıktan önceki yaşantısında var olan günlük düzen ve rutinlerin olabildiğince devam ettirilmesidir. Çocuk güvenliği sağlanarak okula gidebilmeli, parka ve gezintiye çıkabilmeli, oyun oynaması desteklenmelidir. Bu şekilde çocuk hastalığı boyunca kontrol ve başarı duygusunu hissedebilmektedir (28).

Sağlık ekibinin görevi sadece çocuğun yaşam süresini uzatmak olmamalı, aynı zamanda yaşam kalitesini de arttırmaya çalışmalıdır (33). Çocukların yataklarında acı ve umutsuzluk içinde ölümlerini beklemelerine izin verilmemeli, kalan süre az da olsa çocuğa yaşayan bir birey olduğu hissettirilerek ve geri kalan yaşamın niteliği iyileştirilerek yardımcı olunmalıdır (34).

Ölüm sürecinde olan çocuğun ailesi de bu gerçeğe yaşamak ve baş etmek zorunda kalmaktadır. Çocuğun kanser tanısı alması bütün ailede duygusal bir kriz durumuna yol açabilmektedir (36). Çocuğun ölümcül hastalığa maruz kaldığı öğrenildiği andan başlayarak aileler yas olgusu içinde yer alan belirtileri gösterebilmektedir (37). Ebeveynler bazen ölümü kabul etmek ve çocuklarına yardım edebilmek için kendi yas ve kederlerini bir kenara bırakarak farklı baş etme yolları seçerken, bazen de gerçeği kabullenmeden,

acı, çaresizlik, öfke, endişe ve gerginlik içinde bocalamaktadırlar (34,38). Çocuğun iyilik halinin korunması için aile üyelerinin yas belirtilerinin tanınması gerekmektedir (39). Bu durumda sağlık ekibi çocuğun gereksinimlerini ön planda tutarak aileye de gerekli yardım ve destek sağlamalıdır.

Ölümcül hastalığı olan çocukların kardeşlerinin de bu durumla baş etmekte zorlandıkları ve psikososyal sorunlar yönünden risk altında oldukları bildirilmiştir (40, 41). Kardeşler de ölümü yetişkinler gibi çeşitli duygusal tepkilerle karşılamaktadır. Ölen çocuğa karşı kızgınlık duyabilecekleri gibi kendisi hasta olmadığı ya da hayatta kaldığı için suçluluk da hissedebilmektedir (35,42). Böyle bir durumda ailenin hasta olmayan çocuklar ile ilişkisine dikkat edilmeli ve aşırı kollama, sınırlama gibi tutumlar konusunda gerekli bilgilendirmeler yapılmalıdır. Kardeşlerin hastane ziyaretleri ve yapabilecekleri yardım dışında kendi etkinliklerini sürdürmeleri sağlanmalıdır (33,42).

Ölümcül hastalık durumu tüm aile üzerinde bilişsel, duygusal ve fiziksel ihtiyaçları arttırmaktadır (43). Duygusal bakım ihtiyaçları, kardeşlerin ihtiyaçları ile ilgili endişeler ve eşler arasındaki çatışmalar zamanla artabilmekte ve bakım veren ebeveynin duygusal ve fiziksel yorgunluğu ile sonuçlanabilmektedir (44). Al-Gamal'ın yaptığı bir çalışmada sağlık ekibinin kanser tanısı olan çocukların aile üyelerindeki yası fark edebilmesi ve sosyal destek sunabilmesinin aile üyelerinin baş edebilme becerilerini arttırdığı gösterilmiştir (39).

Sonuç olarak, ölümcül hastalığı olan çocuk ve ailesi ile destekleyici bir iletişim kurabilmek ve tüm aile üyelerine sosyal destek sunabilmek onların hastalıkla yaşama, ölümü kabul edebilme ve baş etme gücünü arttırmada oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Çavuşoğlu H. Çocuk Sağlığı ve Hemşireliği I. Genişletilmiş 8. Baskı. Ankara: Sistem Ofset Basımevi 2004;71-86.
2. Kutluk T, Kars A. Kanser Konusunda Genel Bilgiler. Ankara: Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları 1994.
3. Criss WE. Kanserden Korunmak İçin Beslenme Rehberi. Baysal A (çev). 1. Baskı. Hatipoğlu Yayınevi. Ankara. 1999; 7-12.
4. Özkan A. Çocukluk Çağı Kanserlerine Bakış. Sendrom. 2003;15:104-7.
5. Özbek N, Çakır Ş, Tarakçı B, Coşkun M. Çocukluk Çağı Kanser Hastalarının Epidemiyolojik İncelemesi. O.M.Ü. Tıp Dergisi. 2002;19:1-7.
6. Pekçeken Y. Lösemiler. In: Dinçol G, Pekçeken Y, Atamer T, Sargın D, Nalçacı M, Aktan M, Beşışık S (Ed). Klinik Hematoloji. Nobel Tıp Kitapevleri. 2003;167-175.



7. Gökler B. Ölümçül hastalık karşısında çocuk, aile ve hekim. *Katkı Pediatri Dergisi*. 1996;17:921-4.
8. Van Dongen-Melman JE, Sanders-Woudstra JA. Psychosocial aspects of childhood cancer: A review of the literature. *J Child Psychol Psychiatry*. 1986; 27:145-80.
9. Geçtan, E. Varoluş ve Psikiyatri. İstanbul. Metis Yayınları. 1990;164.
10. Siegel BS. Bereavement and Loss. Parker S, Zuckerman B (Eds). *Behavioral and Developmental Pediatrics*, New York. Little. Brown and Company. 1995;343-7.
11. Norris-Shortle C, Young PA, Williams MA. Understanding death and grief for children three and older. *Social work*. 1993;38:736-42.
12. Slaughter V, Griffiths M. Death understanding and fear of death in young children. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*. 2007;12:525-35.
13. Garnezy N, Masten AS. Chronic adversities. *Child and Adolescent Psychiatry*. 3.Baskı. Rutter M, Taylor E, Hersow L (Ed). Oxford. Blackwell Science Ltd. 1995;191-208.
14. Bjorklund DF. Children thinking: Developmental function and individual differences (3rd Ed.). Belmont. C.A. Wadsworth Press. 2000.
15. Orbach I, Glaubman H. Children's perception of death as a defensive process. *Journal of Abnormal Psychology*. 2005;88:671-4.
16. Nagy M. The Child's Theories Concerning Death. *Jr Gen Pshycol*. 1948;3:27.
17. Weller EB, Weller RA. Grief. *Child and Adolescent Psychiatry*. Lewis M (Ed). Maryland. Williams and Wilkins. 1991;389-94.
18. Dunning S. As a young child's parent dies: Conceptualizing and constructing preventive interventions. *Clinical Social Work Journal*. 2006;34: 499-514.
19. Glass JC, Knott ES. An Analysis of the Effectiveness of a Lesson Series on Death and Dying in Changing Adolescents' Death Anxiety and Attitudes toward Older Adults. North Carolina State Univ. Raleigh. Dept. Of Adult and Community Coll. Education. Publication Type: Reports/Research. 2002.
20. Rosenthal NR. Adolescent death anxiety: The effect of death education, *Education*. 2000;101:95-101.
21. Wass H. Death education in the home and at school. *Information Analyses Counseling and Student Services*. Florida. 2003.
22. Horowitz MJ. *Stress Response Syndromes*. New Jersey. Jason Aronson. 1997.
23. Malkinson R. Bilişsel Yas Terapisi. Bir yakını kaybettikten sonra yaşamın anlamını yeniden yapılandırma. Akbaş SN (Çev). *Boylam Psikiyatri Enstitüsü*. Ankara. HYB Basım Yayın. 2009.
24. Stubenbort K, Donnelly GR, Cohen JA. Cognitive Behavioral Group Therapy for Bereaved Adults and Children Following an Air Disaster. *Group Dynamics: Theory, Research and Practice*. December. 2001;5:261-76.
25. Zisook S. Death, dying and bereavement. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Kaplan KI, Sadock BJ (Ed). 6. Baskı. 2.cilt. Maryland. Williams and Wilkins. 1995;1713-29.
26. Çileli M. Ölüm. *Gelişim Psikolojisi*. 3.baskı. Onur B (Ed). Ankara. İmge Kitabevi. 1995;244-70.
27. Volkan VD. *Psikanaliz Yazıları*. Çevik A, Ceyhan B (Çev). Ankara. Hekimler Yayın Birliği. 1992;58-87.
28. Dyregrov A. Çocuk, Kayıplar ve Yas. Güvenç G (Çev). Ankara. Türk Psikologlar Derneği Yayınları. 2000.
29. Black D. Psychological reactions to life threatening terminal illnesses and bereavement. *Child and Adolescent Psychiatry*. 3.Baskı. Rutter M, Taylor E, Hersow L (Ed). Oxford. Blackwell Science Ltd. 1995;776-93.
30. Weller EB, Weller RA. Grief in children and adolescents. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*. Garfinkel BD, Carlson GA ve Weller EB (Ed). Philadelphia. W.B. Saunders Company. 1990;37-47.
31. Kübler-Ross E. *Death the Final Stage of Growth*. Englewood Cliffs. Prentice-Hall Inc. 1975;145-63.
32. Erden G. Ölüm Sürecinde Olan Çocuk: Ölümü Kabul ve Tedavi Sürecinde Etkili Yardım. *Kriz Dergisi*. 2002;10:19-27.
33. Schonfeld DJ, Lewis M. Dying children. Parker S, Zuckerman B (Eds). *Behavioral and Developmental Pediatrics*, New York. Little. Brown and Company. 1995;363-7.
34. Kübler-Ross E. Ölüm ve Ölmek Üzerine. İng. Çev. Büyükkal B. İstanbul. Boyner Yayınları. 1997;191-215.
35. Ekşi A. Çocukta Ölüm Algısı ve Terminal Dönemde Hasta Çocuk. A Ekşi (Ed). Ben Hasta Değilim. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 1999;476-90.
36. Hillman KA . Comparing child-rearing practices in parents of children with cancer and parents of healthy children. *Journal of paediatric oncology nursing*. 1997;14:53-67.
37. Soykan Ç. Krize Müdahale İlkeleri Çerçevesinde Yas ve Yasa Müdahale. I Sayıl, O Berksun, R Palabıyıkoglu ve ark. *Kriz ve Krize Müdahale*. Ankara. Damla Matbaacılık Reklamcılık ve Yayıncılık Ltd. Ş. 2000;123-34.
38. Okyayuz Ü. Bebek B. Ölümçül Kas Hastalığı Olan Bir Bebeğin Anne ve Babası Olmak. Okyayuz Ü (Ed). Sağlık Psikolojisi Giriş. Ankara. Türk Psikologlar Derneği. 1999;237-50.
39. Al-Gamal E, Long T. Anticipatory grieving among parents living with a child with cancer. *Journal of Advanced Nursing*. 2010;66:1980-90.
40. Cincotta N. Psychosocial issues in the world of children with cancer. *Cancer (suppl)*. 1993;71:3252-60.
41. Van Dongen-Melman V. Developing psychosocial after-care for children surviving cancer and their families. *Acta Oncol*. 2000;39:23-31.
42. Greenberg LI. Therapeutic grief work with children. *Annual Meeting of the American Association of Psychiatric Services for Children*. New York. 1974. November 23.
43. Young B, Dixon-Woods M, Findlay M, Heney D. Parenting in a crisis; conceptualizing mothers of children with cancer. *Social science and medicine*. 2002;55:1835-47.
44. Leavitt M, Martinson IM, Liu CY, et al. Common themes and ethnic differences in family care giving the first year after the diagnosis of childhood cancer; part II. *Journal of Pediatric Nursing*. 1999;14:110-22.



Renal Hücreli Kansere Nedeniyle Nefrektomi Yapılan Olguda 16 yıl Sonra Gelişen İzole Beyin Metastazı

Solitary Cerebral Metastases from Renal Cell Carcinoma 16 years After Nephrectomy

**Özge Gümüşay¹, Mustafa Benekli¹, Efnan Algin², Onur Ertunç³, Ömer Uluoğlu³, Aydın Paşaoğlu⁴,
Yusuf Öner⁵, Ahmet Özet¹**

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Received: 14.07. 2014 Accepted: 09.08.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.47966

ÖZET

Tanıdan 10 yıl sonra gelişen lokal nüks ve uzak metastaz, renal hücreli kanserin (RCC) geç rekürrensi olarak adlandırılır. Geç rekürrens %4.7-11 oranında görülmektedir. Bu olgu sunumunda RCC nedeniyle nefrektomi yapılan ve 16 yıl sonra soliter beyin metastazı gelişen 54 yaşındaki kadın hastayı tartışmayı amaçladık. İntrakranial tumor nedeni ile gross total eksizyon yapıldı. Patolojik tanısı RCC metastazı olarak saptandı. Yapılan immün histokimyasal incelemede beyin metastazı ile 16 yıl önce yapılan nefrektomi patolojisinin aynı olduğu saptandı. Postoperatif hastaya gamma-knife uygulandı. Hastaya interferon başlandı. Erken evre RCC hastalarında da yıllık kontrollerin >10 yıl sonra da devam edilmesi ile nüksün erken saptanması ile cerrahi rezeksiyon şansı sağlayabilir. Gelecekte yapılan çalışmalarla, gerçekkürrens gelişiminde rol alan risk faktörlerinin belirlenmesi uzun takip süresi gereken hastaları belirleme de katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Geç Rekürrens; Renal Hücreli Kansere; Beyin Metastazı

ABSTRACT

Late recurrence of RCC was described as developing local recurrence or distant metastasis with a latency period of more than 10 years after nephrectomy. The rate of late recurrence after nephrectomy ranges from 4.7% to 11%. Here we report the case of a 54 year-old white female with RCC who developed brain metastasis 16 years after nephrectomy. Gross total resection of intracranial tumor was performed. Histologic examination and immunohistochemical profile of the primary renal tumor and metastatic cranial tumor showed identical morphology and immunophenotype. She was treated with gamma knife stereotactic radiosurgery. Postoperatively, the patient received interferon. Long term surveillance in RCC could be important for earlier detection of recurrence and provide chance for surgical resection. Future studies and long follow up are needed to identify risk factors for late recurrence in patients with RCC.

Key Words: Late Recurrence; Renal Cell Carcinoma; Brain Metastasis.

Introduction

Brain metastasis in patients with renal cell carcinoma (RCC) is associated with poor prognosis(1). Single brain metastasis of RCC is very rare with a reported incidence of 0.6-2.5% in large autopsy series(2). Late recurrence of RCC was described as developing local recurrence or distant metastasis with a latency period of more than 10 years after nephrectomy (3). The rate of late

recurrence after nephrectomy ranges from 4.7% to 11% (1,4). Primary tumor size, stage and histologic subtype were reported as predictive factors associated with late recurrence (5). Here we report the case of a 54 year-old white female with RCC who developed brain metastasis 16 years after nephrectomy.



Case Presentation

A 54 year-old caucasian female was referred to the neurology department complaining of a 8-month history of amnesia. Neurological examination was performed. No sensory or motor deficits were appreciated. She had previously had a right nephrectomy due to RCC 16 years ago. The kidney tumor which was removed in 1998 showed a grade 1 clear cell RCC. The tumor diameter was 4 cm and limited to kidney without lymph node involvement or metastases to distant organs. On magnetic resonance imaging, an intensely enhancing metastatic mass, with some cystic appearing areas in the right temporal lobe compressing the temporal horn of the right lateral ventricle was observed (Fig. 1).

Gross total resection of intracranial tumor was performed. Histologic examination yielded a diagnosis of clear cell RCC (Fig. 2). Histologic examination and immune histochemical profile of the primary renal tumor and metastatic cranial tumor showed identical morphology and immune phenotype. A complete work up, including computed tomography (CT) scans of chest and abdomen, and positron emission tomography (PET) proved to be negative in detecting any other tumoral lesion. Subsequently, she was treated with gamma knife stereotactic radiosurgery. Postoperatively, the patient received interferon- alpha.

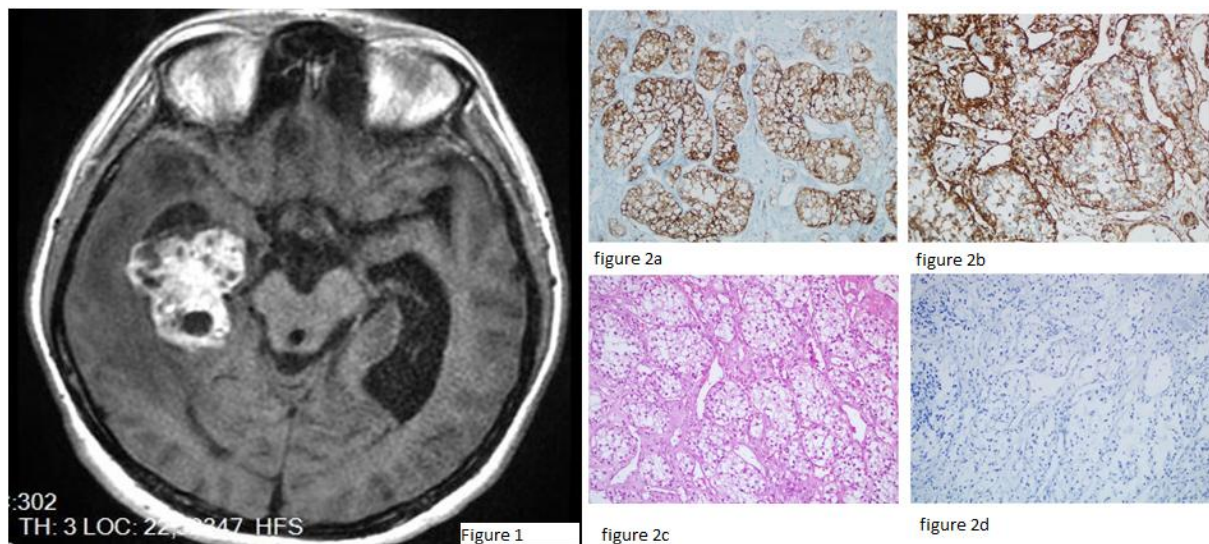


Figure 1) Postcontrast T1 weighted image in the axial plane shows an intensely enhancing metastatic mass, with some cystic appearing areas in the right temporal lobe compressing the temporal horn of the right lateral ventricle. Note the slight uncus herniation due to the mass effect and accompanying edema. **2)** Immunohistochemical profile of the metastatic cranial tumor

Discussion

Approximately 30-40% of patients with early stage RCC will develop local or distant recurrence after surgery. Of them only 1.5% to 3.5% have a solitary metastasis (6,7). Surgical resection is appropriate in selected patients with metastatic RCC. The biologic behavior of RCC is unique and different. The late recurrence is one of the specific entity with a rate of 10.5%-21.6% at 15 and 20 years respectively (8). Nakona et al. revealed that two (4.3%) of 43 patients had late recurrence 10 years after nephrectomy (9). McNichols et al. reported that the incidence of late

recurrence was 11% in patients with RCC (3). A retrospective study including 470 patients was reported in 2011. Of the 470 patients who underwent curative surgery without recurrence within 10 years after the initial treatment, 30 (6.4%) had late recurrence. The most common late recurrence sites were lung (n=16), and bone (n=6). Only four patients developed brain metastasis (8).

Data on the risk factors for late recurrence is limited. A retrospective review of 1454 patients reported by Kim SP et al. demonstrated that 4.3% patients developed late recurrence (>5 years). Primary tumor size



(increasing tumor size), stage (pT3-4 versus pT1-2), histologic subtype (clear cell or collecting duct histologic features) were predictive factors associated with late recurrence (5).

A long disease free interval was considered to be a favorable prognostic factor in metastatic RCC (10). The overall survival was affected by the age at initial nephrectomy, not by late recurrence itself. The nephrectomy bed, the lung and the bone were the most common sites of late recurrences. The treatment options for curing late recurrence were surgery, molecular targeting therapies (11,12). Previous studies revealed that patients with brain metastasis of RCC respond well to the surgery and stereotactic radiosurgery. The role of interferon- alpha and tyrosine kinase inhibitors after solitary metastasectomy is unknown. Follow-up guidelines were recommended for surveillance of patients with early stage RCC. The risk factors associated

with late recurrence were important. But the predictive factors and clinical course of the late recurrence have not been determined yet. Miyao N et al. suggested that follow up of RCC ≥ 10 years after nephrectomy. Abdominal tomography or abdominal ultrasonography and pulmonary examination with chest x-ray or tomography should be recommended annually (8). For brain and bone metastases symptoms based follow up is important.

After an initial 5-year postoperative disease free interval the late recurrence rate was reported as 6-20% (8,13). The most recurrences were distant rather than local. Long-term surveillance in RCC could be important for earlier detection of recurrence and provide chance for surgical resection. Future studies and long follow up are needed to identify risk factors for late recurrence in patients with RCC. Our case emphasizes the importance of lifelong follow up after initial diagnosis of RCC.

References

1. Roser F, Rosahl SK, Samii M. Single cerebral metastasis 3 and 19 years after primary renal cell carcinoma: case report and review of the literature. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2002;72:257-8.
2. Jubelirer SJ. Late solitary cerebral metastasis from renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *W V Med J*. 1996;92:26-7.
3. McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol*. 1981;126:17-23.
4. Harada Y, Nonomura N, Kondo M, et al. Clinical study of brain metastasis of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 1999;36:230-5.
5. Kim SP, Weight CJ, Leibovich BC, et al. Outcomes and clinicopathologic variables associated with late recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Urology*. 2011;78:1101-6.
6. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer*. 2007;109:1763-8.
7. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. A multifactorial postoperative surveillance model for patients with surgically treated clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2003;170:2225-32.
8. Miyao N, Naito S, Ozono S, et al; Japanese Society of Renal Cancer. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology*. 2011;77:379-84.
9. Nakano E, Fujioka H, Matsuda M, Osafune M, Takaha M, Sonoda T. Late recurrence of renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol*. 1984;10:347-9.
10. Maldazys JD, deKernion JB. Prognostic factors in metastatic renal carcinoma. *J Urol*. 1986;136:376-9.
11. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Motzer RJ, J ClinOncol*. 2006;24:16-24
12. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *NEngl J Med*. 2007;356:125-34
13. Adamy A, Chong KT, Chade D, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrence 5 years after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *J Urol*. 2011;185:433-8



Koryokarsinomda Kemoterapi Sırasında Gelişen Spontan Uterus Rüptürü: Olgu Sunumu ve Literatür Değerlendirmesi

Spontaneous Uterine Rupture in Chorio carcinoma during Chemotherapy: A Case Report and Literature Review

İlay Öztürk Gözükara¹, Suna Kabil Kucur², Hüseyin Durukan³, Saffet Dilek³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Dumlupınar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kütahya, Türkiye

³Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Received:23.07.2014 Accepted:06.08.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.69775

ÖZET

Amaç: Koryokarsinoma bağlı gelişen spontan uterus rupture vakasını sunduk.

Vaka: 28 yaşında miad gebeliği takiben gelişen koryokarsinom tanılı hastaya multi ajan kemoterapi (Ethoposite 100 mgr/m² + cisplatin 20mgr/m²) başlandı. Hastanın tedavisi sırasında spontan uterus rupture gelişti ve total abdominal histerektomi uygulandı.

Sonuç: Gestasyonel trofoblastik hastalıklar içinde en ciddi seyreden formlardan biri olan koryokasinom medical tedaviye rağmen spontan uterus perforasyonu ile prezente olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koryokarsinom; Kemoterapi; Uterine Rüptür.

ABSTRACT

Objective: We describe a rare case of choriocarcinoma with spontaneous uterine perforation.

Case: A 28 year-old patient presented with uterine perforation and hypovolemic shock during chemotherapy treatment for choriocarcinoma following term pregnancy. Total abdominal hysterectomy was done.

Conclusion:Choriocarcinoma may be presented with spontaneous uterine perforation in spite of chemotherapy regimen.

Key words:Choriocarcinoma, Chemotherapy; Uterine Rupture.

Introduction

Gestational trophoblastic diseases (GTDs) especially affect the women in reproductive period. Choriocarcinoma is one of the most severe form of GTDs and characterized by local invasion with distant metastasis (1,2). Rapid growth and myometrial invasion may be followed by uterine perforation (3).

In the present study we report one of the spontaneous uterine perforation cases of the uterus following choriocarcinoma during the chemotherapy.

Case

A 28 year-old women, gravida 1 with 2 children presented with the complaint of weakness and active vaginal bleeding for 2 weeks. In her history, she had been delivered 35 weeks in vitro fertilization (IVF) twin pregnancy 2 months ago by cesarean section

without any postoperative complication. She had complained about active vaginal bleeding for 2 weeks. On physical examination she was pale with a blood pressure 110/60 mmHg, heart rate 95 beats/min, her laboratory values showed hemoglobin level 4.1 gr/dl, hematocrit %14.7 and β hCG 1.280.000 U/L. Endometrial hyperechogenicity was demonstrated by transvaginal ultrasound.

She underwent evacuation curettage after blood transfusion and pathology confirmed choriocarcinoma. Abdomen, brain and thorax were evaluated as normal with computed tomography scan. In her laboratory findings hyperthyroidism was determined and treated with propylthiouracil. Methotrexate with folic acid as a rescue treatment was given for 8 days. Even though β hCG decrement to 385000 IU/L was observed because of steady state level around this values, multiagent



regimen (Etoposide 100 mg/m² + cisplatin 20 mg/m² for 5 days, every 21 days, sequentially) treatment was planned. While giving patient the day-1 therapy of the first cycle, an abdominal tenderness has been occurred. Hypovolemic shock with acute groin signs was developed. Arterial blood pressure decreased to 50/40 mmHg and pulse increased up to 140/min. Free fluid in groin and bilateral theca lutein cysts were seen in ultrasonographic evaluation. In urgent exploratory laparotomy, uterine fundal perforation with 3x2 cm and active bleeding from this region was observed (Fig. 1). Tumoral tissues were expelled from

uterine serosa. Total abdominal hysterectomy was done.

Figure 1: Picture of uterine perforation



Discussion

GTD are classified histologically as hydatidiform mole, invasive mole, choriocarcinoma and placental site trophoblastic tumour (2). GTD can be malignant and benign, also disseminate by local invasion or distant metastasis.

Choriocarcinoma is a rare tumour of GTD, primarily a disease of women younger than 35 year-old and showed local and distant dissemination (1). Malignant GTD mostly metastasize to the lung by hematogenous pathway but local myometrialvascular invasion and uncommonly with the result of invasion spontaneous uterine perforation was reported in the literature (3-5).

The incidence of choriocarcinoma is showed geographical variation, ranging between 1/20000-40000 after pregnancy and it is decreased to 1/160000 after term pregnancy (6). Diagnosis and treatment of molar pregnancy achieved with surgical evacuation of uterus by dilatation and curettage in more than 80% of cases. Because of high chemosensitivity of the tumor, total cure rate reached above 90% even in the presence of persistent or metastatic lesions (2). If the patient has completed her childbearing and tumour confined to the uterus, hysterectomy is recommended (6).

Nonmetastatic and low-risk metastatic GTD can be treated with single agent chemotherapy. Methotrexate is the first option in the majority of the cases however actinomycin-D may be used in the patient with abnormal liver function test. Methotrexate, actinomycin-D and cyclophosphamide (MAC regimen) and etoposide, methotrexate,

actinomycin, cyclophosphamide and vincristine (EMA-CO regimen) as multiagent chemotherapy can be used for high-risk metastatic GTD (7). In this case age and fertility desire of patient was considered in the treatment plan so firstly suction curettage was done followed by methotrexate with folicacid rescue treatment. However there was no any regression in the β hCG values so multiagent chemotherapy (etoposide-cisplatin) was started. During multiagent treatment total abdominal hysterectomy was performed due to uterine perforation.

There have been few published reports describing localized uterine resection followed by uterine reconstruction (1,8). In this case, large perforated area together with tumoral invasion involving the serosa was observed therefore hysterectomy was done. Pradhan et al. reported choriocarcinoma with spontaneous perforation managed by conservatively. They mentioned the patient had been successfully treated with immediate chemotherapy, EMA-CO regimen avoiding laparotomy (9). In this patient hypovolemic shock was developed so urgent laparotomy and hysterectomy were performed. Xie et al reported a patient with uterine perforation, even β hCG become negative for 3 months after chemotherapy (10). The acute onset of the disease by uterine rupture as the first symptom and the negative urine hCG test were also presented in one case report (11).

Choriocarcinoma is one of the most severe form of GTD and characterized by local invasion and distant metastasis. Rapid growth and myometrial invasion may be followed by uterine perforation in this neoplasia.



References

1. Behtash N, Ansari S, Sarvi F. Succesful pregnancy after localized resection of perforated uterus in choriocarcinoma and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:445-8
2. Case AM, Wilson S, Colgan TJ, Greenblatt EM. Fertility sparing surgery, with subsequent pregnancy, in persistent gestational trophoblastic neoplasia. *Hum Reprod* 2001;16:360-4
3. Xiang Y, Yang X, Zhang L, Song H. Evaluation of emergency surgery in gestational trophoblastic tumours. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 1997;19:369-72
4. Mackenzie F, Mathers A, Kennedy J. Invasive hydatidiform mole presenting as an acute primary haemoperitoneum. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:953-4.
5. Kumar S, Vimala N, Mittal S. Invasive mole presenting as acute haemoperitoneum. *JK Science*. 2004;6:1-3.
6. McDonald TW, Ruffolo EH. Modern management of gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol Surv*. 1983;38:67-83
7. Lurain JR, Singh DK, Schink J. Primary treatment of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia with EMA-CO chemotherapy. *J Reprod Med Oct* 2006;51:767-72
8. Lin HW, Shieh CS, Chen LM, Yang YT, Han CP. Spontaneous uterine perforation mimicking ectopic pregnancy as the initial presentation of plasental site trophoblastic tumor. *Zhonghua Yi XueZaZhi (Taipei)*. 2001;64:545-50
9. Pradhan P. Hemoperitoneum from suspected uterine perforation: Nonsurgical management of a case of choriocarcinoma. A case report. *N. J. Obstet. Gynaecol*. 2007;2:71-3
10. Xie C, Zheng L, Li ZY, Zhao X. Spontaneous uterine perforation of choriocarcinoma with negative beta-human chorionic gonadotropin after chemotherapy. *Med PrincPract*. 2011;20:570-3
11. Liberis V, Bouchlariotou S, Ammari A, et al. Acute abdomen as initial presentation of gestational choriocarcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:859-62



Glikojenden Zengin Berrak Hücreli Meme Karsinomu: Olgu Sunumu

Glycogen Rich Clear Cell Breast Carcinoma: A Case Report

Havva Yeşil Çınkır¹, Gülay Bilir Dilek², Ayşe Demirci¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Kübra Aydın¹, Umut Demirci¹, Berna Öksüzöglü¹, Necati Alkış¹

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Received:26.06.2014 Accepted:13.08.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.75437

ÖZET

Memenin glikojenden zengin berrak hücreli karsinomu meme kanserinin nadir tipidir. Tümöral doku intrasitoplazmik glikojenden zengin şeffaf hücrelerden oluşmaktadır. Biz burada glikojenden zengin berrak hücreli karsinom tanısı ile izlenen 44 yaşında kadın hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Berrak hücreli, Glikojen zengin; Meme kanseri

ABSTRACT

Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast is a rare type of breast carcinoma. Tumoral tissue consists of intra cytoplasmic glycogen-rich clear cells. We presented a 44-year old woman diagnosed with glycogen-rich clear cell carcinoma.

Keywords: Breastcancer; Clear cell; Glycogen-rich

Giriş

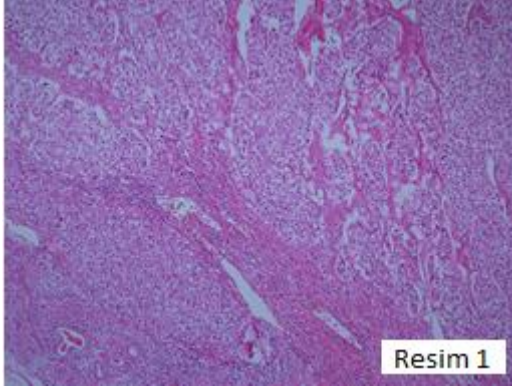
Glikojenden zengin berrak hücreli karsinom (GZBHK) memenin nadir görülen bir tümörüdür. Tüm meme kanserlerinin %1.4-3'ünü oluşturur (1). Tümöral doku, intrasitoplazmik glikojenden zengin şeffaf hücrelerden oluşmaktadır. Nadir görülen bir tümör olması nedeni ile burada sunulmuştur.

Olgu Sunumu

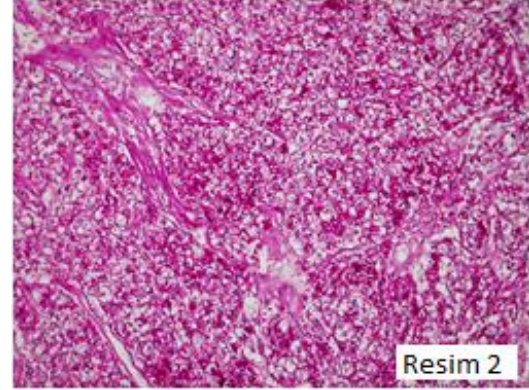
Kırk dört yaşında premenapozal kadın hastanın, bir yıldır olan sol memede ağrı şikayeti nedeni ile Ekim 2012'de başka bir merkezde yapılan meme ultrasonografisinde sol memede 19 x 21 mm lezyon saptanmış. Lezyondan yapılan 1 cm trucut biyopsi patolojisi hiperkromatik, atipik hücreler olarak raporlanması üzerine merkezimize başvurdu. Meme biyopsi preparatları tekrar değerlendirildi, malignite şüphesi olarak raporlandı. Hastaya sol simplemastektomi ve sentinel lenf nodu örneklemesi (SLNÖ) operasyonu uygulandı. Patoloji sonucu GZBHK, grad 3, tümör çapı 5x3x3.2 cm olarak raporlandı. Mikroskopik değerlendirmesinde fibrotikstromaya sahip, nekroz odakları içeren

iri vezikülernükleuslu, belirgin nükleollü, geniş berrak ve poligonalsitoplazmalı atipik hücrelere sahip tümöral doku saptandı (Resim 1). Yapılan immünohistokimyasal (İHK) çalışmada tümör hücre sitoplazmalarında Periyodik asit schiff (PAS) ile boyanan, diastaz ile kaybolan, bol miktarda glikojen lehine boyanma mevcuttu (Resim 2). İHK çalışmasında tümör hücrelerinde HMWCK ile fokal sitoplazmik boyanma izlenirken, p63 ile boyanma izlenmedi. Östrojen reseptörü (ÖR) ve progesteron reseptörü (PR) negatif, cerb-B2 skor: 0, ki-67 proliferatif aktivite indeksi %40, cerrahi sınırlar negatifti. SLNÖ değerlendirilmesinde üç adet reaktif lenf nodu mevcuttu. Hasta evre 2B (pT3N0M0) tripl negatif meme kanseri olarak değerlendirildi. Adjuvan tedavi olarak 6 kür siklofosfamid 600 mg/m² – doksorubisin 60 mg/m² - 5-florourasil 600 mg/m² (CAF), 21 günde bir uygulandı. Toplam tümör boyutu 5 cm üstü olması nedeni ile adjuvan radyoterapi (RT) (kobalt 60 foton ile sol göğüs duvarına 25 fraksiyonda toplam 50 Gy) uygulandı. Hasta yaklaşık 13 aydır hastalıksız olarak izlenmektedir.





Resim 1: Kesitte solid gruplar oluşturmuş, vezikülnükleuslu, geniş berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümöral doku izlenmekte. Sol alt köşede normal meme lobülü görülüyor (x100, H-E).



Resim 2: PAS histokimyasında yoğun intrasitoplazmik glikojen lehine granüler boyanma izlendi (x200, PAS). Bu boyanma diastaz ile tamamen ortadan kaybolmuştur.

Tartışma

GZBHK ilk olarak Hull ve ark. tarafından 1981 yılında tanımlanmıştır (2). Literatürde bildirilen vakaların ortanca yaş aralığı 35 ile 80 yaş arasında değişmektedir. Tümör çapı 2-5 cm arasında, fakat 10 cm boyutunda bildirilen olgularda mevcuttur (3). Bizim olgumuzda tümör boyutu 6 cm (biyopsi boyutu: 1 cm, rezidü tümör boyutu: 5 cm) idi.

Tümör morfolojisi sık görülen diğer meme tümörlerinden farklıdır. Tümör, şeffaf sitoplazması olan poligonal hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücrelerin yapısında yüksek oranda suda eriyen glikojen bulunmaktadır. GZBHK morfolojisi akciğer, endometrium, serviks, böbrek ve tükrük bezi karsinomları ile benzerlik göstermektedir (4). Ayırıcı tanıda bu tümörlerin metastazı akılda tutulmalıdır. İHK incelemesinde sitoplazmik PAS pozitifliği ve diastaz reaksiyonu mevcuttur (4).

Tümörün klinik seyri ve prognozu ile ilgili veriler net değildir. Literatürde prognozunun diğer klasik invaziv meme kanserleri ile benzer olduğu veya daha kötü gidişatlı olduğu ile ilgili bildirilen yayınlar mevcuttur. Fisher ve ark.'nın 45 vakalık serisinde prognoz daha kötü olduğu bildirilmiş iken, diğer iki çalışmada berrak hücreli morfolojisi olan tümörlerde prognoz

klasik meme karsinomları ile benzer olduğu belirtilmiştir (5-7).

Aksiller nodal değerlendirilme önemli prognostik faktördür. Bildirilen vakaların çoğuna mastektomi ve aksiller diseksiyon uygulanmıştır. Hastaların yarısından fazlasında aksiller lenf nodu metastazı mevcuttu ve bu vakalar kötü prognozlu olarak bildirilmiştir (8). Bizim olgumuzda büyük tümör boyutuna, ki-67 proliferatif aktivite indeksi yüksek olmasına rağmen lenf nodu metastazı saptanmamıştır. Klasik invaziv meme kanserlerinde ÖR ve PR pozitifliği olumlu prognostik faktör, cerb-B2 aşırı ekspresyonu kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Literatürde bildirilen GZBHK vakalarının büyük kısmında ÖR pozitif, PR negatif veya düşük oranda pozitif olarak bildirilmiştir (9,10). Tümör boyutu büyük, ki-67 proliferatif aktivite indeksi ve grad yüksek olması nedeni ile tripl negatif tümör gibi kötü prognozlu olabileceği düşünüldü. Hastamıza üçlü negatif histolojide evre 2B (pT3N0M0) tümörü nedeni ile adjuvan tedavide 6 kür CAF kemoterapisi ve RT uygulandı.

Sonuç olarak; GZBHK nadir bir tümördür, prognozu ile ilgili net veriler olmamakla beraber tedavi ve takibi klasik meme karsinomları ile benzer şekilde uygulanmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Tavassoli FA. Pathology of the breast. Infiltrating carcinoma: special types. 2. Stanford Connecticut: Appleton&Lange; 1990;481-570.
2. Hull MT, Priest JB, Broadie TA, Ransburg RC, McCarthy LJ: Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: a lightandelectron microscopic study. Cancer 1981;48:2003-9.
3. Aksoy F, Gündeş E, Küçükkartallar T, Vatansever C. Glycogen-rich carcinoma of breast: a casereport. J BreastHealth 2013;9:166-8
4. Kuroda H, Sakamoto G, Ohnisi K, Itoyama S. Clinicalandpathologicalfeatures of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. BreastCancer 2005;12:189-95
5. Fisher ER, Tavares J, Bulatao IS, Sass R, Fisher B. Glycogen-rich clear cell breast cancer: with comment s concerning other clearcell variants. Hum Pathol 1985;16:1085-90.
6. Haye MM, Sedman JD, Asthon MA. Glycogen –rich clearcell carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 21 cases. Am J SurgPathol 1995;19:904-117.
7. Ma X, Han Y, Fan Y, Cao X, Wang X. Clinicopathologic characteristics and prognosis of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. Breast J. 2014;20:166-73
8. Markopoulos C, Mantas D, Philipidis T et al. Glycogen-rich clearcell carcinoma of the breast. World J Surg Oncol. 2008;6:44.
9. Akbulut M, Zekioglu O, Kapkac M, Erhan Y, Ozdemir N. Fine needle aspiration cytology of glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast: review of 37 cases with histologic correlation. Acta Cytol. 2008;52:65-71.
10. Takekawa Y, Kubo A, Morita T et al. Histopathological and immunohistochemical findings in a case of glycogen-rich clearcell carcinoma of the breast. RinshoByori. 2006;54:27-30.



Pankreas Nöroendokrin Karsinomu ve Depresyon Arasındaki İlişki: Depresif Belirtiler Metastazı Haber Verebilir mi?

The Relationship Between Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma and Depression: May Depressive Symptoms Predict Metastasis?

Emrah Eraslan¹, Pınar Eraslan², Mehmet Öztürk², ÖmürBernaÇakmak Öksüzoğlu¹

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Ankara, Türkiye

Received:14.07.2014 Accepted:31.07.2014 DOI: 10.5505/aot.2014.68077

ÖZET

Birçok çalışmada, kanser hastalarında depresyon sıklığının belirgin olarak yüksek olduğu belirtilmiştir. Kanser ve major depresyon ilişkisi en belirgin şekliyle pankreas kanserinde karşımıza çıkar ve bu güçlü ilişki uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak bu ilişki ve ilişkinin altında yatan patofizyolojik mekanizma hakkında yetersiz bilgi birikimi söz konusudur. Farklı kansertürlerinde de artmış major depresyon sıklığı mevcuttur. Bu yazıda tanı öncesinde depresif bulguları ortaya çıkan ve hastalık progresyonu döneminde bu bulguları belirgin şekilde artan pankreatik nöroendokrin karsinom tanılı bir vakasunulmuştur. Depresif bulgularla; malignite tanısı ve prognoz arasındaki olası ilişkinin tartışılması ve 'depresif semptomlar metastazı öngörebilir mi?' sorusunu gündeme getirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Nöroendokrin Karsinomu; Depresyon; Metastaz.

ABSTRACT

Various studies reported remarkable higher rates of depression in cancer patients. For years, strong relationship between pancreatic cancer and major depression has been reported. Higher incidence of major depression exists in various subtypes of cancer, too. However, there is an inadequate data about this relationship and its underlying pathophysiological mechanism. In this paper, we have reported a pancreatic neuroendocrine pancreatic carcinoma case who had depressive symptoms before the diagnosis and became more prominent with the progression of the disease. We aimed to discuss the relationship between depressive symptoms, early cancer diagnosis and prognosis of the disease while investigating the predictive value of depressive symptoms in the early prediction of the metastases.

Key words: Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma; Depression; Metastasis.

Giriş

Pankreas kanseri ve major depresyon arasındaki sıkı ilişki 70 yılı aşkın süredir araştırma konusu olmuştur. Fransa ve arkadaşlarının 1967'de yaptıkları çalışmada, pankreas kanseri tanılı hastaların %76'sında, kolon kanseri tanılı hastaların ise %20'sinde eşlik eden depresyon olduğu gösterilmiştir. Operasyon öncesi dönemde yapılmış olan bu araştırmada, çalışmaya alınan hastaların %50'sinden fazlasında, somatik yakınmaların ortaya çıkmasından yaklaşık 43 hafta öncesinde psikiyatrik belirtilerin olduğu saptanmıştır. Böylelikle, depresyonun, pankreas kanserinin erken tanısında yol gösterici bir etmen olabileceği gündeme

gelmiştir (1). Depresif belirtilerin hastalığın ortaya çıkışını ön görmesine benzer şekilde ilerlemesini de öngörüyor olup olmadığı bir merak konusudur. Bu olgu sunumu ile pankreas nöroendokrin karsinom tanısı almış bir hastanın, tanı öncesi ve tedavi sürecinde ortaya çıkan depresif belirtilerinin, hastalık seyri ile ilişkisinin tartışılması amaçlanmıştır.

Olgu

Elli yedi yaşında, erkek, evli, çocuk sahibi olan ve uzun yıllardır hipertansiyon nedeniyle amlodipin 10 mg/gün kullanan hastaya 2012 Ekim ayında karaciğer biyopsisiyle pankreatik nöroendokrin karsinom tanısı koyulmuştur. Tanı sırasında çekilen toraks-abdomen

Address for Correspondence: Uzm. Dr. Hakan Uzun, Kentkoop Mah. Başkent Bulvarı Atlantis City Evleri No: 213 A8 Daire: 73 Ankara - Türkiye.

e-mail: shakanuzuns@gmail.com

Available at www.actaoncologicturcica.com



bilgisayarlı tomografisinde (BT) karaciğerde en büyüğü 44 mm olan çok sayıda metastatik lezyon ve pancreas kuyruk bölgesinde uzun aksı 39 mm olan kitle izlenmiştir. Hastaya altı kür sisplatin-etoposid davisi uygulanmış ve çok iyi parsiyel yanıt elde edilmiştir. Nisan 2013 tarihli abdomen BT'de karaciğerde en büyüğü 8 mm olan 3 adet lezyon dışında patoloji gözlenmemiştir. Temmuz 2013'te bilinç kaybı şikayetiyle acil servise getirilen hastanın nörolojik muayenesinde hastanın bilincinin açık olduğu ve patolojik bir bulgu saptanmadığı bildirilmiştir.

Olası organik sebeplerin dışlanması amacıyla çekilen beyin BT'sinde sol oksipital alanda radyolüsen bir alan olduğu, bu bulgunun önceki beyin BT de bulunduğu ve organik bir patoloji düşünülmüdüğü belirtilmiştir. Bu dönemde yapılan abdomen BT'de karaciğerde en büyüğü 2 cm olan çok sayıda metastatik lezyon izlenmiş ve hastalık progresyonuyla uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Takipte hastanın ağlama atakları yaşadığı gözlemlendi ve içe kapanma, konuşmama, bilicin açık olmasına rağmen bilinç kapalıymış gibi izlenim verme, yemek yemeyi reddetme gibi belirtilerle psikiyatri kliniğine danışıldı. Hastayla yapılan psikiyatrik görüşme ve laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde, hastanın deliryumda olmadığı, bilincinin açık olduğu fakat gözler kapalı yattığı, çok zorlandığında bazı sorulara kafası ile işaret ederek cevap verdiği, gözler kapalı ağladığı izlendi. Hastanın ailesinden alınan bilgiye göre, tanıdan önceki dönemde depresif belirtilerin olduğu, bu belirtilerin de aile tarafından zaten o dönemde mevcut olan aile içi psikososyal sorunlara bağlandığı anlaşıldı. Psikiyatrik olarak depresyon tanısı düşünülerek hastaya essitalopram 5 mg/gün başlanarak 10 mg/gün artırılması ve destekleyici görüşme yapılması planlandı. Mevcut tedaviye hızla cevap veren, ruhsal durumu toparlayan, gözlerini açan ve iletişim kurmaya başlayan hastanın taburculuğu yapıldı. Taburculuğundan yaklaşık on beş gün sonra genel durumunun bozulması nedeniyle bilinç kapalı olarak acil servise getirilen hastanın çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), beyin metastazı ile uyumlu olduğu düşünülen yaygın miliyer tarzda lezyonlar gözlemlendi.

Tartışma

Depresyon, kanserin psikososyal bir fenomeni olarak uzun yıllar araştırma konusu olmuştur. Pankreas kanseri gibi ölümcül prognozla seyreden kanserlerde depresyon sıklığının belirgin düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (2). Bir meta-analizde, depresyon ile mortalite artışı arasında korelasyon olduğu, bununla birlikte araştırma örneklemelerinin küçük olması ve birçok karıştırıcı etmenin bulunmasının bu sonuçların yorumunu kısıtladığı belirtilmiştir (3,4). Pankreas kanseri tanısı ile takip edilen hastaların yaklaşık %50'sinde kanserin ilerlemesine paralel olarak depresif belirtilerin ortaya çıktığını gösteren çalışmalar yayımlanmıştır (5,6).

Bu komorbiditenin, hastaların tanımı bilip bilmemeleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (7). Pankreas kanseri ve depresyonun ortak patofizyolojik kökene sahip olduğu öne sürülerek yapılan araştırmalarda, bu düşüncüyü destekleyen bulgular elde edilmiştir. Yükselmiş plazma IL-6 düzeylerinin, pancreas kanseri tanısı almış hastalarda major depresyon ile ilişkili olduğu, IL-6'nın tumor hücrelerini uyararak santral sinir sisteminde serotonin artışına neden olduğu belirtilmiştir (8,9). Bu bilginin ışığında, artmış serotonin seviyesinin olduğu pankreas kanseri tanısı almış hastalarda, depresyon tedavisinde seçici serotonin geri alım önleyicilerinin (SSRI) en etkili farmakolojik tedavi olabileceği öne sürülmüştür (10).

Bizim olgumuzda depresif bulguların ilk ortaya çıkışı pankreatik nöroendokrin karsinom tanısını almasından hemen önceki döneme rastlamaktadır ve depresif bulgular hastalığın progresyon gösterdiği dönemde çok daha belirgin olarak tekrar ortaya çıkmıştır. Ayrıca, depresif belirtilerin, SSRI ile ilaç tedavisine ve psikiyatrik görüşmeye hızla yanıt verdiği izlenmiştir. Hastanın daha evvelden psikiyatrik bir tanı almamış olması ve psikiyatrik bulgularını açıklayabilecek bir tedavi ajanı almıyor olması, depresif semptomların hastalık sürecine bağlı olabileceğini akla getirmektedir. İlk tanısı sırasında ve progresyon döneminde yapılan beyin BT'lerde metastazı düşündüren bulgu izlenmesi de depresif alevlenmeden onbeş gün gibi kısa bir süre sonra yapılan beyin MRG'de yaygın metastatik oluşumların görülmesi; depresif bulguların beyin metastazlarına bağlı olabileceğini de düşündürülebilir. Bunun ayrımının kesin olarak yapılabilmesi olası görünmemektedir. Depresif semptomların



tamamen beyin metastazlarına bağlı olduğunu kabul etsek bile; bu bulgunun metastazın saptanmasından ve nörolojik bulguların ortaya çıkmasından önceki döneme rastlaması metastazı haber vermesi yönünden anlamlı olabilir.

Sonuç olarak, malignitelerde en belirgin olarak pankreas kanseri- depresyon ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. Depresyonun aynı zamanda hastalığın progresyonunu, metastazı ve sonuçta kötü prognozu öngörebileceği pankreatik nöroendokrin karsinom tanılı bir olgu örneği ile tartışılmak istenmiştir. Ancak, pankreatik

nöroendokrin karsinomanın nadir görülen bir malignite olması nedeniyle depresyonla prognozunun ilişkisi konusunda literatür desteğine ulaşamamıştır. Bununla birlikte, olgumuzdaki depresif belirtilerin beyin metastazı ile ilişkili olduğu da düşünülebilir. 'Maligniteler de prognozla depresyon ilişkisi var mıdır?' sorusunun yanıtına ulaşabilmek üzere bu tür karıştırıcı değişkenleri de gözönünde bulunduran ve farklı malignite tanılarını da içeren gözlemsel bir çalışma başlatılmıştır.

Kaynaklar:

1. Fris I, Litin EM, Bartholomew LG: Mental symptoms as an aid in the early diagnosis of carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology* 1968;55:191-8.
2. Clark KL, Loscalzo M, Trask PC, Zabora J, Philip EJ: Psychological distress in patients with pancreatic cancer- an understudied group. *Psychooncology* 2010;19:1313-20.
3. Petticrew M, Bell R, Hunter D: Influence of psychological coping on survival and recurrence in people with cancer: systematic review. *BMJ* 2002;325:1066-76.
4. Pinquart M, Duberstein PR: Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med* 2010;40:1797-810.
5. Makrilia N, Indeck B, Syrigos K, Saif MW: Depression and pancreatic cancer: a poorly understood link. *JOP* 2009;10:69-76.
6. Carney CP, Jones L, Woolson RF, Noyes R Jr, Doebbeling BN: Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med* 2003;65:884-8.
7. Jia L, Jiang SM, Shang YY, et al.: Investigation of the incidence of pancreatic cancer-related depression and its relationship with the quality of life of patients. *Digestion* 2010;82:4-9.
8. Joffe RT, Rubinow DR, Denicoff KD, Maher M, Sindelar WF: Depression and carcinoma of the pancreas. *Gen Hosp Psychiatry* 1986;8:241-5.
9. Musselman DL, Miller AH, Porter MR et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. *Am J Psychiatry* 2001;158:1252-7.
10. Carney CP, Jones L, Woolson RF, Noyes R Jr, Doebbeling BN: Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med* 2003;65:884-8.



Klinik Olarak Çok Önemli Nadir Benign Renal Tümör: Renal Onkositom Olgu Sunumu**Clinically Very Important Rare Benign Renal Tumor: Presentation of a Renal Oncocytoma Case****Esref Oguz Güven, İsmail Selvi, Fatih Hızlı, Halil Başar**

Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Received: 17.07.2014 Accepted: 20.07.2014• DOI: 10.5505/aot.2014.58066

ÖZET

Böbrek onkositomu ilk olarak 1942 de tarif edilmiştir. Proksimal tüplerin epitelinden köken aldığı düşünülen ve hipertrofiye mitokondriler tarafından oluşturulan ince granüler eozinofilik sitoplazmaları olan büyük epitelial hücreler olan onkositlerden oluşan tümörlerdir. Çoğunlukla benign ve 5-10 cm çapında kitlelerdir. Nekroz içermezler ancak santral fibrozis vardır. 7. dekatta en sık görülürler. Yaklaşık olarak %70 i insidental olarak saptanırken, %30 u flank ağrısı, palpabl renal kitle ve gross yada makroskopik hematuri ile semptom verirler. Renal onkositomanın klinik seyri benignidir. Klinik olarak renal hücreli kanserden ayırt edilemeyen ancak kesin patolojide onkositom olduğu saptanan bir vakayı sunduk.

Altmış beş yaşında erkek hasta 3 aydan uzun süren künt sağ yan ağrısı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Renal ultrasonografide sağ renal kitle saptandı. Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde sağ böbrek yerleşimli 10x8x6 cm lik solid kitle saptayarak Ultrasonografiyi doğruladı. Sağ radikal nefrektomi yapıldı. Kesin patoloji raporu onkositom olarak geldi. Hasta sorunsuz olarak taburcu edildi. Onkositmayı renal malign kitlelerden ayıracak güvenilir bir metod günümüzde yoktur. BT de kitle santralinde satelit skar görülmesi veya renal arteriografide at arabası tekeri görüntüsü renal onkositomadan şüphelendirebilmekle birlikte aynı bulgular renal hücreli kanserlerde de görülebilmektedirler. Sonuç olarak insidental saptanan bir renal kitlenin tanı ve tedavisi sırasında onkositom olasılığı daima akılda tutulmalı ve hastalar bu olasılık hakkında bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Renal kitle; Onkositom; Renal malignite.**ABSTRACT**

Oncocytoma of the kidney was first described in 1942. The tumours are probably of proximal tubular epithelial origin and composed of oncocytes which are large epithelial cells with finely granular eosinophilic cytoplasm resulting from hypertrophied mitochondria. Most were being and 5–10 cm in diameter. They lack necrosis but may have central fibrosis. Peak incidence is in the seventh decade. Approximately 70% of oncocytomas are discovered as incidental findings, while 30% of patients may present flank pain, palpable renal mass, and gross or microscopic haematuria. Renal oncocytoma follows a benign clinical course. We report a right renal mass which was undistinguishable from renal cancer clinically but diagnosed as oncocytoma at the definitive pathological diagnosis.

65 yrs old man investigated for dull right flank pain lasting for more than 3 months. Renal ultrasonography revealed a right renal mass and CT examination confirms ultrasound by reporting a 10x8x6 cm solid mass located at the right kidney. Right radical nephrectomy was performed. Definitive pathology reported oncocytoma. Patient was discharged uneventfully. There is no reliable preoperative diagnostic procedure distinguishing oncocytoma from renal carcinoma. The presence of a central stellate scar on CT or spoke wheel vascular pattern on renal arteriography may be suggestive of renal oncocytoma but these findings are also seen in some cases of renal carcinoma. We conclude that in the evaluation of an incidental renal mass the possibility of an oncocytoma should always be kept in mind and patients should be informed properly.

Key words: Renal mass; Oncocytoma; Renal malignancy.**Giriş**

Renal onkositomlar tüm solid renal kitlelerin %5'sini oluşturmaktadır (1). Böbrek hücreli kanserden (BHK) daha küçük ve asemptomatik olma eğiliminde olsalar da

sıklıkla preoperatif olarak ayırt edilemeyebilir. Büyük onkositomlar oldukça nadirdir. Biz de bu amaçla, klinik ve radyografik olarak BHK'den ayırtedilemeyen fakat postoperatif patolojik incelemede onkositom olarak tanımlanan sağ renal kitleli olguyu sunduk.

Address for Correspondence: Doç. Dr. Esref Oguz Güven, Alacaatlı mah. Gazililer sit. No: 60/Çayyolu 06810 Ankara - Türkiye

e-mail: oguz73tr@yahoo.comAvailable at www.actaoncologiaturcica.com

Olgu Sunumu

Altmış beş yaşında erkek hasta bel ve sağ yan ağrısı nedeniyle başvurdu. Hastanın alt üriner sistem yakınması mevcut değildi. Fizik muayenede; sağ üst kadranda ele gelen abdominal kitle mevcuttu. Hastanın özgeçmişinde ve aile öyküsünde herhangi bir özellik yoktu. Böbrek ve karaciğer fonksiyonlarını içeren rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikleri normaldi. İdrar analizi ve akciğer grafisi de özellik yoktu. Hastanın batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ böbreğin alt polünden kaynaklanan, sınırları iyi tanımlanmış, solid ve kistik komponent içeren heterojen görünümde 10×8×6 cm boyutunda büyük bir kitle saptandı. Renal malignite olasılığından dolayı, sağ flank subkostal insizyonel sağ radikal nefrektomi yapıldı. Postoperatif takipte komplikasyon olmadı ve hasta postop 5. günde taburcu edildi. Histopatolojik değerlendirilmede onkositom olarak raporlandı. Spesmen içerisinde herhangi bir BHK adacığı, nekroz veya lenfovasküler bir invazyon saptanmadı.

Tartışma

Onkositomlar proksimal tübül kökenli nadir tümörlerdir (1,2). 2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından renal onkositomlar benign renal neoplaziler içerisinde sınıflandırılmıştır (4). Olguların %95'inde soliter kitle mevcuttur. Tümör boyutu 0.6 cm ile 27 cm arasında değişmektedir. Bugüne kadar saptanan en büyük onkositom 27×20×15 cm boyutunda ve 4652 gr ağırlığında rapor edilmiştir. Bilateral renal onkositomlarda ailevi predispozisyon gözlenmiştir. Onkositomlar BHK'ya göre daha ileri yaş hastalığı olup pik insidans yaşamın 7. dekadındadır. Erkekler kadınlara göre 2 kat daha fazla etkilenebilir (3-7). Hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Çoğu olgu başka nedenlerle yapılan klinik kontroller esnasında insidental olarak veya otopsiler sırasında saptanmaktadır (8). Az sayıda bir hasta grubunda ise hematüri, yan ağrısı, ele gelen kitle semptomları mevcuttur (9). Renal onkositomlar iyi kapsüllü olmalarından dolayı nadiren renal pelvise invaze olurlar bu nedenle hematüri pek gözlenmez. Yaygın görüntüleme bulguları santral satellit yapıda skar ve tekerlek jantı paterni şeklindeki arteriyel yapı olsa da çoğu kez preoperatif ayırıcı tanıda güvenilir değildir. Çoğu renal onkositom, klinik ve

radyografik kriterlerle BHK'den ayırt edilemez (5).

Onkositomların özellikle kromofobik karsinomun eozinofilik varyantı ile histolojik benzerlikleri vardır. Kalın, iyi sınırlı fibröz bir kapsüllü maun-kahverengi renkte tümörlerdir. Tümör içerisinde hemoraji veya nekroz sıklıkla gözlenmediğinden çoğunda homojen bir görünüm mevcuttur. Ancak histolojik olarak tümör merkezinde kalsifikasyon, nekroz, geniş bir adet santral kist ya da çok sayıda kist içeren onkositomlar da mevcuttur (10,11). Sitoplazmik asit mukopolisakkaritlerinin oluşumunu gösteren kolloidal demir boyaması kromofob tip BHK'de kuvvetli pozitif iken, onkositomda negatif veya zayıf pozitifdir (3). Onkositomlarda gözlemlenen sitogenetik değişiklikler; 1. kromozom ve Y kromozom kaybı, kromozom 14q üzerinde heterozigosite kaybı ve 11q13'de translokasyon varlığı olup BHK alttipleri ile ayrımı sağlar (6). Sitogenetik ve fluorasan insitu hibridizasyon (FISH) kullanılarak yapılan ek çalışmalar, onkositom ile kromofob tip BHK ayrımında büyük yarar sağlamaktadır. Onkositomlar benign tümör olarak bilinseler de yakın takip ve tedavileri gereklidir, çünkü hastaların %10-32'sinde hızlı büyüme veya BHK birlikteliği raporlanmıştır (12). Dechet ve ark. onkositumlu hastaların %4'ünde metakron tümör saptamışlar ancak ortalama 9.5 yıllık takiplerde olumsuz klinik izlenmemiştir (13). Başka bir çalışmada iki onkositom vakasının karaciğer ve kemik metastazına nedeni ile kaybedildiği bildirilmiştir (10).

Onkositomlar BHK'ya benzer şekilde cerrahi olarak radikal veya parsiyel nefrektomi ile tedavi edilirler veya klinik koşullara bağlı alternatif olarak termal ablasyon denenebilir. Tümör boyutu ve lokalizasyonu, büyüme hızı, multifokalite veya şüpheli BHK birlikteliği sebebiyle parsiyel nefrektomi seçeneği çoğu merkezde sınırlı olarak seçilmektedir (3).

Bu olgu sunumunda preoperatif değerlendirmede renal onkositom ile BHK ayırıcı tanısını yapmadaki zorlukları vurgulamayı amaçladık. Klinik ve radyografik olarak spesifik ayırım kriterleri bulunmadığından, onkositomları diğer renal kitlelerden ayırdetmek zordur. Kesin tanı sadece histopatolojik incelemeye dayanmaktadır.



Yaklaşım	RO	kBHK(eosin)	pBHK(eosin)	bBHK(eosin)
Histopatoloji				
Elektron mikroskopi:				
-Mitokondri	bol	periferal/anormal	yüksek sayıda	yüksek sayıda
-Mikrovezikül	yok/seyrek	çok sayıda	birkaç	birkaç
Hale's kolloidal demir boyama	negatif	kuvvetli pozitif	negatif	negatif
İmmünohistokimya	distal nefron epitelyum işaretleyicileri	distal nefron epitelyum işaretleyicileri	farklı	farklı
Gen ekspresyon profili	Yüksek mRNA sinyallerinin varlığı	Yüksek mRNA sinyallerinin varlığı	farklı	farklı
DNA bazlı analizler†	-1; t(11;?), değişiklik yok	-1, -2, -6, -10, -13, -17, -21	+7, +17	-3p

Tablo: Renal onkositoma ile BHK'nin eozinofilik varyantlarının ayırt edici predominant özelliklerinin kıyaslanması ¹⁹

† : (-):kromozom kaybı ; (+): kromozom eklenmesi; t: translokasyon

RO: renal onkositoma; kBHK: kromofob BHK ; pBHK: papiller BHK; bBHK: berrak tip BHK

Kaynaklar

1. Yusenko MV. Molecular pathology of renal oncocytoma: a review. Int J Urol. 2010;17:602-12
2. Alanen KA, Ekfors TO, Lipasti JA. Renal oncocytoma: the incidence of 18 surgical and 12 autopsy cases. Histopathology 1984;8:731-7.
3. Trpkov K, Yilmaz A, Uzer D, et al. Renal oncocytoma revisited: a clinicopathological study of 109 cases with emphasis on problematic diagnostic features. Histopathology 2010;57:893-906.
4. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon: IARC Press; 2004.
5. Shin LK, Badler RL, Bruno FM, Gupta M, Katz DS. Radiology-Pathology Conference: Bilateral renal oncocytoma. Clin Imaging 2004;23:344-8.
6. Alamara C, Karapanagiotou EM, Tourkantonis I, et al. Renal oncocytoma: a case report and short review of the literature. Eur J Intern Med 2008;19:e67-9.
7. Demos TC, Malone AJ Jr. Computed tomography of a giant renal oncocytoma. J Comput Assist Tomogr. 1988;12:899-900.
8. Amin MB, Crotty TB, Tickoo SK, Farrow GM. Renal oncocytoma: a reappraisal of morphologic features with clinicopathologic findings in 80 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1997;21:1-12.
9. Perez-Ordóñez B, Hamed G, Campbell S, et al. Renal oncocytoma: a clinicopathologic study of 70 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1997;21:871-83.
10. Prasad SR, Narra VR, Shah R, et al. Segmental disorders of the nephron: histological and imaging perspective. Br. J. Radiol. 2007;80:593-602
11. Behari R, Green JA, Maharaj R, Khan R. Renal oncocytoma: a report of 3 cases. S. Afr. Med. J. 1985;67:182-3.
12. Chao DH, Zisman A, Pantuck AJ, Freedland SJ, Said JW, Belldegrun AS. Changing concepts in the management of renal oncocytoma. Urology 2002;59:635-42.

Address for Correspondence: Doç. Dr. Esref Oğuz Güven, Alacaatlı mah. Gazililer sit. No: 60/Çayyolu 06810 Ankara - Türkiye

e-mail: oguz73tr@yahoo.com

Available at www.actaoncologicaturcica.com





13. Dechet CB, Bostwick DG, Blute ML, Bryant SC, Zincke H. Renal oncocytoma: multifocality, bilateralism, metachronous tumor development and co-existent renal cell carcinoma. J. Urol. 1999;162;40-2.



Malign Melanomda Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi: Güncel Yaklaşımlar

Sentinel Lymph Node Biopsy in Malignant Melanoma: Current Approaches

Hakan Uzun¹, Ozan Bitik²

¹Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Received: 13.08.2014 Accepted: 03.10.2014 • DOI: 10.5505/aot.2014.07379

ÖZET

Sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB), malign melanomlu hastaların lenf nodlarının durumunu belirlemek için kullanılan bir evreleme prosedürüdür. Elektif lenf nodu diseksiyonuna göre çok daha az komplikasyon riski bulunmaktadır. SLNB, Breslow kalınlığı <0.75 mm. olan hastalara önerilmemektedir. Teknesyum sülfür kolloid ve vital mavi boyanın birlikte kullanılması ile yapılan lenfatik haritalama sonucu sentinel lenf nodu %99 oranında tespit edilebilir. SLNB, klinik olarak lenf nodu metastazı olmayan malign melanomlu hastalarda en önemli prognostik faktördür. SLNB'de mikrometastaz tespit edilmesi, tamamlayıcı lenf nodu diseksiyonu endikasyonudur. Bu derlemede SLNB hakkında hem güncel literatür bilgisi hem de süregelen tartışmalar ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: malign melanom, sentinel lenf nodu, lenfosintigrafi.

ABSTRACT

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) is a staging procedure used to determine the nodal status of patients with melanoma. It has a significantly lower complication rate compared with elective lymph node dissection. SLNB is not recommended for very thin lesions (Breslow thickness ≤ 0.75 mm). The combined lymphatic mapping technique of technetium sulfur colloid with vital blue dye would result in identification of the sentinel node in 99% of patients when performed correctly. SLNB is the single most important prognostic factor in melanoma patients without clinical evidence of nodal metastasis. Currently, micrometastatic disease found on SLNB is an indication for completion lymph node dissection. In this review, both current literature and ongoing debates considering SLNB are discussed.

Key words: malignant melanoma, sentinel lymph node, lymphoscintigraphy.

Giriş

Malign melanom (MM) insidansı dünya genelinde artmaktadır. Tüm deri kanserlerinin %3'ünü oluşturmaya rağmen deri kanserleri ölümlerinin %65'i MM nedeniyle gerçekleşmektedir (1,2).

MM epidermisin bazal tabakasında yer alan bir dendritik hücre olan melanositlerden gelişir (Resim 1) (1). Melanositler sadece deride değil, ayrıca gözde, gastrointestinal sistem ve solunum sistemi mukozasında ve lenf nodu kapsüllerinde de bulunur. MM radial ve vertikal olarak büyüyebilir. Radial büyüme, daha çok epidermis içinde periferik doğru büyüme olarak tanımlanır. Birçok MM, uzun süre boyunca radial büyüme fazında kalır. Vertikal büyüme ise, ağırlıklı tümör yükü epidermisten dermise kaydıgında gerçekleşir.

Hastalığın prognozu birçok faktöre bağlı olmakla birlikte tanı zamanındaki hastalık evresi büyük ölçüde prognozu belirlemektedir (3). Sağkalımı etkileyen en önemli faktör ise reyonel lenf nodlarının durumudur (4). Reyonel lenf nodu metastazı, MM mortalitesini artırır. Önem sırasına göre diğer prognostik faktörler; Breslow kalınlığı, ülserasyon, mitoz hızı, yaş, primer tümörün lokalizasyonu ve cinsiyettir (5-7). Alexander Breslow, 1970 yılında, MM invazyon derinliğini, mm cinsinden ölçmeye başlamıştır (8). Bu yöntem Breslow kalınlığı olarak bilinir ve kalınlık arttıkça prognoz kötüleşir. Breslow kalınlığına göre MM'ler genel olarak, ince (<1 mm.), orta (1-4 mm) ve kalın (>4 mm.) olarak sınıflanabilirler (3).



MM evrelemesi AJCC'nin (*American Joint Committee on Cancer*) tümör, nod (lenf nodu), metastaz (TNM) sınıflamasına göre yapılır. 2010 yılında güncellenen bu evreleme sisteminde lenf nodundaki tek hücre metastazı hastalığı N1 evresine taşımaktadır (9). Lenf nodlarındaki normal subkapsüler nevüs hücreleri metastaz lehine yorumlanmamalıdır (Tablo 1) (1,9).



Resim 1: Elliüç yaşındaki hastada sağ yanakta yüzeysel yayılan malign melanoma

Elektif Lenf Nodu Diseksiyonu (ELND) ve Sentinel Lenf Nodu (SLN) Konseptinin Gelişmesi

Herbert Snow, 1892 yılında, MM'nin rejyonel lenf nodlarına metastaz yapma eğilimini rapor etmiştir (10). Bölgesel lenf nodlarında tümör yükü arttıkça vücudun diğer kısımlarına metastaz yapma riskinin arttığını belirtmiş ve bu nedenle küratif amaçlı MM tedavisi için sağkalımı artırdığına inandığı ELND'de önermiştir. Snow'un bu makalesi ELND ile ilgili neredeyse yüz yıl sürecektir tartışmayı da beraberinde getirmiştir. Ancak günümüze kadar yapılan randomize kontrollü çalışmalar ELND'nin sağkalım üzerine bir kazancı olduğunu gösterememişlerdir (3,11,12).

Breslow kalınlığı 1 mm ve 4 mm arasında olan MM'li hastaların hastaneye ilk başvuruda, yaklaşık %20'sinde lenf nodlarında metastaz tespit edilmiştir (13). Kalan %80'lik hasta grubunda ise ilk başvuruda lenf nodu metastazı yoktur ve bu hastalar ELND'den fayda görmezler. LND'nin yara iyileşmesi problemleri, lenfödem ve kronik ağrı gibi komplikasyonları göz önüne alındığında,

sağkalımı uzattığı görülmeyen ELND'nin tüm hastalara uygulanmasının gerekliliği ortadan kalkmaktadır (3). ELND'nin rutin olarak uygulandığı dönemde, gövdedeki MM'ler, servikal, aksiller ve inguinal lenf nodlarına drene olabileceği için, hangi lenfatik bölgeye ELND uygulanacağı konusunda karar verme zorlukları ile karşılaşmıştır. 1977 yılında içinde Morton'un da yer aldığı bir grup cerrah gövdedeki MM'lerin hangi lenfatik ağa drene olduğunu bulmak için kütanöz lenfosintigrafinin kullanıldığı yeni bir yöntem geliştirmiştir (14). Lenfosintigrafi, MM etrafına ve dermis içine radyoaktif bir elementin enjekte edilmesini içerir. Radyoaktif partiküller daha sonra lenfatik ağlar vasıtasıyla ilgili lenfatik bölgeye taşınır.

SLN konsepti, primer tümör bölgesinden lenfatik içeriği alan ilk lenf nodu teorisinden yola çıkılarak geliştirilmiştir. Sonuç olarak, SLN, metastatik tümör hücrelerinin dren olduğu ilk noddur. SLN konseptindeki gelişmelere rağmen bu yöntem, Morton'un 1990 yılında Society of Surgical Oncology'nin yıllık toplantısındaki sunumuna kadar klinikte kullanılamamıştır (15). Morton, vital mavi boya kullanarak, %85 başarı oranı ile SLN'yi tespit etmeyi başarmış ve mikroskopik metastazın varlığını ya da yokluğunu gösterebilmiştir (15). 1994 yılında elle kontrol edilebilen gama probunun geliştirilmesi ile teknesyum 99m sülfür kolloidi kullanarak intraoperatif lenfatik haritalama mümkün hale gelmiştir. Vital mavi boya ve radyoaktif elementin kullanılması ile SLN biyopsisindeki başarı oranı %97'ye yükselmiştir (16).

Morton'un ilk tarifinden günümüze kadar yayınlanan binlerce makalede, SLNB'nin birçok malignitede kullanılabileceği geçerlilik kazanmış ve sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB), MM ile meme kanseri tedavisinde rejyonel lenf nodlarının evrelemesinde standart bir metod haline gelmiştir. Gershenwald ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan MM'li hastalarda SLNB'nin en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (17).



Tablo -1: Malign Melanoma için TNM Evrelemesi

T Kategorisi	Kalınlık (Thickness)	Ülserasyon&Mitoz
T0	0	Yok
Tis	Melanoma in situ	Değerlendirilmiyor
T1	< 1 mm.	a: ülserasyon yok ve mitoz<1/mm ² b: ülserasyon var veya mitoz ≥1/mm ²
T2	1,01 mm. – 2 mm.	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T3	2,01 mm. – 4 mm.	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
T4	> 4 mm	a: ülserasyon yok b: ülserasyon var
N Kategorisi	Metastatik Lenf Nodu Sayısı	Lenf Nodu Metastazı
N0	Metastaz yok	Yok
N1	1	a: mikrometastaz * b: makrometastaz †
N2	2 -3	a: mikrometastaz* b: makrometastaz† c: metastatik lenf nodu olmadan in transit metastaz veya satellit nod
N3	>4 pozitif lenf nodu veya metastatik lenf nodu ile beraber in transit metastaz veya satellit nod	
M Kategorisi	Bölge	Serum LDH
M0	Metastaz yok	Yok
M1a	Uzak deri derialtı veya lenf nodu tutulumu	Normal
M1b	Akciğer metastazı	Normal
M1c	Herhangi bir visceral metastaz	Normal
	Herhangi bir metastaz	Yüksek

LDH: Laktat Dehidrogenaz

* Mikrometastaz tanısı, SLNB ve yapılırsa tamamlayıcı LND sonrası konulur.

† Makrometastazlar, klinik olarak tespit edilen ve terapötik LND ile doğrulanan lenf nodu metastazlarıdır. Lenf nodu metastazı, gözle görülebilir ekstrakapsüler uzanım gösterdiğinde de makrometastaz tanısı konulur.

SLNB Endikasyonları

SLNB, MM'li hastaların lenf nodu durumunu belirlemek için kullanılan bir evreleme prosedürüdür. Daha önceden bahsedildiği üzere 1-4 mm (orta) Breslow kalınlığı olan MM'lerin %20'sinde mikroskopik lenf nodu metastazı bulunmaktadır (13). ELND'ye göre morbiditesinin daha az olması ve lenf nodu durumu hakkında sağladığı faydalı veriler ışığında orta kalınlıkta MM'li hastalara SLNB uygulanması konusunda genel bir uzlaş bulunmaktadır (3). İnce kalınlıkta (Breslow kalınlığı <1 mm) MM'li hastalarda lenf nodu metastaz riski %5'ten düşüktür (18). Kalınlığı <0,75 mm'den küçük hastalardaki metastaz

riski %1-4; kalınlığı 0,75 mm ile 1 mm arasında olan hastalardaki metastaz riski ise %6-8 olarak bildirilmiştir (19-20). Ancak ince kalınlıklı MM altgrubu, tüm MM'li hastaların %65'ini oluşturmaktadır (18). Eğer SLNB bu gruptaki hastalara hiç uygulanmazsa önemli bir sayıda hastanın lenf nodu metastazı gözden kaçırılabilir. Kalınlığı 0,75 mm ile 1 mm arasında olan hastalarda rutin SLNB uygulanması tartışmalıdır. Bu nedenle patolojik inceleme sonucu ülserasyonun tespit edildiği veya mitotik indeksi >1/mm² olan hastalara da SLNB önerilir. AJCC MM Evreleme Sistemi'ne göre ülserasyon ve mitotik indeks evre T1a'dan evre T1b'ye geçiş



sağlamaktadır. Sonuç olarak evre T1b olan hastalara SLNB önerilmektedir (21).

Kalın MM'li (Breslow kalınlığı >4 mm) hastaların sistemik metastaz riski arttığı için SLNB'den fayda görmeyeceklerine dair bir yaklaşım gelişmiş olsa da yapılan çalışmalar, kalın MM'si olup SLNB'si negatif olan hastaların pozitif olanlara göre prognozunun daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu nedenle kalın MM'li hastalara da SLNB önerilebilir (22).

SLNB Teknik Detayları

İlk olarak tüm hastalara ameliyat öncesi Nükleer Tıp bölümü tarafından lenfosintigrafi yapılmalıdır. Tipik olarak bu işlem geniş eksizyon ve SLNB'nin yapılacağı günde, ameliyattan 1 – 2 saat önce yapılır (1,3). 0.5 - 2.0 mCi teknesyum-99m sülfür kolloidin, lezyonun veya önceki biyopsi skarının içine değil de hemen çevredeki sağlam deriye dermis içine yapılması önemlidir (1). Radyoaktif maddenin dermis yerine subkütan dokuya verilmesi, SLNB'nin başarı şansını düşürür. Daha sonra gama kamera ile görüntüler elde edilir (Resim 2). Lenfosintigrafi ile klasik anatomik drenaj yolları yerine öngörülemeyen bölgelerde SLN saptanması sıktır. Bu durum özellikle gövde ve baş-boyun için geçerlidir. 'Interval', 'intercalated' veya 'in transit' olarak adlandırılan bu lenf nodları, deri altında hatta kas içinde dahi görülebilir. Üst ve alt ekstremitenin distalindeki lezyonlar için epitrokleal ve popliteal bölgelerin de mutlaka değerlendirilmesi gerekir (23,24).

Ameliyathanede, izosülfan mavisi veya metilen mavisi gibi bir vital mavi boya radyoaktif maddenin enjeksiyonuna benzer şekilde lezyonun etrafına yapılır. Zamanlama önemlidir, zira boya SLN'de uzun süre kalmayacaktır. En fazla 5 ml. boya kullanılmalıdır. Vital mavi boyanın teknesyum- 99m sülfür kolloid ile kombine edilerek lenfatik haritalama yapılması, hastaların %99'unda SLN'nin tespit edilmesini sağlar (25). Cerrahi olarak ise cilt ve ciltaltı dokular geçildikten sonra hem maviye boyanmış lenfatik kanallar izlenerek hem de elle kontrol edilen gama prob kullanılarak SLN tespit edilir, çevre dokulardan serbestleştirilerek çıkarılır. O lenfatik ağdaki

en radyoaktif lenf nodu (radyoaktivitesi diğer lenf nodlarından en az %10 fazla), maviye boyanan lenf nodu veya klinik olarak ele gelen lenf nodu SLN olarak tanımlanır (1,3,26). Tüm SLN'ler histopatolojik ve S-100 ve HMB-45 gibi boyalarla immünohistokimyasal değerlendirme için patoloji birimine gönderilmelidir. Mikrometastazları tespit etmek zor olacağı için 'frozen section' incelemiden kaçınılmalıdır (3). Bununla birlikte klinik uygulamada patolojide intraoperatif imprinting sitoloji (IIS) tekniği ile operasyon sırasında metastazların tespiti yapılabilmektedir. Bu yöntemde lenf nodları kesitlere ayrılmakta ve kesit yüzeyleri cama değiştirilerek hücrelerin düşmesi ve bu hücrelerin sitolojik olarak incelenmesi sayesinde metastazların tespiti mümkündür. Bu yöntemin klasik 'frozen section' incelemiden en büyük farkı doku kaybına ve dolayısı ile mikrometastazların kaybının önüne geçilebilmesidir. IIS tekniği 'frozen section' a göre daha hızlı ve daha ucuz bir yöntem olmakla birlikte makrometastazların tespitinde mikrometastazlara göre daha başarılıdır (27,28).

Çok merkezli Selektif Lenfadenektomi Çalışması (Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial - MSLT)

Donald Morton, 1994 yılında, ilk MSLT'ye (MSLT-1) başlamış ve sonuçlarını 2006 yılında yayınlamıştır. Bu çalışmada, geniş lokal eksizyon (GLE) veya GLE ve SLNB yapılan, 1,2-3,5 mm Breslow kalınlığı olan 1347 MM hastası dahil edilmiştir. Çalışmanın amacı, SLNB'nin (ve SLNB'de metastatik hastalık tespit edilen olgularda tamamlayıcı LND'nin), klinik izleme kıyasla hastalıksız geçirilen süreyi veya sağkalımı artırıp artırmadığını saptamak olarak belirtilmiştir. Beş yıllık sağkalım her iki grupta da aynı bulunmuştur. Ancak 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde SLNB yapılan grupta daha yüksek bulunmuştur (%78.3 vs. %73.1). Benzer şekilde, SLNB'de mikrometastaz tespit edilip daha sonra tamamlayıcı LND yapılan hastalardaki 5 yıllık sağkalım oranı, SLNB yapılmayıp klinik olarak takip edilen ve daha sonra palpe edilebilir lenf nodları geliştirip gecikmiş LND yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (%72.3 vs. %52.4) (13).



MSLT-1'in sonuçları 2006 yılında yayınlanmış ve buna göre SLNB, orta kalınlıktaki MM hastalarının prognozunu belirlemede güvenilir ve etkili bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır (3,13). Bu çalışmadan ortaya çıkan başka bir tartışma konusu da SLNB sonrası mikrometastaz tespit edilen olgularda yapılan tamamlayıcı LND'nin sağkalımı artırıp artırmadığı yönündedir. Tamamlayıcı LND'nin SLNB'de mikrometastaz tespit edilen tüm olgulara yapılıp yapılmaması ise halen MSLT-2 ve *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 1208* çalışmasında araştırılmaktadır (1). Bu çalışmalar sonuçlanana kadar ise SLNB'de mikrometastaz tespit edilen olgulara tamamlayıcı LND yapılması önerilmektedir (1,3).

Gebelikte SLNB

MM büyüme hızının gebelikteki hormonal değişiklikler nedeniyle artmış olduğu düşünüldüğü için gebelikte gelişen MM'lerin prognozunun daha kötü olduğuna inanılırdı. Ancak bu görüş zamanla geçerliliğini yitirmeye başlamıştır. Zira yapılan çalışmalar, benzer yaştaki gebe olmayan MM hastalarının

prognozunun, gebe hastalardan farklı olmadığını göstermiştir. Endike olduğu zaman SLNB yapılmalıdır. Fetusun radyasyon maruziyetini azaltmak için lenfosintigrafiden kaçınmak bir düşünce tarzı olsa da meme kanserli hastalardan elde edilen veriler, lenfosintigrafinin fetus için çok az risk içerdiğini ortaya koymuştur (29). Bununla birlikte SLN lokalizasyonu için vital mavi boya kullanımından kaçınılmalıdır. Limfazürin içeren izosülfan mavisinin, nadir de olsa (1:10.000), anne ve fetusun hayatını tehlikeye atan anafilaktik reaksiyona neden olabileceği bildirilmiştir. Alternatif metilen mavisi ise teratojenik olup gebelikte kullanımı kontraendikedir (3).

Sonuç

Morton'un ilk tarifinden günümüze kadar yayınlanan binlerce makalede, SLNB'nin birçok malignitede kullanılabileceği geçerlilik kazanmış ve SLNB, MM ile meme kanseri tedavisinde rejiyonel lenf nodlarının evrelemesinde standart bir metod haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar, klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan MM hastalarında SLNB'nin en önemli prognostik faktör olduğu göstermiştir (17).

Kaynaklar

1. Dzwierzynski WW. Managing malignant melanoma. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:446e-60e.
2. Eggermont AM, Spatz A, Robert C. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2014;383:816-27.
3. Dunki-Jacobs EM, Callender GG, McMasters KM. Current management of melanoma. *Curr Probl Surg* 2013;50:351-82.
4. Scolyer RA, Murali R, McCarthy SW, Thompson JF. Pathologic examination of sentinel lymph nodes from melanoma patients. *Semin Diagn Pathol* 2008;25:100-11.
5. Scolyer RA, Thompson JF, Stretch JR, Sharma R, McCarthy SW. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol* 2004;86:200-11.
6. Eigentler TK, Buettner PG, Leiter U, Garbe C. Impact of ulceration in stages I to III cutaneous melanoma as staged by the American Joint Committee on Cancer Staging System: an analysis of the German Central Malignant Melanoma Registry. *J Clin Oncol* 2004;22:4376-83.
7. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-34.
8. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-8.
9. Gershenwald JE, Soong SJ, Balch CM. 2010 TNM staging system for cutaneous melanoma...and beyond. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1475-7.
10. Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Dr. Herbert Lumley Snow, MD, MRCS (1847-1930): the original champion of elective lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:875-8.
11. Wargo JA, Tanabe K. Surgical management of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23:565-81, x.
12. Landry CS, McMasters KM, Scoggins CR. The evolution of the management of regional lymph nodes in melanoma. *J Surg Oncol* 2007;96:316-21.
13. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006;355:1307-17.
14. Robinson DS, Sample WF, Fee HJ, Holmes C, Morton DL. Regional lymphatic drainage in primary malignant melanoma of the trunk determined by colloidal gold scanning. *Surg Forum* 1977;28:147-8.
15. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-9.



16. Glass LF, Messina JL, Cruse W, et al. The use of intraoperative radiolymphoscintigraphy for sentinel node biopsy in patients with malignant melanoma. *Dermatol Surg* 1996;22:715-20.
17. Gershenwald JE, Thompson W, Mansfield PF, et al. Multi-institutional melanoma lymphatic mapping experience: the prognostic value of sentinel lymph node status in 612 stage I or II melanoma patients. *J Clin Oncol* 1999;17:976-83.
18. Murali R, Haydu LE, Long GV, et al. Clinical and pathologic factors associated with distant metastasis and survival in patients with thin primary cutaneous melanoma. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1782-9.
19. Faries MB, Wanek LA, Elashoff D, Wright BE, Morton DL. Predictors of occult nodal metastasis in patients with thin melanoma. *Arch Surg* 2010;145:137-42.
20. Kesmodel SB, Karakousis GC, Botbyl JD, et al. Mitotic rate as a predictor of sentinel lymph node positivity in patients with thin melanomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:449-58.
21. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009;27:6199-206.
22. Gajdos C, Griffith KA, Wong SL, et al. Is there a benefit to sentinel lymph node biopsy in patients with T4 melanoma? *Cancer* 2009;115:5752-60.
23. Sugarbaker EV, McBride CM. Melanoma of the trunk: the results of surgical excision and anatomic guidelines for predicting nodal metastasis. *Surgery* 1976;80:22-30.
24. McMasters KM, Chao C, Wong SL, et al. Interval sentinel lymph nodes in melanoma. *Arch Surg* 2002;137:543-7; discussion 7-9.
25. Gershenwald JE, Tseng CH, Thompson W, et al. Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery* 1998;124:203-10.
26. Jansen L, Nieweg OE, Kapteijn AE, et al. Reliability of lymphoscintigraphy in indicating the number of sentinel nodes in melanoma patients. *Ann Surg Oncol* 2000;7:624-30.
27. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1143-7.
28. Soo V1, Shen P, Pichardo R, Azzazy H, Stewart JH, Geisinger KR, Levine EA. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Ann Surg Oncol*. 2007 May;14(5): 1612-7. Epub 2007 Feb 9
29. Spanheimer PM, Graham MM, Sugg SL, Scott-Conner CE, Weigel RJ. Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Ann Surg Oncol* 2009;16:1143-7.

