

Predictive Factors Of Liver Metastasis After Curative Treatment For Colorectal Cancer

Kolorektal Kanserli Hastalarda Küratif Tedavi Sonrası Karaciğer Metastazını Predikte Eden Faktörler

Cemil Hocaade¹, Nuriye Yıldırım¹, Yakup Bozkaya¹, Gökhan Uçar¹, Nurullah Zengin¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:13/11/2015 Dergiye Kabul Tarihi:23/12/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.25993

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanserler dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biridir. Karaciğer metastazı tanıdan kısa bir süre sonra gelişebilir. Daha önce tedavi almış kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazektomi yapılması 5 yıllık sağkalımı %20-40 oranında arttırabilir. Bu çalışmada erken evre kolorektal karsinomlu hastaların karaciğer nüksünü erken dönemde predikte edebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2009 Ocak- 2014 Ağustos aylarında takibe alınarak tedavi planı yapılan non-metastatik 517 hasta dahil olmak üzere değerlendirildi. Birinci grupta karaciğer dışı nüksü olan hastalarla beraber nüks olmadan takibe devam edilen hastalar varken 2.grupta ise karaciğer metastazı gelişen hastalar mevcuttu. Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları receiver operating characteristic (ROC) curve analizi uygulanarak laktat dehidrogenaz (LDH), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve gama glutamil transferaz (GGT) için cut off değerleri belirlendi (sırasıyla, 400 U/L, 50 ng/ml ve 90 U/L).

Bulgular: Univariante analizde CEA değeri yüksek olan 20 hastanın 7'sinde (%35), düşük olan 206 hastanın 28'inde (%8,7) ke metastazı gelişmişti (p<0,001). LDH değerine göre karaciğer nüksüne bakıldığında ise yüksek olan 15 hastanın 5'inde (%33,3), düşük olan hasta grubunda 189 hastadan 17'sinde (%9) takipte karaciğer metastazı gelişti (p=0,003). GGT değerine göre ise yüksek olan 15 hastanın 5'inde (%33,3), düşük olan 244 hastanın 24'ünde (%9,8) karaciğer nüksü gelişmişti (p=0,005). Multiple lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde LDH anlamlılığını korumaktaydı (p=0,047, OR 7,8: 1,02-59,3).

Tartışma ve Sonuç: Karaciğer metastazı kolorektal kanser tanısı alan hastalarda surveyi etkileyen önemli bir faktördür. Bizim çalışmamızda LDH yükseliğinin karaciğer nüksünü predikte etmede kullanılabilecek uygun bir fakör olduğu görüldü fakat bu sonucun prospektif randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, karaciğer, nüks

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is one of the most commonly detected cancers worldwide. Liver metastasis might develop shortly after the diagnosis of colorectal cancer. Liver metastasectomy might improve the five year survival rate to 20-40% in patient with previously treated CRC. We aimed in this study to evaluate the predictive factors to liver metastases in patients with newly diagnosed non metastatic CRC.

Methods: Five hundred and seventeen non-metastatic colorectal patients followed at Medical Oncology Department of Ankara Numune Training and Research Hospital between January 2009 and August 2014 were evaluated retrospectively. Patients were divided in to the two subgroups. Group 1 consisted of non-metastatic and metastatic patients except liver metastases. Group 2 consisted of patients with liver metastases. Laboratory results at the time of diagnosis were evaluated with receiver operating characteristic (ROC) Curve analysis and cut-off values were determined for lactate dehydrogenase (LDH), carcinoembryonic antigen (CEA) and gama glutamil transferase (GGT) with (400 U/L, 50 ng/ml and 90 U/L, respectively).

Results: There were 7 cases (%35) with high CEA levels in Group 2 and 28 (%8,7) cases in Group 1. There was a significant difference between this subgroups in univariate analysis (p<0,001). According to LDH levels, there were 5 (%33,3) liver metastases in high LDH group and 17 (%9) liver metastases in low LDH group (p=0,003). There were 5 cases (%33,3) of liver metastases in patients with high GGT and 24 cases(%9,8) in patients with low GGT (p=0,005). LDH was remained only significant factor after multiple logistic regression analysis (OR 7,8: 1,02-59,3).

Discussion and Conclusion: Hepatic metastases from colorectal cancer were an important predictive factor of overall survival. In our study we showed that high LDH levels at the time of diagnosis might be useful predictive factor of liver metastases. We need prospective randomized studies to determine effect of high LDH levels in colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer, liver, recurrence



Giriş

Kolon kanseri dünya genelinde en sık görülen kanserlerden olup erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sıradadır (1,2). Karaciğer metastazı hastaların yaklaşık 1/3'ünde gelişmekte olup kolon kanserli hastalarda önemli bir ölüm sebebidir (3,4). Sınırlı karaciğer metastazı olan hastalarda metastazektomi yapılması sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %20 ile % 40 arasındadır (5). Fakat metastazektomi sonrası hastaların 2/3'ünde nüks gelişmektedir (6-8). Tanı anında bazı tümör özellikleri karaciğer metastazı varlığı ile korelasyon gösterir, bunlar sırasıyla lenf nodu metastazı, tümör t evresi, venöz invazyon, tümör grade ve inflamatuvar hücre reaksiyonlarıdır. Laminin, CD44, Matrix metalloproteinaz ve sialy-lewis x gibi bazı moleküler özelliklerde karaciğer metastazı ile birliktelik gösterir (9).

Bu çalışmada tanı anında uzak metastazı olmayan erken evre kolorektal karsinomlu hastaların karaciğer nüksünü predikte edebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2009 Ocak- 2014 Ağustos aylarında takibe alınarak tedavi planı yapılan non-metastatik 517 hasta dahil edildi. Hastaların hepsine 2 onkolojik cerrahi grubu tarafından küratif amaçlı cerrahi uygulanmıştı. Takipte hastalar 2 gruba ayrıldı 1.grupta karaciğer dışı nüksü olan hastalarla beraber nüks olmadan takibe devam edilen hastalar varken 2.grupta ise karaciğer metastazı gelişen hastalar mevcuttu. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri incelenerek karsinoembriyonik antijen (CEA) değeri 50 ng/ml altı ve üzeri, laktat dehidrogenaz (LDH) değeri 400 U/L altı ve üzeri ve gama glutamil transferaz (GGT) 90 U/L altı ve üzeri olarak gruplandırıldı. Hastalar hem univariate hem de multivariate analiz yapılarak karaciğer nüksü predikte eden faktörler araştırıldı.

Tüm istatistiksel analiz spss 18.0 kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri frekans yöntemi kullanılarak belirlendi. Cut off değerler receiver operating characteristic (ROC) analizi yapılarak belirlendi. Gruplar arasındaki istatistiksel

farklar ki-kare testi kullanılarak hesaplandı. Univariate analizde anlamlı çıkan sonuçlar multiple logistic regression analizi ile tekrar değerlendirildi.



Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 309'u erkek (%59,8), geri kalanı kadın hastaydı (%40,2). Hastaların medyan yaşları 58 (range 22-95) olup, tanı anında hastaların hiçbirinde metastaz bulgusu yoktu. Tanı evreleri sırasıyla evre 1 hasta sayısı 67 (%12,9), evre 2 hasta sayısı 248 (%47,9) ve evre 3 ise 202 hasta (%39,2) şeklindeydi. Lenf nodu pozitif hastaların 78'i N1 (%37,5) geri kalan hastalar N2 (%62,5) idi. Hastaların takibinde 175 hastada (%33,8) nüks gelişirken, 64 hastada karaciğer nüksü vardı (%12,4) (Tablo 1).

Tablo 1. Kolorektal kanserli hastaların demografik özellikleri

Yaş	Medyan	58	
Cinsiyet	Erkek	309	%59,8
	Kadın	208	%40,2
Evre	1	67	%12,9
	2	248	%47,9
	3	202	%39,2
Nüks	Karaciğer	64	%12,4
	Toplam	175	%33,8

Univariate analizde CEA değeri yüksek olan 20 hastanın 7'sinde karaciğer



nüksü gelişirken (%35), düşük olan 206 hastanın 28'inde (%8,7) karaciğer metastazı gelişmişti ($p<0,001$). LDH değerine göre karaciğer nüksüne bakıldığında ise yüksek olan 15 hastanın 5'inde (%33,3) karaciğer metastazı gelişmiş iken düşük olan hasta grubunda 189 hastadan 17'sinde (%9) takipte karaciğer metastazı gelişti ($p=0,003$). GGT değerine göre ise yüksek olan 15 hastanın 5'inde (%33,3) karaciğer nüksü varken düşük olan 244 hastanın 24'ünde (%9,8) karaciğer nüksü gelişmişti ($p=0,005$) (Tablo 2).

Tablo 2. CEA, LDH ve GGT'ye göre nüks oranları

Hastalar tümör invazyon derinliğine					
Karaciğer metastazı					
	pozitif	%	negatif	%	p
CEA $\geq$ 50	7	35,0	13	65,0	<0,001
CEA<50	28	8,7	178	91,3	
LDH $\geq$ 400	5	33,3	10	66,7	0,003
LDH<400	17	9,0	172	91	
GGT $\geq$ 90	5	33,3	10	66,7	0,005
GGT<90	24	9,8	220	90,2	

göre değerlendirildiğinde sırasıyla evre1-4 için karaciğer nüksü şu şekildeydi, 0 (%0), 3 (%5,2), 33 (%10,4) ve T4 tümörlerde 28 (%20,2) şeklindeydi ($p=0,004$). Lenf nodu durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde ise lenf nodu negatif hastaların 28'inde (%8,8), N1 hastaların 22'sinde (%16,5) ve N2 hastaların 14'ünde (%16,4) karaciğer nüksü mevcuttu ($p=0,031$). Lenfovasküler invazyonu (LVI) olan hastaların 20'sinde (%17,9) karaciğer metastazı gelişirken invazyon olmayanların 27'sinde (%9,9) karaciğer

metastazı vardı ($p=0,03$). Perinöral invazyon (PNI) değerlendirildiğinde bu oranlar %19,6'ya %9,8 şeklindeydi ($p=0,01$) (tablo 2). Multiple lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde LDH anlamlılığını korumaktaydı ($p=0,047$, OR 7,8: 1,02-59,3) (Tablo 3).

Tablo3. Tümör özelliklerine göre karaciğer metastazı

		Karaciğer metastazı		
		n	%	p
T evresi	1	0	0	0,004
	2	3	5,2	
	3	33	10,4	
	4	28	20,2	
N evresi	0	28	8,8	0,031
	1	22	16,5	
	2	14	16,4	
LVI	pozitif	20	17,9	0,03
	negatif	27	9,9	
PNI	pozitif	19	19,6	0,01
	negatif	28	9,8	

Hastalar karaciğer metastazı gelişim zamanlarına göre değerlendirildiğinde, GGT yüksek olan hastaların median nüks zamanı 7,6 ay iken GGT normal olan hastaların nüks zamanı 13,8 aydı ($p=0,21$). LDH değerine göre değerlendirildiğinde ise yüksek olan grupta 7,6 ay iken diğer grupta 16,7 ay idi ($p=0,68$).

Tartışma

Kolorektal kanser dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önemli sebeplerinden biridir. Karaciğer metastazı küratif tedavi sonrası prognozu etkileyen önemli bir faktördür.

Birçok çalışma karaciğer metastazlarının cerrahi olarak çıkarılmasının sağkalımı arttırdığını göstermiştir (10). Karaciğer metastazı olabildiğince erken evrede tanı alırsa cerrahi uygulanma şansı o derece artar. Tanı anında görüntüleme tetkiklerinde



olmayan karaciğer metastazlarını predikte edecek faktörler klinik seyir için ayrı bir önem arz eder.

Karaciğer metastazının tanı anında tümör invazyon derinliği, venöz invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı ile yakın ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen bu faktörlerin zayıf prediktif etkisi sebebi ile kullanımı kısıtlıdır (11-13). Bu sebeple tanı anında karaciğer metastazını predikte edecek farklı faktörler araştırılmıştır. Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada haptoglobulin ve osteopontinin tumor dokusunda immunhistokimyasal olarak değerlendirilmiş, haptoglobulin pozitifliği olan hasta grubunda takipte karaciğer nüks riski (odds ratio) 85.5 kat daha yüksekken ($p<0,001$) osteopontin pozitifliğinde risk 55,4 kat artmakta olduğu gösterilmiş ($p=0,001$) (14). Yine bir başka çalışmada prostaglandin I₂ sentaz (PTGIS) ekspresyonu heterokron karaciğer metastazı olan hastaların %87'sinde pozitifken, non-metastatik hasta grubunda ise %49 pozitiflik göstermekteydi. Multi regresyon analizi yapıldığında PTGIS pozitifliğinin heterokron karaciğer metastaz gelişim riskinin 3,5 kat artışı ile birlikte olduğu gösterilmiş ($p<0,001$) (15). P antijen ailesi üye 4 (PAGE4) pozitifliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise PAGE4 overekspresyonunun karaciğer metastazını predikte etmede 2,5 OR ile kullanılabilir bir prediktif marker olduğu düşünülmüştür ($p=0,04$) (16). Fang ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise tumor dokusunda matrix metalloproteinaz-7 (MMP7) over ekspresyonunun karaciğer metastazını predikte etmede etkili olabileceği gösterilmiştir (OR 6,7, $p=0,003$) (17). Bu çalışmaların tamamında olası biyolojik markerların tamamı tümör dokusunda bakılmış olup kullanımları kısıtlı kalmıştır, bu sebeple tanı anında karaciğer metastazını predikte edebilecek kolay ulaşılabilir ve daha ucuz belirteçler gerekmektedir. Çalışmamızda GGT yüksekliği olan hastaların takipte %33,3'ünde karaciğer metastazı geliştiğini gösterdik ($p=0,005$), ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da GGT yüksek olan hastalarda normal olan hastalara göre daha erken dönemde karaciğer metastazı geliştiğini gördük. Benzer şekilde LDH değeri yüksek olan hastalardan %33,3'ünde karaciğer metastazı gelişmişti bu oran normal olan grupta %9,0 idi ($p=0,003$). Tanı anında yüksek LDH değeri olan gruptaki

hastaların medyan karaciğer metastazı geliştirme zamanları 7,6 ay iken diğer grupta 16,7 ay idi ($p=0,68$), bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı olduğu düşünüldü. Multiple lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde LDH dışındaki tüm faktörlerin anlamlılığını yitirdiği görüldü. LDH yüksekliği olan hastalarda karaciğer metastazı gelişme riski LDH normal olan gruba göre 7,8 kat daha fazla idi ($p=0,047$).

Sonuç olarak karaciğer metastazı kolorektal kanser tanısı alıp küratif rezeksiyon yapılan hastalarda surveyi etkileyen önemli bir faktör olması sebebi ile nüks öncesi bu durumu predikte edecek faktörlerin bulunmasının önemi büyüktür. Bizim çalışmamızda LDH yüksekliğinin karaciğer nüksünü predikte etmede kullanılabilecek uygun bir faktör olduğu görüldü fakat bu sonucun başka çalışmalarla desteklenmesi ve standardize edilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:9-29.
2. Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. World J Gastroenterol. 2015;21(17):5158-5166.
3. Chang A, Schneider P, Sugarbaker P, Simpson C, Culnane M, Steinberg S. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastasis. Ann Surg 1987;206:685-93.
4. Sugihara K. Continuous hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for unresectable colorectal liver metastases: phase II study. Surely 1995; 117:624-8.
5. Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, Kim SS, Hong SH. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. Oncology 1998;55: 575-581
6. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al.. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997; 15: 938-946
7. Bozzetti F, Doci R, Bignami P, Morabito A, Gennari L. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rationale for a multimodal approach. Ann Surg 1987;205: 264-270
8. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hatsuse K, Fujimoto H, Hase K. Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases. Br J Surg 2004; 91: 327-333
9. Inomata M, Ochiai A, Sugihara K, Moriya Y, Yamaguchi N, Adachi Y, et al. Macroscopic Features at the Deepest Site of Tumor Penetration Predicting Liver Metastases of Colorectal Cancer. Jpn J Clin Oncol. 1998;28(2):23-128



10. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg*. 1996;131:322-9.
11. Di Martino E, Wild CP, Rotimi O, Darnton JS, Olliver RJ, Hardie LJ. IGFBP-3 and IGFBP-10 (CYR61) up-regulation during the development of Barrett's oesophagus and associated oesophageal adenocarcinoma: potential biomarkers of disease risk. *Biomarkers*. 2006;11:547-61.
12. Yamazoe Y, Maetani S, Onodera H, Nishikawa T, Tobe T. Histopathological prediction of liver metastasis after curative resection of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 1992;1:237-44.
13. Bird NC, Mangnall D, Majeed AW. Biology of colorectal liver metastases: a review. *J Surg Oncol*. 2006;94:68-80.
14. Sun L, Pan J, Peng L, Fang L, Zhao X, Sun L, et al. Combination of haptoglobin and osteopontin could predict colorectal cancer hepatic metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2411-9.
15. Lichao S, Liang P, Chunguang G, Fang L, Zhihua Y, Yuliang R. Overexpression of PTGIS could predict liver metastasis and is correlated with poor prognosis in colon cancer patients. *Pathol Oncol Res*. 2012;18(3):563-9.
16. Chen Z, Li M, Yuan Y, Wang Q, Yan L, Gu J. Cancer/testis antigens and clinical risk factors for liver metastasis of colorectal cancer: a predictive panel. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):31-8.
17. Fang YJ, Lu ZH, Wang GQ, Pan ZZ, Zhou ZW, Yun JP, et al. Elevated expressions of MMP7, TROP2, and survivin are associated with survival, disease recurrence, and liver metastasis of colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(8):875-84.



Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and prothrombin fragment 1+2 levels in patients with advanced colorectal cancer

İleri evre kolorektal kanser hastalarında trombinle aktive fibrinolizis inhibitörü (TAFI), doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) ve protrombin fragment 1+2.

Tarık Salman¹, Leyla Demir², Çağatay Arslan³, Mazit Koldaş⁴, Umut Varol¹, Utku Oflazoğlu¹, Yüksel Küçükzeybek¹, Ahmet Alacacioğlu¹, Uğur Yılmaz³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Biyokimya

³İzmir Üniversitesi Medikal Park Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

⁴Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Biyokimya

Dergiye Ulaşma Tarihi:11/11/2015 Dergiye Kabul Tarihi:20/11/2015 Doi:10.5505/aot.2016.22932

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tromboembolizm kanser hastalarında yaygın olarak görülmektedir. Kolorektal kanser gelişimi ve progresyonu sırasında koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki pek çok molekül aktive olmaktadır. Trombinle aktive fibrinolizis inhibitörü (TAFI), doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) ve protrombin fragment 1+2 koagülasyon ve fibrinoliziste yeni tanımlanan molekülüdür. Bu çalışmanın amacı ileri evre kolorektal kanser hastalarında klinikopatolojik özelliklerle TAFI, TFPI ve protrombin fragment 1+2 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Yöntem ve Gereçler: Seksen iki ileri evre kolorektal kanser hastası (32 metastatik, 50 lokal ileri hasta) çalışmaya alındı. Serum TAFI, TFPI, and prothrombin F1+2 düzeyleri enzim bağlı immünosorbent yöntemi (ELISA) ile saptandı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 28 (%34) kadın ve 54 erkek (%66) olgu çalışmaya alındı. Olguların ortalama yaşı 56 idi. Hastalarda plazma TAFI, TFPI ve protrombin F1+2 düzeyleri sırasıyla %70, %71 ve %96 oranında yüksek olarak saptandı. Protrombin F1+2 düzeyleri düşük performans skoru olan hastalarda yüksek bulundu. TFPI düzeyleri tümör grade 2 ve 3 olan hastalarda yüksek bulunurken TAFI düzeyleri rektal kanser hastalarında daha yüksek bulundu. Yaş, cins, beden kitle endeksi, metastatik ve lokal ileri hastalık, tümör çapı, vasküler invazyon, perinoral invazyon karsinoembriyonik antijen, hemoglobin ve trombosit sayısı ile TAFI, TFPI ve prothrombin F 1+2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tartışma ve Sonuç: Yüksek grade'li tümörlerde TFPI düzeylerinin yüksek bulunması tümör grade'i ile koagülasyon sistemi arasındaki ilişkinin bir belirtisi olarak düşünülmüştür. Düşük performanslı hastalarda protrombin fragment 1+2 düzey yüksekliği bu hastalarda daha aktif bir koagülasyon kaskadını göstermektedir. Rektal kanser hastalarındaki TAFI yüksekliği bu hastaların daha kötü giden seyri ile ilişkili olabilir

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, TAFI, TFPI, protrombin fragment 1+2

ABSTRACT

Introduction: Thromboembolism is common in cancer patients. During colorectal cancer development and progression, many molecules located in coagulation and fibrinolytic systems are activated. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and prothrombin fragment 1+2 (F1+2) are newly identified molecules involved in coagulation and fibrinolysis. The aim of this study was to investigate the relationship between clinicopathologic characteristics and TAFI, TFPI and F1+2 levels in patients with advanced colorectal.

Methods: Eighty-two patients (32 metastatic, 50 locally advanced disease) diagnosed with colorectal cancer in the medical oncology clinic. Serum TAFI, TFPI, and prothrombin F1+2 levels were evaluated via enzyme-linked immunosorbent assay. Clinicopathologic characteristics of the patients were investigated retrospectively from the medical records of the patients.



Results: There were 28 (34%) females and 54 males (66%) included in the study. The mean age of the participants was 56 years. The plasma TAFI, TFPI, and prothrombin F1+2 levels were high in 70, 71, and 96% of the patients, respectively. Prothrombin F1+2 levels were higher among patients with lower performance scores. TFPI levels were higher among patients with tumor grades of 2 and 3. TAFI levels were higher among rectal cancer cases. Age, gender, BMI, metastatic or locally advanced disease, size of tumor, vascular invasion, perineural invasion, carcinoembryonic antigen, hemoglobin and thrombocyte levels were not associated with TAFI, TFPI, and prothrombin F 1+2 levels

Discussion and Conclusion: Higher TFPI levels in case of tumors at higher stages can indicate that there is an association between tumor grade and coagulation cascade. The higher prothrombin F1+2 levels, an indicator of active coagulation cascade, among patients with low performance scores may indicate that the coagulation cascade of these patients is more active. Higher TAFI levels among rectal cancer patients may be related to the natural course of the disease.

Key words: Colon cancer, thrombosis, TAFI, TFPI, prothrombin fragment 1+2.

Introduction

Detection of the association between thrombosis and cancer dates back to mid-18th century. Armand Trousseau was first in 1862 to describe the clinical condition appearing as aching edema in the upper and lower extremities of cancer patients (1). The relationship between malignancy and thrombosis has been demonstrated in numerous studies. While its pathogenesis is still not thoroughly understood, hypercoagulopathy-prothrombotic state, impacted by many factors and specially cancer cells, endothelial cells, procoagulants, thrombocytes, hereditary factors, chemotherapy, radiation therapy and invasive procedures, is considered responsible for the development of thrombosis in patients with malignant disease process. This activation in hemostasis contributes to the tumor development via affecting intracellular signal transduction systems in malignant diseases (2-4). Anti-tumor effects of anticoagulants have been determined (5).

Colorectal cancer (CRC), as the 3rd most common cancer in both genders, is the 2nd leading cancer type in the United States of America (USA) in terms of cancer-related mortalities (6). The tendency to have thrombosis increases during CRC development and progression due to the activation of many molecules in coagulation and fibrinolytic systems (7).

TAFI is an important, newly defined molecule, which connects the coagulation and fibrinolysis ensuring the balance between the coagulation, fibrinolysis, and inflammation pathways in the hemostatic response (8,9). TAFI is a zymogen, which can be activated by thrombin, thrombin-thrombomodulin complex,

and plasmin. Activated TAFI slows down the fibrinolytic system by influencing the carboxyl-terminal lysine in fibrin leading to degradation. Pharmacologic inhibition of TAFI pathway is evaluated as a new strategy due to its ability to block thrombosis or its contribution to thrombolytic treatment (10). In contrast, TAFI also provides bleeding control in hemophilia via pathway stimulation (11).

TFPI is a serine protease inhibitor released primarily by microvascular endothelium and about 10% by thrombocytes. It is a molecule composed of 276 amino acids synthesized by the long arm of chromosome 2, weighing 32 kDa. A vast amount of TFPI is released from the endothelium when in contact with heparin (12,13). TFPI inhibits FXa by complete binding, but tissue factor (TF) / FVIIa / FXa / TFPI should all come together for DF/FVIIa inhibition. Hypothetically, increased thrombosis is expected in TFPI deficiency, however, TFPI deficiency has not been detected in patients with abetalipoproteinemia except for occurring due to deficiency of lipoproteins that are its carriers. Kataoka et al. have demonstrated increased TFPI gene expression in colon cancer cell line (14), breast cancer (15) and small cell lung cancer (16). Factor Xa-TFPI complex is higher among CRC cases, compared to hematologic malignancies and healthy population, and this complex is believed to be important in micro-thrombosis and cancer cell's spread across organs (17).

F1+2 is formed by leaving the amino-terminal ends, following FXa activation of prothrombin to form thrombin. Initially, it was shown to have high plasma levels in disseminated intravascular coagulation (DIC) and in cases using oral contraceptives (18,19). Among CRC patients, significantly high levels



of prothrombin F1+2 and TAT were detected (20). Higher levels of F1+2, TAT, and soluble fibrinogen were detected among metastatic cases compared to cases that were non-metastatic and had benign intestinal diseases (21).

Development of thrombosis is an important cause of morbidity and mortality among CRC patients. The aim of this study was to evaluate the association of TAFI, TFPI, and F1+2 molecules (shown in prior studies to be significant in cancer-related hypercoagulopathy and thrombogenesis) with the clinicopathological features, and prognosis of metastatic CRC patients (22).

Materials And Methods:

Eighty-two CRC patients (32 metastatic, 50 locally advance) were included in the study. Patients with history or suspicion of thromboembolism, those receiving anticoagulant therapy or coagulation disrupt drugs, with history of intravenous port catheter or similar interventions and those were diagnosed diabetes mellitus, chronic renal failure excluded from the study.

Verbal informed consent was obtained before the study and the procedures were in accordance with the guidelines of the Helsinki Declaration.

Samples were taken before chemotherapy. After 12-14 h fasting, the specimen were drawn using standart venipuncture technique and collected in a serum separator tube (Vacuette, Greiner Bio-One, Austria) allowed to clot for 30 minutes. The samples were centrifuged at 1,500 x g for 15 minutes and then serum samples were stored at -20°C until the study day. The procedures (Human TAFI ELISA kit-America Diagnostica Co Human TFPI Kit Duoset R&D System Co, protrombin fragment 1+2 ELISA kit USCN Life Science inc.) employ the sandwich enzyme immunoassay technique for serum TAFI, TFPI, and F1+2 measurements. This is a noncompetitive assay technique which analytes to be measured between two antibodies. Serum samples were added to microwells precoated with a murine monoclonal antibody specific for human TAFI, TFPI or F1+2. The antibody captures the antigen present in the solutions during in a incubation period. After a washing period, a goat anti-human TAFI, TFPI or F1+2

polyclonal antibody coupled to horseradish peroxidase is added to the microwells and binds to the captured TAFI, TFPI or F1+2 antigen. Following another wash step Tetramethylbenzidine is added to the microwells and the color varies blue. After addition of sulfuric acid the reaction is stopped and the color turns to yellow. (It stops the reaction by the addition of sulfuric acid and the color turns yellow.) The absorbances of the solution were measured at 450 nm and were directly proportional to the amount of TAFI, TFPI or F1+2 present in the sample.

The data obtained were analyzed using the NCSS 2007 and PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programs. Data evaluation involved use of descriptive statistics (mean, standard deviation) along with one-way analysis of variance test in comparison of three or more groups of parameters from quantitative data that had normal distribution; and t-test in comparison of two groups. Evaluation of the associations between the parameters was done using Pearson correlation analysis. The results were evaluated within a 95% confidence interval with significance level set at $p < 0.05$.

RESULTS:

Demographic and clinicopathological characteristics of the patients are summarized in Tables 1 and 2.

Table 1. Demographic characteristics of the patients

		Min – Max	Mean±SD
Age (years)		24 – 76	56, 47±13, 60
		N	%
Gender	Female	28	34, 1%
	Male	54	65, 9%
BMI (kg/m ²)		17, 20 – 38	25, 98±4, 55

BMI: Body Mass Index



Table 2. Clinicopathological characteristics of the patients

		Min –Max	Mean±SD
Tumor size		2.50 – 10 cm	4.92±1.68
Performance score	1 2	40 42	48.8 51.2
Localization	Colon Rectum	55 27	67.1 32.9
Grade	1 2 3	10 54 18	12.1 65.8 21.9
Vascular invasion	positive negative	62 20	75.6 24.4
Perineural invasion	positive negative	53 29	64.6 35.4

Table 3. Carcinoembryogenic antigen (CEA), hemoglobin, thrombocyte count, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and prothrombin fragment 1+2 (F 1+2) results

	CEA		Hemoglobin		Trombositi	
	r	p	r	p	r	p
TAFI	0,033	0,768	-0,020	0,681	-0,200	0,072
TFPI	0,115	0,303	0,180	0,105	-0,126	0,261
F1+2	-0,070	0,530	0,084	0,455	-0,017	0,882

r: Pearson correlation analysis

As factors of thrombosis, TAFI was found to be high in 69.5% of the cases (normal range: 40-150 ng/dl), TFPI was high in 71% of the cases (normal range: 50-100 ng/dl), and F1+2 was high in 96.3% of the cases (normal range: 60-230 pL/L).

No statistically significant difference in terms of TAFI, F1+2, and TFPI results in terms of

age, gender, BMI, tumor size, metastatic or locally advanced disease, vascular invasion, perineural invasion, carcinoembryonic antigen, hemoglobin and thrombocyte levels was detected. Patients grouped by histopathologic grade did not differ based on TAFI and F1+2. TFPI was higher in tumors of greater grade. However, the difference did not reach the level of statistical significance (Table 4).

Table 4. Evaluation of thrombosis factors by histologic grades

	Grade			*p
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD	
TAFI	177.60 ±72.96	204.01 ±73.43	189.61 ±48.94	0.822
TFPI	29.57 ±5.69	46.64±25.89	45.20 ±18.69	0.143
F1+2	528.34 ±273.04	431.54 ±147.70	460.04 ±176.15	0.520
*: One-way analysis of variance test				

Cases with rectal localization had significantly higher TAFI levels compared to cases with colon localization ($p=0.016$). There was no difference between the TFPI and F1+2 levels. Carcinoembryogenic antigen (CEA), hemoglobin levels and thrombocyte count were found to be not significantly associated with TAFI, TFPI, and F1+2 levels (Table 5)

Table 5. Evaluation of thrombosis factors by localization

	Localization		*p
	Colon	Rectum	
	Mean±SD	Mean±SD	
TAFI	185.45±65.73	224.66±72.28	0.016*
TFPI	46.64±28.05	43.84±15.60	0.632
F1+2	450.21±136.80	452.058±192.56	0.964
*: Student's t test			



The patients with performance scores of 1 and 2 were not different in terms of TAFI and TFPI. F1+2 was higher among the group with performance score of 2 (487.7 ± 174.2 vs. 410.2 ± 123.3 ; $p=0.02$) (table 6).

Table 6: Evaluation of thrombosis factors by performance status

	ECOG performance status		<i>p</i>
	1 mean $\pm$ SD	2 mean $\pm$ SD	
TAFI	206, 52 $\pm$ 70, 72	190, 96 $\pm$ 69, 35	0, 318
TFPI	48, 95 $\pm$ 27, 90	42, 78 $\pm$ 21, 04	0, 259
F1+2	410, 20 $\pm$ 123, 28	487, 67 $\pm$ 174, 19	0, 024*

*: *Student's t test*

DISCUSSION:

The TAFI, TFPI, and F 1+2 levels were found to be above normal range in the patient group in this study. Additionally, evaluation of groups by factors that may affect TAFI, TFPI, and F1+2 levels such as age, gender, BMI, metastatic or locally advanced disease, vascular and perineural invasion, carcinoembryonic antigen, hemoglobin and thrombocyte levels did not yield a significant difference across the subgroups.

TAFI, an important molecule in the balance between fibrinolysis and coagulation in hemostasis, was found to be high in 69% of the patients. Moreover, cases with rectal localization had significantly higher TAFI levels compared to cases with colon localization. TAFI and TFPI levels were not different across the patient groups formed based on the ECOG performance score. F1+2, on the other hand, was higher in the group with lower performance scores. There is increased activity in the coagulation system in case of advanced stage CRC patients and in other malign diseases. Increased levels of activator and inhibitor molecules of coagulation may be observed in this case. Above normal TAFI, TPFI, and F1+2 levels in the majority of the patients may be associated with this situation. Rectal cancer is evaluated separately from and treated with different modalities than colon cancer due to its genetic, biologic, and

behavioral differences. In our study, TAFI levels of rectal cancer patients were higher than those of colon cancer patients. There is no study in medical literature that shows whether or not there is a difference between the rectal and colon cancers in terms of thrombotic processes. Prospective studies can be conducted to investigate the existence of an association of the rectal cancer's different prognosis than colon cancer and TAFI levels.

The histopathological degree of the tumor has a prognostic significance for CRC patients (22). Tumors with high histopathological degree have a more invasive character locally and systematically. This invasive feature may lead to over-stimulation of especially the coagulation cascade and severe increases in hypercoagulability. In our study, though the difference between them was not statistically significant, TFPI values were high among CRC patients with histologic degrees of 2 and 3. TFPI may increase as a response to the over stimulated coagulation cascade in patients who have tumors of high histopathological degrees. The impact of this condition on prognosis can be investigated. The failure to demonstrate a difference between the TFPI levels of different histopathological degrees may be associated with the small sample size. The increased TFPI in course of malignancy has been associated with its synthesis by neoplastic cells,



endothelium damage, and increased response to hypercoagulability (23,24).

F1+2 have been found to be more reliable than the most commonly used diagnostic parameters, D-dimer and FDP (25). It is found at higher rates in colorectal cancer patients group operated due to malignancy related causes compared to patients operated for benign diseases. Metastatic CRC patients have higher levels of F1+2 than non-metastatic patients (26). In this study, F1+2 levels were high in 96% of the patients. This finding, considering the patients were advanced stage CRC patients, is in accordance with the medical literature. F1+2 ranges need to evolution according to new trials in cancer patients. The stage of the disease and the patient performance are in leading positions as prognostic factors for cancer patients (27). F1+2 levels of patients with poor performance were higher than those of the patients performing well. With worsening in performance conditions, immobility increases and this constitutes another risk factor for thromboembolism other than the effects of malignancy. An increased F1+2 level in nearly all (96%) of the patients has been interpreted as a possible indicator of increased thrombotic processes.

The increase in the studies conducted in hemostasis over the recent years, lead to an investigation of coagulation and fibrinolysis cancer cases including colorectal cancers (28). Clinical studies defined the molecules activated in coagulation and fibrinolysis during development and progression of colorectal cancer (29).

Though the cause of the increased hypercoagulability of CRC cases is not clear, there are changes in the tissue factor (primary

activator of coagulation system) and its inhibitor tissue factor plasminogen especially during progression (30). Other risk factors can accompany this condition.

Conclusion

Thromboembolism is a serious and fatal condition, which is common among cancer patients and has negative effects on prognosis and quality of life. While its pathophysiology is not clearly defined, hypercoagulability that develops in relation with the malignancy and many other factors is the underlying factor. In this study, the higher TFPI levels in case of tumors at higher stages can indicate that there is an association between tumor grade and coagulation cascade. The higher F1+2 levels, an indicator of active coagulation cascade, among patients with low performance scores may indicate that the coagulation cascade of these patients is more active. Higher TAFI levels among rectal cancer patients may be related to the natural course of the disease. Bevacizumab, a monoclonal antibody used widely in cancer treatment, is known to increase thromboembolism risk. These molecules may use during bevacizumab treatment to predict thrombosis. It is important to identify the symptoms that carry predictive significance in terms of thrombosis in this patient group prior to bevacizumab use. This is a field in need of further research. Studies investigating prognostic symptoms in colon cancer patients, other indicators, and TAFI, TFPI, F1+2 levels in colon cancer patients, with larger samples and more homogeneous patients groups in terms of treatment and clinicopathological features will provide clearer results.

REFERENCES

1. Trousseau A, Dolens PA. Clinique Médicale de l'Hotel Dieu de Paris (2nd ed). Baillière JB, Paris, 1865:654–712.
2. Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. J Clin Oncol 1987; 5: 1998–2003.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005;104:2822.
4. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293: 715–22.



5. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189–204.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11–30.
7. Iversen LH, Thorlacius-Ussing O. Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2002;87:402–408.
8. Willemse JL, Hendriks DF. Measurement of procarboxypeptidase U (TAFI) in human plasma: a laboratory challenge. *Clin Chem* 2006;52:30–6.
9. Boffa MB, Nesheim ME, Koschinsky ML. Thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI): molecular genetics of an emerging potential risk factor for thrombotic disorders. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2001;1:59–74.
10. Radu CM, Spiezia L, Campello E, Gavasso S, Woodhams B, Simioni P. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cancer patients with and without venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2013;132(4):484–6.
11. Naderi M, Dorgalaleh A, Alizadeh S, Kashani Khatib Z, Tabibian S, Kazemi A, et al. Polymorphism of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and risk of intracranial haemorrhage in factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2014;20(1):89–92.
12. Bajaj MS, Kuppuswamy MN, Saito H, Spitzer SG, Bajaj SP. Cultured normal human hepatocytes do not synthesise lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8869–8873.
13. Wun TC, Kretzmer KK, Girard TJ, Miletich JP, Broze GJ. Cloning and characterisation of a cDNA coding for the lipoprotein-associated coagulation inhibitor shows that it consists of three tandem Kunitz-type inhibitory domains. *J Biol Chem* 1998;263:6001–6004.
14. Kataoka H, Uchida H, Asada Y, Hatakeyama K, Nabeshima K, Sumiyoshi A, et al. Analysis of TF and TFPI expression in human colorectal carcinoma cell lines and metastatic sublines to the liver. *Int J Cancer* 1997;72:878–884.
15. Ali HO, Stavik B, Dørum E, Iversen N, Sandset PM, Skretting G. Oestrogen induced downregulation of TFPI expression is mediated by ER α . *Thromb Res*. 2014;134(1):138–43.
16. Laverne M, Jourdan ML, Blechet C, Guyetant S, Pape AL, Heuze-Vourc'h N, et al. Beneficial role of overexpression of TFPI-2 on tumour progression in human small cell lung cancer. *FEBS Open Bio*. 2013;27(3):291–301.
17. Iversen N, Lindahl AK, Abildgaard U. Elevated plasma levels of the factor Xa–TFPI complex in cancer patients. *Thromb Res*. 2002;105:33–36.
18. Mannucci PM, Bottasso B, Tripodi A, Bonomi AB. Prothrombin fragment 1+2 and intensity of treatment with oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 1991;66:741.
19. Asakura H, Shiratori Y, Jokaji H, et al. Changes in plasma levels of prothrombin fragment F1+2 in cases of disseminated intravascular coagulation. *Acta Haematol*. 1993;89:22–25.
20. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013;122(12):2011–8.
21. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res*. 2014;133(2):39–43.
22. Greene F, Stewart A, Norton H. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg*. 2002;236(4):416.
23. Sandset PM, Andersson TR. Coagulation inhibitor levels in pneumonia and stroke: changes due to consumption and acute phase reaction. *J Int Med* 1989;225:311–6.
24. Brandtzaeg P, Sandset PM, Joø GB, Øvstebø R, Kierulf P. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989;55:459–70.
25. Aronson DL, Stevan L, Ball AL, Franza BR Jr, Finlayson JS. Generation of the combined prothrombin activation peptide (F1+2) during the clotting of blood and plasma. *J Clin Invest*. 1977;60:1410–1418.
26. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4124–9.
27. Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994;172(2):183.
28. Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001;106:18–24.
29. Iversen LH. Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing surgery for colorectal cancer as assessed by sensitive markers. Faculty of Health Sciences University of Aarhus, Department of Surgical Gastroenterology A, Aalborg Hospital, Denmark. 1997:1–116. Ref Type: Thesis/Dissertation.
30. Lykke J, Nielsen HJ. The role of tissue factor in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:417–422.



Surgery and Functional Results of Pathological Fractures of Long Bones of Lower Extremities in Malignant Tumors

Malign Tümörlerde Alt Ekstremitte Uzun Kemikleri Patolojik Kırıklarının Cerrahi Tedavi ve Fonksiyonel Sonuçları

Halil Akdeniz, İsmail Burak Atalay, Volkan Kaya, Emre Özanel, Güray Toğral

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13/10/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 23/10/2015 DOI: 10.5505/aot.2016.65487

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı; alt ekstremitte uzun kemiklerinde malign patolojik kırıkların cerrahi ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmek ve bu sonucu etkileyebilecek faktörleri ortaya koyabilmektir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya alt ekstremitte uzun kemiklerindeki malign patolojik kırık nedeniyle tedavi edilen 24'ü erkek 21'i kadın 45 hasta dahil edildi. Olguların yaşları 14-80 arasında ve ortalama yaş 59.8 idi. Hastalar ortalama 10.3 (1-60) ay süreyle takip edildi. Patolojik kırık lokalizasyonları 32 hastada femur proksimal, 7 hastada femur diafiz, 6 hastada ise femur distal yerleşimli idi.

Bulgular: Fonksiyonel değerlendirmede Enneking'in MSTS skorlaması kullanıldı. Hastalarımızın tüm serilerdeki ortalama postoperatif MSTS skoru % 57.6 (% 26- % 93) idi. Bu oran Femur proksimali için ortalama % 57.3, Femur diafiz için ortalama % 61.7, Femur distal için ortalama % 54.6 olarak bulunmuştur. Tüm seride: Mükemmel: 3 (% 6), iyi: 12 (% 27), Orta: 16 (% 36), kötü 14 (% 31) sonuç elde edilmiştir. Sonuçlarımız literatürle benzerdir.

Tartışma ve Sonuç: Uzun kemik metastazlarının tedavi algoritmasının düzenlenmesi ve uygun cerrahi tedavinin planlanması halen günümüzde önemli bir problemdir. Tedaviye karar vermede ve hastaların evlendirilmesinde onkolojinin temel prensipleri uygulanmalı ve multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir. Cerrahi tedavide amaç ağrıyı azaltmak ve sonrasında hastaya yük verebileceği bir ekstremitte kazandırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Patolojik kırık, Alt ekstremitte, Cerrahi

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to analyze the surgical and functional results of malignant pathologic fractures of long bones of lower extremity and the factors related with this results.

Methods: 45 patients (24 male and 21 female) were included in the study who were treated with the diagnosis of pathologic fractures in the lower extremities. Mean age of the patients were between 14-80 years and average 59.8 years. Patients were followed up with a mean period of 10.3(1-60) months. 32 patients had proximal femur, 7 patients had femoral diaphysis and 6 patients had distal femoral fractures.

Results: Enneking's MSTS classification system was used for functional assesment. The average postoperative score was 57.6(% 26- % 93) in all series. This average score was % 57.3 for proximal femur, % 61.7 for distal femoral diaphysis and % 54.6 for distal femur. Excellent results were recorded for 3(% 6), good results for 12(% 27), average results for 16 (% 36)and poor results for 14 (% 31) patients. The results were similar with literature.

Discussion and Conclusion: The treatment algorithm and proper surgical technique is still a major problem in long bone metastases. While deciding the treatment method, we should use the basic oncologic rules and perform mutidisciplinary approach. The aim is to decrease pain and to provide a weight bearing extremity.

Key words: Pathologic fractures, lower extremity, surgery

Giriş

Kas iskelet sistemi tümörlerinin tanı ve tedavisinde 20. yüzyılın başlarından bu yana büyük ilerlemeler kaydedilmiş olup bu da hastaların prognoz ve sağ kalımlarında önemli ilerlemeler sağlamıştır(1).

Son yıllarda etkin ilaç ve cerrahi tedavilerin yanında nükleer tıp ve radyasyon onkolojisindeki gelişmeler karsinomlardaki yaşam sürelerini arttırmıştır. Yaşam sürelerindeki uzama karsinomlara ait kemik

metastazı sayılarını da arttırmıştır. Multiple myelom ve lösemi gibi kemik iliğinden kaynaklanan tümörler dışında tüm yaş gruplarında en sık görülen primer malign kemik tümörü osteosarkomdur. Bunu kondrosarkom ve Ewing sarkom takip eder (2,3).

İskelet metastazları tüm malign kemik lezyonlarının %70 ila 80' ini oluşturur. Primer kemik tümörleri ile kıyaslandığında iskelet metastazları çok daha fazla görülür. Yaklaşık olarak her tanı alan adenokarsinom vakasının



1/3'ü iskelet metastazı yapar. Kemik; diğer filtrasyon organları olan akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz alan bölgedir(4).

1950' li yıllarda metastatik kemik hastalığı tanısı alan hastalar en fazla 6 ay içinde kaybedilmekte idi. 1976 yılında Harington yaptığı çalışmalar ile hayat beklenti süresinin 15,6 aya kadar çıktığını raporladı(10). Hayat beklentisinin artması ile birlikte metastatik tutulumlarda cerrahi stabilizasyon, günümüzde en kabul edilir tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır.

Bronşial kansere bağlı tutulumlarda yaşam beklentisi postoperatif 9 ayla en kötü prognoza sahipken, meme kanserine bağlı metastatik tutulumu olan hastalarda bu süre ortalama 16,8 ay ile en iyi prognozu göstermektedir. Bu uzun sağ kalımın meme kanserinin kemik metastazının daha geç ortaya çıkmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı; alt ekstremitelerde uzun kemiklerinde malign patolojik kırıkların cerrahi tedavi ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirerek, bu sonucu etkileyebilecek faktörleri ortaya koyabilmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde Ocak 2010-2015 yılları arasında alt ekstremitelerde uzun kemiklerindeki patolojik kırık nedeniyle tedavi edilen 45 hasta; yaşları, cinsiyet dağılımları, lezyonların lokalizasyonu, histopatolojik analizi, evresi, cerrahi ve adjuvan tedaviler sonrası hastalıksız sağ kalım süreleri, fonksiyonel sonuçları ve intraoperatif ve postoperatif erken/geç dönem komplikasyon oranları ve komplikasyonlarla mücadele yöntemleri açısından değerlendirilmiştir.

Hastaların yaşları 14-80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 59.8 idi. Hastaların 24 'ü erkek 21 'i kadındı. Cinsiyet K/E oranı 0,8 idi. Tümör yerleşimi 32 tanesi femur proksimal, 7 tanesi femur diafiz, 6 tanesi femur distal yerleşimli idi. Hastaların 11 tanesinin primeri meme ca, 7 tanesi prostat ca, 5 tanesi akciğer ca, 3 tanesi mesane ca, 6 tanesi RCC, 3 tanesi MM, 1 tanesi kolon ca, 1 tanesi kondrosarkom, birer tane hasta, malign melanom, synovial sarkom, anjiosarkom ve

rabdomyosarkom du. 4 hasta ise primeri belli olmayan grupta yer almaktadır. Takip süreleri 1 ay ile 60 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 10.3 aydır.

Fonksiyonel değerlendirmede, Enneking tarafından geliştirilen Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) kas iskelet sistemi tümörlerinin cerrahi tedavisinin "ağrı, fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, destek kullanımı, yürüme mesafesi ve yürüme şekli" gibi parametrelerden oluşan skorlama sistemi kullanılmıştır.

Femur proksimal yerleşimli hastalara tümör rezeksiyon protezi, femur diafiz yerleşimli hastalara intramedüller kilitli küncher ile çivileme, femur distal yerleşimli hastalara ise distal anatomik plak ile İF uygulanmıştır. Postoperatif dönemde hastaların 31'i radyoterapi alabilmiştir. Sonraki takiplerde 38 hasta yaygın metastatik tutulumdan dolayı ex olmuştur.

Tüm hastalar preoperatif dönemde, kitle karakterleri, yumuşak doku tutulumu mevcudiyeti, kitlenin çevre ölçümü, lokal ve uzak lenf nodu varlığı, patolojik hareket ve ağrı gibi patolojik kırık habercileri yönünden incelenmişlerdir. Klinik ve/veya radyolojik olarak patolojik kırık tespit edilen hastalar cilt veya iskelet traksiyonları, alçı ve atel ile immobilize edilmişlerdir.

Tüm hastalara rutin olarak preoperatif iki yönlü direkt radyografi, PA akciğer grafisi, Toraks BT'si, Tc-99 MDP tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS), tümör bölgesinin BT ve/veya MRG tetkikleri ile değerlendirmesi yapıldı. Operasyondan önce, son kemoterapiden sonra kitlenin lokal cevabını ve sistemik yanıtını görmek için lokal direkt radyografiler, BT ve/veya MRG, akciğer grafisi ve BT'si tekrar edildi. Bu tetkikler sonucu major vasküler invazyon düşünülen ve vasküler rekonstrüksiyon planlanan hastalara anjiyografi çekildi. Çekilen tüm MRG'lerde uzun kemikler özellikle, skip metastaz tayini açısından incelendi.

Tüm hastalarda hemogram, sedimentasyon, ALP, Ca, P, LDH, Kan proteinleri, Karaciğer ve Böbrek fonksiyonları rutin olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara primer bir maligniteden kitlenin ayırımının yapılabilmesi açısından biyopsi planlandı. Operasyonlar, kliniğimiz onkolojik ortopedi konusunda tecrübeli akademik kadrosundan oluşan bir ekip tarafından gerçekleştirildi. Operasyondan önce



damar veya yumuşak doku rekonstrüksiyonu ile ilgili problemler olacağı düşünülen hastalar, kalp damar cerrahisi ve plastik cerrahi uzmanlarına konsülte edildi. Tüm hastalara antibiyotik profilaksisi açısından; operasyondan 1 saat önce 1.kuşak sefalosporin yapıldı. Genel anesteziyi takiben idrar sondası, santral venöz kateter, arteriyel kateter takıldı.

Uygun cerrahi sonrası tüm olgularda birinci kuşak sefalosporinle antibiyotik profilaksisi ve üç hafta boyunca düşük molekül ağırlıklı heparinle tromboembolizm profilaksisi uygulandı. İzometrik egzersizlere ve koltuk değneği ile harekete drenlerin çıkarıldığı ameliyat sonrası ikinci günde başlandı. Tüm olgular ameliyat sonrası 15. günde onkoloji kliniğine yönlendirildi. Onkoloji kliniğince tedavileri düzenlenen olgular periyodik klinik ve radyolojik kontrollere alındı.

Fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesinde MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) skorum sistemi kullanıldı. Yaşayan ve ölen hastalarda en son muayenelerde hesaplanan MSTS skorları esas alındı. Bu skorum sistemiyle hastada ağrı, fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, destek kullanımı, yürüme mesafesi ve yürüyüş şekli değerlendirildi.

Bulgular

Servisimizde Ocak 2010-2015 tarihleri arasında alt ekstremitelerde uzun kemiklerindeki patolojik kırık nedeniyle cerrahi tedavi edilen 45 hasta değerlendirilmiştir. Hastalarımız ortalama 10.3 (1-60) ay süreyle takip edildiler. Olgularımızın yaş ortalaması 59.8 idi. En genç hasta 14, en yaşlı hasta 80 yaşında idi. Hastaların 24 'ü erkek 21 'i kadındı. Cinsiyet K/E oranı 0,8 idi. 38 hasta ilerlemiş metastatik hastalıklar nedeniyle ex olmuş olup bu hastaların ortalama yaşam süreleri 7.9 aydır.

Hastalarımızda patolojik kırık lokalizasyonları 32 tanesi femur proksimal, 7 tanesi femur diafiz, 6 tanesi femur distal yerleşimli idi (Tablo 1)

Hastalardaki patolojiler: 11 hasta meme ca, 7 hasta prostat ca, 5 hasta akciğer ca, 3 hasta mesane ca, 6 hasta RCC, 3 hasta MM, 1 hasta kolon ca, 1 hasta kondrosarkom, birer tane hasta , Malign melanom, Synovial sarkom, Anjiosarkom ve Rabdomyosarkom, 4

hasta primeri belli olmayan grupta yer almakta idi. (Tablo 2).

Tablo 1: Patolojik Kırık Anatmik Lokalizasyonları

	SAYI	YÜZDE
Femur Proksimal	32	71%
Femur Diafiz	7	16%
Femur Distal	6	13%

Tablo 2: Histopatolojik tanımlar

PRİMER TANILAR	SAYI	YÜZDE
Meme CA	11	25%
Prostat CA	7	16%
Akciğer CA	5	11%
Mesane CA	3	7%
RCC	6	13%
MM	3	7%
Kolon CA	1	2%
Kondrosarkom	1	2%
Malign melanom	1	2%
Synovial sarkom	1	2%
Anjiosarkom	1	2%
Rabdomyosarkom	1	2%
Primeri belli olmayan	4	9%

Fonksiyonel değerlendirmede Enneking'in MSTS skorumu kullanıldı. Bu sistemde 6 parametre 0-5 puan arasında değerlendirilmektedir. (Tablo3).

Hastalarımızın tüm serilerdeki ortalama postoperatif MSTS skoru % 57.6 (% 26-93) idi. Bu oran Femur proksimali için ortalama % 57.3 , Femur diafiz için ortalama % 61.7 , Femur distal için ortalama % 54.6 olarak bulunmuştur.

Tüm seride: Mükemmel: 3 (% 6), İyi: 12 (% 27), Orta: 16 (% 36), Kötü 14 (% 31) sonuç elde edilmiştir. Toplamda tüm serimizde % 33 mükemmel ve iyi sonuç elde edilmiştir.

Femur proksimal patolojik kırığı olan 32 hastamızın 24 tanesine femur proksimal tümör rezeksiyon protezi yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 60.9, 5



Tablo 3: MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) Skorlaması

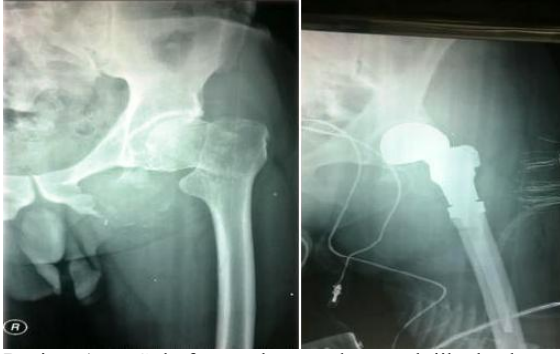
Ağrı	Durum	Sonuç	Puan
	Ağrı yok	İlaç kullanmıyor	5
	İlimli ağrı	İlaç kullanmıyor	4
	Kısıtlayıcı olmayan ağrı	Narkotik olmayan analjezik kullanımı	3
	Hafif-orta dereceli ağrı	Narkotik olmayan analjezik kullanımı	2
	Kısıtlayıcı ağrı	Aralıklı narkotik analjezik kullanımı	1
	Sürekli ağrı	Sürekli narkotik analjezik kullanımı	0
Fonksiyonel kapasite			
	Kısıtlılık yok	Engelli değil	5
	Hafif kısıtlılık	Hafif engelli	4
	Rekreasyonel kısıtlılık	Hafif engelli	3
	İş gücü kaybı hafif	Önemli derecede engelli	2
	Kısmi iş gücü kaybı	Önemli derecede engelli	1
	Sürekli iş gücü kaybı	Engelli	0
Emosyonel durum			
	Gayretli-hevesli	Tavsiye eder	5
	Memnun	Tavsiye eder	4
	Tatmin olmuş	Bir daha olsa tekrar yaptırır	3
	Çekimser	Bir daha olsa tekrar yaptırır	2
	Kabullenmiş	İstemeyerek	1
	Memnuniyetsiz	Yaptırmaz	0
Destek kullanımı			
	İhtiyaç yok	Destek kullanmıyor	5
	Breys ihtiyacı hafif	Aralıklı breys kullanımı	4
	Breys ihtiyacı var	Düzenli breys kullanımı	3
	Baston ihtiyacı hafif	Aralıklı baston kullanımı	2
	Tek bastona ihtiyaç var	Düzenli baston kullanımı	1
	Çift baston-koltuk değneği ihtiyacı	Sürekli baston-koltuk değneği kullanımı	0
Yürüme mesafesi			
	Normal	Ameliyat öncesi gibi	5
	Kısıtlanma yok	Ameliyat öncesi gibi	4
	Kısıtlanma hafif	Engel oluşturmuyor	3
	Kısıtlanma orta	Engel oluşturmuyor	2
	Engelli	Ev içinde hareketli	1
	Hareketsiz-bağımlı	Yardım-tekerlekli sandalye ile	0
Yürüyüş şekli			
	Normal	Ameliyat öncesi gibi	5
	Aksama yok	Ameliyat öncesi gibi	4
	Hafif aksama	Kozmetik bozukluk	3
	Orta derece aksama	Kozmetik bozukluk	2
	Belirgin aksama	Hafif fonksiyonel bozukluk	1
	Engelli	Önemli fonksiyonel bozukluk	0

tanesine İMKK + sementleme yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 42.4, 3 tanesine küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 52.6 olarak bulunmuştur. (Resim 1)

Femur diafiz patolojik kırığı olan 7 hastamızın 4 tanesine İMKK yapılmış olup

ortalama postoperatif MSTS skoru % 59, 2 tanesine küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 54.5, 1 tanesine İntercalar rezeksiyon protezi yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 80 olarak bulunmuştur.





Resim 1: Sol femur boynunda patolojik kırık ve proksimal femur rezeksiyon protezi ile rekonstrüksiyon

Femur distal patolojik kırığı olan 6 hastamızın 4 tanesine küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 53, 1 tanesine İMKK yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 43, 1 tanesine femur distal tümör rezeksiyon protezi yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 73 olarak bulunmuştur. (Tablo 4)

Sonuç olarak bulgularımızda femur proksimal patolojik kırığı olan hastalarda en iyi fonksiyonel ve cerrahi sonuç tümör rezeksiyon protezi yapılan hastalarda elde edilmiştir.

Femur diafiz patolojik kırığı olan hastalardan sadece interkalar rezeksiyon protezi yapılan 1 hastada MSTS skoru %80 çıkmıştır. Tek hasta olması nedeniyle değerlendirme dışı bıraktığımızda en iyi fonksiyonel ve cerrahi sonucu İMKK+sementleme yapılan hastalar vermiştir. Femur distalde ise sadece tümör rezeksiyon protezi yapılan 1 hastada MSTS skoru % 73 çıkmıştır. Tek hasta olması nedeniyle değerlendirme dışı bıraktığımızda en iyi fonksiyonel ve cerrahi sonucu küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılan hastalar vermiştir.

Hastaların takiplerinde komplikasyon bakımından 12 hastada yüzeysel yara yeri enfeksiyonu gelişmiş olup enfeksiyon kliniği önerileri doğrultusunda tedavi almışlardır. Hastalar debridmana gerek kalmadan iyileşmişler ve adjuvan tedavilerini almışlardır. 3 hastada operasyon sonrası siyatik sinir arazi gelişmiş olup sonraki takiplerinde 1 hastada nörolojik defisit düzeldiği gözlemlenmiştir. Küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılan 1 hastada implant yetmezliği gelişmesi sonucu hasta yeniden opere edilerek İMKK + augmentasyon yapılmıştır.

Tablo 4: Olgularımızda uyguladığımız cerrahi tedaviler ve sonuçları

Proksimal femoral rezeksiyon protezi yapılan 3 hastada kalça luksasyonu gelişmiş olup kapalı redükte olmamaları nedeniyle açık redüksiyon yapmak zorunda kalındı. Bunun dışında kalan proksimal femoral protezlerin hiçbirinde luksasyon, derin enfeksiyon veya gevşeme görülmemiştir.

Takip ettiğimiz 45 hastanın 7 tanesi hayatta iken 38 hasta metastatik hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Yaşayan 7 hastanın 5 tanesi proksimal femur metastazı nedeniyle opere ettiğimiz hasta grubundan olup, 2 tanesi Femur diafiz lokalizasyonundan opere ettiğimiz hasta grubundandır.

4. Tartışma ve Sonuç

Primer malignitelerin yol açtığı kemik metastazlarının sık görülen bir komplikasyonu uzun kemiklerdeki patolojik kırıklardır. Tüm primer malignitelerin yaklaşık olarak % 50 'sinden fazlasında kemik metastazı görülür. Primer malign tümörlerin % 50'si, iskeleti etkileyebilir. (6,7)

Son yıllardaki kemoterapi, radyoterapi ve diğer onkolojik tedavilerdeki gelişmeler nedeniyle kemik metastazı olan hastaların yaşam beklentisi artmıştır. Bu artan yaşam beklentisi kemik metastazlarının insidansının artmasına ve patolojik kırık riskinde artışa yol açmıştır (7). Uzun kemiklerde patolojik kırık insidansı kemik metastazı olan hastalarda yaklaşık % 10 'dur (8,9).

Patolojik kırık gelişen metastatik kemik tümörlü olguların yaklaşık 1.5 yıla yakın olan takip süresinin sonunda %33.3'ü yaşarken, %66.7'si ortalama 6.2 ayda ölmüşlerdir. Meme kanserine sekonder kemik metastazı ve patolojik kırıklarında, üçüncü ayda ortalama yaşama oranı %60, altıncı ayda ortalama yaşama oranı %40, altı ayın üzerinde ise %20'dir (10).

Uzun kemiklerdeki patolojik kırıklar malign sürecin terminal dönem göstergesidir. Primer hastalıktaki progresyon ve ölüm sebebi; bu hastaların büyük bir çoğunluğundaki sınırlı yaşam beklentisidir. Bu nedenle her hastada yaşam beklentisine göre patolojik kırık tedavi stratejisi planlanmalıdır. İleri evre malignitesi olan hastada Uzun bir kemiğin patolojik kırığı özellikle femurdaki, hastayı daha da düşkün hale getirmektedir. Femurda metastaz yerleri



Olgu No	Yaş	Cinsiyet	Primer Tümör	Kırık Lokalizasyonu	Operasyon	Takip süresi (ay)	MSIS Puanı	MSIS Skoru (%)
1	77	E	Prostat CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	6	23	76
2	62	E	Akciğer CA	Femur distal	AR-IF sementasyon	3	10	33
3	69	K	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	9	25	83
4	52	E	Prostat CA	Femur distal	İMKK sementleme	2	13	43
5	77	K	MM	Femur proksimal	ARİF	12	23	76
6	59	K	Meme CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	3	24	80
7	78	E	Prostat CA	Femur proksimal	Küretaj, sementasyon, İMKK	1	10	33
8	31	K	Maligen melanoma	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	2	10	33
9	63	K	Anjiosarkom	Femur proksimal	İMKK	18	20	66
10	58	K	Meme CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	20	28	93
11	58	E	Akciğer CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	9	30
12	62	K	Meme CA	Femur proksimal	İMKK sementleme	3	15	50
13	40	K	Meme CA	Femur proksimal	İMKK sementleme	1	9	30
14	77	E	Mesane CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	8	26
15	76	E	Prostat CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	3	14	46
16	74	E	Akciğer CA	Femur diafiz	ARİF sementleme	1	10	33
17	70	K	Meme CA	Femur diafiz	İMKK	4	13	43
18	49	E	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	9	16	53
19	63	E	Prostat CA	Femur diafiz	İntercalar rezeksiyon protezi, augmentasyon	23	24	80
20	60	K	Primeri belli olmayan	Femur diafiz	İMKK	37	25	83
21	80	E	Akciğer CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	2	11	36
22	45	E	Primeri belli olmayan	Femur proksimal	İMKK	2	10	33
23	51	E	Mesane CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	4	16	53
24	73	K	Meme CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	5	26	86
25	52	K	MM	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	11	36
26	62	K	Meme CA	Femur distal	ARİF sementleme	37	25	83
27	26	K	Synovial Sarkom	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	5	18	60
28	70	K	Akciğer CA (scz)	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	4	20	66
29	67	K	Meme CA	Femur proksimal	AR+IF	9	14	46
30	56	E	Kondrosarkom	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	3	19	63
31	63	K	Meme CA	Femur diafiz	İMKK	14	18	60
32	65	E	Mesane CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	13	43
33	70	E	Prostat CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	25	28	93
34	52	K	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	3	18	60
35	57	E	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	18	25	83
36	70	K	Meme CA	Femur diafiz	İMKK	3	15	50
37	77	K	Rektum CA	Femur distal	ARİF	1	10	33
38	46	E	MM	Femur proksimal	ARİF sementleme	3	11	36
39	46	K	Meme CA	Femur distal	Femur distal tümör rezeksiyon protezi	18	22	73
40	59	E	Primeri belli olmayan	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	52	28	93
41	66	E	Prostat CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	2	16	53
42	14	E	Rabdomyosarkom	Femur diafiz	ARİF	60	26	83
43	66	E	RCC	Femur distal	AR-IF sementasyon	29	19	63
44	52	E	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	4	26	86
45	51	E	Primeri belli olmayan	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	10	33

beş bölgeye ayrılabilir: Femur baş -boyun, Pertrokanterik bölge, Subtrokanterik bölge, femur diafiz ve distal femoral bölge olarak. Patolojik kırıklardaki cerrahi seçenekler anatomik lokalizasyonlarına göre değerlendirilmelidir (8,11,12)

Cerrahi yöntem ve implant seçiminin hasta sağ kalımı açısından rolünü tahmin etmek çok zordur. Birçok faktör hastaların

yaşam süresini etkiler. Yaş, preoperatif genel sağlık durumu, kanserin türü, metastaz yeri, femura soliter yada multipl metastaz yapmasının hasta sağkalımını etkilediği gösterilmiştir (13,14).

Solid tümörü olan hastaların yaklaşık %4'ünde en sık olarak kosta, humerus ve femurda patolojik kırık gelişir. Yük taşımayan kemiklerde hastanın performans durumuna ve



survisine göre non-operabl yaklaşımlar izlenebilmekle birlikte cerrahi dışı yöntemlerle (traksiyon, atel uygulamaları) alt ekstremitte metastatik lezyonlarına yaklaşım, hastanın fonksiyon, hayat kalitesi ve ağrı kontrolü üzerine olumsuz etki yapmaktadır.

Aynı zamanda konservatif tedavinin pulmoner emboli, pnömoni, yatak yaraları açılması, osteopeni ve hiperkalsemi gibi hayati yan etkileri olduğu için tedavide cerrahiye ilk planda düşünmek gereklidir. Alt ekstremitte kırıklarında %16-35 oranlarında spontan iyileşmeler görülebilse de kırığın anatomik yerleşim yeri ve tümörün histolojisi de bu konu da önemlidir. Örneğin femur boynunun deplase kırıklarının veya akciğer ca metastazına bağlı kırıklarda spontan iyileşme beklenemezken, multiple myeloma'da bu oran 60% 'lara ulaşır (15)

Çalışmamıza toplam 45 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların 24 'ü erkek 21 'i kadındı. 38 hasta ilerlemiş metastatik hastalıklar nedeniyle ex olmuş olup bu hastaların ortalama yaşam süreleri 7.9 aydır. Won-Sik Chay ve arkadaşlarının çalışmasında 10.6 ay, Max Zacheri ve arkadaşlarının çalışmasında 12 ay ve Johannes KM ve arkadaşlarının çalışmasında ise altı ve on iki aylık takiplerde tüm hastaların sağkalımı sırasıyla% 45.0 ve% 35.0 idi (16,17,18).

Çalışmamızda femur baş, boyun, trokanterik ve subtrokanterik kırıkları femur proksimal patolojik kırıkları olarak tek bir grupta değerlendirilmiştir. 32 femur proksimal patolojik kırığı olan hastamızın 24 tanesine geniş tümör rezeksiyonu + femur proksimal tümör rezeksiyon protezi, 5 tanesine İMKK + sementleme, 3 tanesine küretaj+ sementleme + internal fiksasyon uygulandı. Won-Sik Chay ve arkadaşları çalışmalarına aldıkları 19 proksimal patolojik kırığı olan hastanın 9'una femur proksimal rezeksiyon protezi 10'una İMKK uygulanmıştır. Johannes KM ve arkadaşlarının çalışmasında femur proksimal kırığı olan 20 hastanın 12 'sine proksimal femoral çivi, 8'ine femur proksimal rezeksiyon protezi uygulanmıştır (16,18).

Hastalarımızın tüm serilerdeki ortalama postoperatif MSTS skoru % 57.6 (% 26- % 93) idi. Bu oran femur proksimali için ortalama % 57.3, femur diafiz için ortalama % 61.7, femur distal için ortalama %54.6 olarak bulunmuştur. Tüm seride: Mükemmel: 3 (% 6), iyi: 12 (% 27), Orta: 16 (% 36), kötü 14 (% 31) sonuç elde edilmiştir. Won-Sik Chay ve

arkadaşlarının çalışmalarında ortalama postoperatif MSTS skoru % 70 bulunmuştur (16).

Çalışmamızda hastaların takiplerinde komplikasyon bakımından 12 hastada yüzeysel yara yeri enfeksiyonu, 3 hastada operasyon sonrası siyatik sinir arazı gelişmiş olup sonraki takiplerinde 1 hastada nörolojik defisit düzeldiği gözlemlenmiştir. Küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılan 1 hastada implant yetmezliği gelişmesi sonucu İMKK + Augmentasyon yapılmıştır. Proksimal femoral protez yapılan 3 hastada luksasyon gelişmiş olup bu hastalara açık redüksiyon yapılmıştır. Won-Sik Chay ve arkadaşlarının çalışmalarında 1 hastada yüzeysel yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada lokal nüks ve 1 hastada İMKK sonrası implant yetmezliği gelişmiştir. Max Zacheri ve arkadaşlarının çalışmasında 10 hastada cerrahi komplikasyon gelişmiş, 8 tanesine revizyon yapılmıştır. 3 hastada da PTE gelişmiştir (17).

Çalışmamızda femur proksimal, diafiz ve distal grupta yapılan operasyonlarda en iyi cerrahi ve fonksiyonel sonucu tümör rezeksiyon protezi yapılan hastalar vermiştir. Won-Sik Chay ve arkadaşlarının çalışmasında tümör rezeksiyon protezi ve İMKK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (16).

Patolojik kırıklı olguların çoğunda sistemik hastalığın ilerlemiş olması ve bu duruma bağlı olarak takip sürelerinin kısa olması çalışmamızın limitasyonudur. Kanseri olguların ekstremitte şikayetlerinin yakından takibi ve değerlendirilmesi ile hastada patolojik kırık oluşmadan bir ortopedi cerrahisi tarafından değerlendirilmesi, bu tür olguların yaşam kalitesi ve süresinin artmasına katkıda bulunabilir. Bizim kliniğimizin avantajı bu tür hastaların bize kemik korteksinde fazla kayıp olmadan gelebilmeleri ve birçok olguda kapalı sistemlere yönlenebilmiş olmamızdır.

Çalışmamızdaki olgularda en çarpıcı gözlemimiz postoperatif dönemde daha önceki dayanılmaz tümör ağrısındaki meydana gelen dramatik azalma olmuştur. Oysa başka bir sebepten dolayı uygulanan protetik replasmanlarda hastanın ağrısı çoğu kere ancak narkotik analjeziklerle giderilebilmektedir. Keza hastanın en kısa zamanda ayağa kalkacağını biliyor olması ve kimseye muhtaç olmadan kendi işini kendisinin yapabilmesi bu insanların kaybolan yaşam mutluluğunu yeniden kazanmasına olanak sağlamaktadır.



Hastalarımızda tam kür elde edilemese bile tam veya tama yakın ağrı palyasyonu ve başkalarına ihtiyaç duymaksızın kendi işini kendisinin yapabileceği kadar hareket palyasyonu elde edilmesi nedeniyle yaptığımız tedavinin başarılı olduğunu düşünmemize sebep olmaktadır.

Uzun kemik metastazlarının tedavi algoritmasının düzenlenmesi ve uygun cerrahi tedavinin planlanması halen günümüzde önemli bir problemidir. Tedaviye karar vermede hastaların evrelendirilmesinde onkolojinin temel prensipleri uygulanmalı ve multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir. Cerrahi tedavide amaç ağrıyı azaltmak ve sonrasında hastaya yük verebileceği bir ekstremité kazandırmaktır. Gerek internal fiksasyon gerekse endoprotez uygulamaları; metastaza bağlı mevcut kemik destruksiyonunun derecesi ve lokalizasyonun yanı sıra hastanın genel durumu ve beklenen yaşam beklenti süresi ile yakından ilişkilidir. Uzun kemiklerde patolojik kırık mevcudiyeti artık amputasyon için kesin bir endikasyon olarak kabul edilmemekte ve kemoterapi veya radyoterapi uygulamaları sonrası ekstremité koruyucu cerrahi tedaviler yapılabilmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Hwang S, Panicek DM. The evolution of musculoskeletal imaging. *Radiol Clin North Am*. 2009;47(3):435-453.
2. Schajowicz F. Current Trends in the Diagnosis and Treatment of Malignant Bone Tumors. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1983;180:220-252.
3. Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors. In: Mirra M.S. *Malignant Tumors*. 2nd ed; Bologna. Springer Verlag, Aulo Gaggi Editore, 1999; 469-549
4. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM.: Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease; *Orthop Clin North Am*. 2000;31(4):515-528.
5. Katzer A, Meenen NM, Grabbe F, Rueger JM. Surgery of skeletal metastases. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2002(122):251-258
6. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1998;48:6-29
7. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am* 2000;31:515-528
8. Böhm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:521-529
9. Wedin R, Bauer HC, Wersäll P. Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones. *Clin Orthop Relat Res* 1999:128-139
10. Harrington DK. Management of Lower Extremity Metastasis. *Orthopaedic Management of Metastatic Bone Disease*. edited by Harrington DK. Ed.: Louis S, Washinton OC, Toronto, The C.V. Mosby Company, 1988:141-214.
11. Clarke HD, Damron TA, Sim FH. Head and neck replacement endoprosthesis for pathologic proximal femoral lesions. *Clin Orthop Relat Res* 1998:210-217
12. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83:471-481.
13. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 1990;7(11):1110-1113.
14. Takashi M, Takagi Y, Sakata T, Shimoji T, Miyake K. Surgical treatment of renal cell carcinoma metastasis: prognostic significance. *Int Urol Nephrol*. 1995;7(1): 1-8.
15. Harrington KD. New trends in the management of lower extremity metastases. *Clin. Orthop*. 1982;169-253.
16. Choy WS, Kim KJ, Lee SK, et al. Surgical Treatment of Pathological Fractures Occurring at the Proximal Femur: *Yonsei Med J*. 2015;56(2):460-465
17. Zacherl M, Gruber G, Glehr M, et al. Surgery for pathological proximal femoral fractures, excluding femoral head and neck fractures. *Int Orthop*. 2011;35(10):1537-1543
18. Fakler JKM, Hase F, Böhme J, et al. Safety aspects in surgical treatment of pathological fractures of the proximal femur – modular endoprosthetic replacement vs. intramedullary nailing. *Patient Saf Surg* 2013;7(1):3



Relation between clinical, histopathological properties and microvessel density assessed by CD105 and CD31 in prostate carcinoma

Prostat karsinomunda CD105 ve CD31 ile araştırılan mikrovasküler yoğunluğun klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisi

Egemen Akıncıoğlu¹, İlke Evrim Seçinti², Olcay Kandemir³, Ege Can Şerefoğlu⁴

¹Department Of Pathology, Ufuk University, Ankara, Turkey

²Department Of Pathology, Silifke State Hospital, Mersin, Turkey

³Department Of Pathology, Ankara Oncology Training And Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴Department Of Urology, Bağcılar Training And Research Hospital, İstanbul, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:12/11/2015 Dergiye Kabul Tarihi:12/701/2016 DOI: 10.5505/aot.2016.00719

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmayı, prostat kanserinde, tümör dokusunda ve tümör çevresinde CD105 ve CD31 ile araştırılan mikrovasküler yoğunluğun (MVY) histopatolojik ve klinik bulgularla ilişkisini araştırmak amacıyla planladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamızda, Patoloji Bölümünde incelenmiş 100 radikal prostatektomi materyali klinik ve histopatolojik bulguları açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Her bir materyaldeki tümör dokusuna ve tümör çevresine CD105 ve CD31 immünohistokimyasal belirteçleri uygulandı. Tümör ve peritümör CD105 ve CD31 ile MVY ekspresyonu, klinik ve histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı.

Bulgular: Tümör dokusunda CD105 ve CD31 ile MVY, tümör çevresindekinden anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.001$). Tümör çevresindeki CD105 ile boyanan damar sayısı, tümör çevresindeki CD31 ile boyanan damar sayısından anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). Tümör dokusundaki CD105 MVY ile preoperatif serum total PSA düzeyi, tümör hacmi, perinöral invazyon, lenf düğümü metastazı ve lokal invazyon arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $r=0,338$ ve $p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,009$, $p=0,044$). Tümör dokusundaki CD31 MVY ekspresyonu ile patolojik evre, cerrahi sınırdaki tümör bulunması ve veziküloseminalis invazyonu arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $r=0,228$ ve $p=0,022$, $p=0,034$). Tümör çevresindeki CD105 ve CD31 MVY ekspresyonu ile klinik ve histopatolojik bulgular arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Tümör dokusundaki CD105 ve CD31 MVY'nun, prognostik açıdan önemli klinik bulgularla ilişkili olması, tümör progresyonunda anjiogenezin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgu anti-anjiyogenik ajanları içeren yeni tedavi modalitelerinin gelişmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, CD31 Antijeni, CD105 Antijeni, Mikrovasküler yoğunluk

ABSTRACT

Introduction: We designed this study in order to investigate the relation between histopathological and clinical properties in prostatic carcinoma patients and microvessel density (MVD) of tumoral and peritumoral tissue, assessed by CD105 and CD31 expression.

Methods: A total of 100 radical prostatectomy samples, have been evaluated retrospectively with clinical and histopathological findings. Immunohistochemical markers of CD105 and CD31 were applied to the tumoral tissue and surroundings of tumor. Relation between tumoral and peritumoral CD105, CD31 and clinical or histopathological findings was evaluated.

Results: CD105 and CD31 together with MVD have been found more significant in the tumoral tissue than the periphery ($p<0,001$). CD105 expression in the peritumoral tissue was significantly lower than the CD31 expression. A significant correlation has been found between CD105 MVD in the tumoral tissue and the preoperative serum total PSA levels and tumor volume ($r=0.259$, $p=0.009$, $r=0.198$, $p=0.049$, respectively). Tumoral CD105 expression was significantly higher in cases with perineural invasion, lymph node metastasis and local invasion ($p=0.003$, $p=0.009$, $p=0.044$). CD31 expression was significantly correlated with pathological stage ($r=0.228$, $p=0.022$, $p=0.034$, respectively). Cases with seminal vesicle invasion and extracapsular extension had with significantly higher CD31 MVD. No significant correlation was found between peritumoral tissue MVD and clinical or histopathological findings.

Discussion and Conclusion: Finding of association between CD105 and CD31 in the tumoral tissue and prognostic clinical findings, supports the importance of angiogenesis in tumoral progression. This may reveal new treatment modalities for research involving anti-angiogenic agents.

Key words: Prostate Cancer, CD31 Antigen, CD105 Antigen; Microvessel density.



Introduction

Proliferation of tumor cells as well as the support from adjacent cells are required for the tumor tissue to grow. The formation of new vessels inside the tumor is important (1). The newly formed vessels are more fenestrated and have thinner basement membranes than normal vessels which lead to increased permeability and leakage of tumor cells to the circulation. Therefore, angiogenesis is an important prognostic marker for metastasis of malignancies (2).

Prostate cancer is the third most common malignancy worldwide after lung and stomach cancer (3). The risk of prostate cancer in men of every age is 9.7% (4). Taking into consideration the importance of angiogenesis; intratumoral microvessel density (MVD) has first been searched in prostate cancer in 1993 by Weidner et al. (5). Evaluation of the correlation between prognostic parameters and angiogenesis is a topic that needs to be searched. Clinical implications of these studies may result in antiangiogenic treatment options, which may reduce morbidity and mortality of patients.

In order to determine the MVD, antibodies such as CD31, CD34, Factor 8, von Willebrand Factor and CD105 have been used (6, 7), but there is no consensus about which antibodies are best and should be used primarily. CD105 (endoglin) is a transmembrane glycoprotein, which is expressed by active endothelial cells (8). CD31 is a member of the immunoglobulin gene superfamily, that is expressed on the surface of hematopoietic and immune cells (9). While CD105 stains only vessels associated with tumors, CD31 is expressed in vessels both in normal and malignant tissue. CD105 generally stains lesser or no vessels in peritumoral tissues (8).

We aimed to investigate the relationship of MVD of both tumoral and peritumoral tissues stained by CD105 and CD31 with histopathological and clinical findings in prostate cancer.

Materials and Method

For this retrospective study; samples of the patients who had undergone radical prostatectomy with the diagnosis of prostatic

cancer from January 2006 to December 2008 in a research hospital, were examined. Patients who received neoadjuvant radiotherapy or hormonal therapy before surgery, were excluded. Age, preoperative serum total PSA levels and local invasion findings were recorded. Hematoxylin-Eosin stained slides were reevaluated in terms of Gleason grade, tumor volume, extracapsular extension, perineural invasion, seminal vesicle invasion, pathological tumor stage and lymph node metastasis. The pathological stage was determined by using the TNM system, which has been prepared by the 'American Joint Committee on Cancer (AJCC)' and the 'International Union Against Cancer (UICC)' in the year 2002.

The region with highest Gleason score was accepted as tumoral region. CD105 (Endoglin, TGF beta 1/3 receptor): Rabbit polyclonal antibody, 200 µg/ml (Thermo Scientific), 1/25 dilution and CD31 (PECAM-1, Ab-1): Mouse antibody, klon JC/70A (Thermo Scientific), 1/100 dilution antibodies were applied. Tissues of third trimester placentas (syncytiotrophoblast and vascular endothelial cells) and tonsillar tissues (vascular endothelial cells) were used as a control for CD105 and for CD31, respectively.

The slides were evaluated with a light microscope (Olympus, CX31). In order to determine the MVD, the hot spot method was used (5). Areas with the most intense capillaries and small venules inside the tumor tissue and tumor surroundings were determined with small magnification (x40 and x100) and we counted four different areas with big magnification (x400). Brown stained endothelial cells or endothelial cell clusters, that could be separated from the environmental connective tissue or tumor cells, were evaluated disregarding the presence of lumen.

Statistical Analysis: For the analysis of the data the program SPSS 11.5 for Windows was used. Whether the distributions of continuous variables were normally or not was determined by Shapiro Wilk test. While nominal data was shown as number of cases and percentage, mean $\pm$ SD or median (min-max) were used for continuous variables. The differences of tumor volume, gleason score, CD105 and CD31 between the groups, were assessed by Mann Whitney U test. Whether there is a statistical difference within the



number of vessels stained with CD105 and CD31 and the values in the tumor tissue and tumor surroundings, was evaluated by Wilcoxon sign test. Degrees of association between continuous variables were evaluated by Spearman's Rank Correlation analyses. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

In this study we evaluated 100 prostatic cancer patients who meet the criteria. Clinical and histopathological findings of the patients are summarized in Table 1. The mean number of blood vessels showing positive immunoreactivity with CD105 and with CD31 in tumor tissue was 49.29 ± 22.31 and 51.56 ± 26.45 respectively whereas the median blood vessel counts were 46 (15–128) and 49 (0–146). The mean number of blood vessels in peritumoral tissue stained with CD105 and CD31 was 26.25 ± 9.39 and 34.15 ± 14.55 . The median counts of CD 105 and CD31 were 25.5 (0-53) and 30.0 (0-73) in peritumoral tissues. Three cases showed no staining with CD31 inside the tumor tissue but staining in peritumoral tissue whereas one case showed only tumoral staining. One case showed no staining inside the tumor tissue but staining in peritumoral tissue with CD105. Although there was no significant difference between the MVD of two antibodies in tumoral tissues ($p=0.527$); the number of vessels stained with CD105 in the peritumoral tissue were significantly lower than CD31 ($p<0.001$). MVD assessed by CD 105 and CD31 in tumoral tissue was significantly higher than MVD in the peritumoral tissues ($p<0.001$ and $p<0.001$).

Within the histopathological properties tumors with perineural invasion, lymph node metastasis and local invasion showed a significantly higher CD105 staining when compared to the cases without these properties ($p=0.003$, $p=0.009$, $p=0.044$, respectively) (Table 2). CD105 staining showed a statistically significant correlation with the preoperative serum total PSA level and the tumor volume ($r=0.259$, $p=0.009$; $r=0.198$, $p=0.049$). No significant correlation between the CD105 expression and the other characteristics was found. Significant correlation was found between the number of

Table 1. Clinical and histopathological findings of the patients

	No (%)
Mean $\pm$ SD Age (range)	64,94 $\pm$ 5,99
Preoperatif serum total	
0 – 2,5	3 (3)
2,5 – 10	52 (2)
>10	45 (45)
Mean $\pm$ SD tumor	9,84 $\pm$ 17,29
< 5	61
5 – 15	20
15 – 25	9
≥ 25	10
Pathological Stage	
PT2a	17 (17)
PT2b	16 (16)
PT2c	41 (41)
PT3a	11 (11)
PT3b	12 (12)
PT4	3 (3)
Extracapsular Extension	
Present	71
Absent	29
Perineural Invasion	
Present	74
Absent	26
Invasion of the Seminal	
Present	85
Absent	15
Lymph Node Metastasis	
Present	7
Absent	93

vessels in tumoral tissue stained with CD31 and the pathological stage ($r=0.228$, $p=0.022$). The number of blood vessels in



Table 2: Correlation of CD105 MVD with Histopathological Findings

		Number of Cases	Average MVD.	Standard Deviation	Median MVD	Minimum MVD	Maximum MVD
Perineural Invasion	Present	74	52,47	22,18	50	15	128
	N/A	26	40,23	20,45	36	16	101
Lymph Node	Metastatic	7	67,14	16,6	65	50	101
	Reactive	93	47,94	22,17	44	15	128
Local Invasion	Present	3	67,66	3,78	66	65	72
	N/A	97	48,72	22,4	45	15	128

Table 3: Correlation of CD31 with Histopathological Findings

		Number of Cases	Average MVD.	Standard Deviation	Median MVD	Minimum MVD	Maximum MVD
Seminal Vesicle Invasion	Present	15	68,66	36,2	61	26	146
	N/A	85	48,54	23,34	48	0	122

tumoral tissue stained with CD31 was significantly higher in cases with seminal vesicle invasion and extracapsular extension ($p=0.034$ and $p=0.048$) (Table 3). There was no significant correlation between CD31-MVD in tumoral tissue and age, preoperative serum total PSA levels, tumor volume, Gleason score, perineural invasion, lymph node metastasis and local invasion ($p>0.05$). CD105 and CD31-MVD in the periphery was not correlated with clinical and histopathological findings.

Discussion

This study investigated the CD105 and CD31 antibodies and MVD inside the tumor and in the periphery. For both antibodies, the expression was higher inside the tumor compared to the periphery, which supports the presence of increased vascularity inside the prostatic carcinomas.

A number of studies have been carried out to identify the prognostic significance of MVD in prostate cancer. Divergent data about the relation between MVD and clinicopathological parameters in prostate cancer exists. Various antibodies were found to be associated with prognostic factors in some of the studies while some of the studies support the opposing opinions. Miyata et al. explained the reason for this discrepancy with different methodology of measuring MVD in cancers (10). In order to determine the MVD in our study, the hot spot method of Weidner et al., has been used (5). Weidner et al. and Bono et al. evaluated the MVD with a magnification of 200. (5, 11). In order to increase accuracy and the counted areas, we evaluated the MVD with

the same method but with a magnification of 400 and in four different areas.

In the literature, different antibodies were searched for MVD in prostate cancer. In one study the Factor 8 associated antigen was assessed in 98 prostate cancers, 5 prostate adenomas and 20 normal prostate tissues in order to compare the MVDs (12). The MVD in prostatic cancer has been found higher than MVD in prostate adenoma and normal prostate tissue (12). Kaygusuz et al. (13) reported that angiogenesis mediators such as Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), p53 and

Thrombospondin-1 (TSP-1) were expressed more in prostatic tumors than normal prostate tissue unlike basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) which did not differ in tumors. A prostate core biopsy study reported an association with the pathological stage and MVD in prostatectomy specimens (14). They also reported that it would be possible to guess the pathological stage by looking at the MVD in core biopsy (14).

While CD31 stains vessels both associated with tumors and normal tissues, CD105 is more specific to proliferating vessels in tumoral tissues (8). Our study showed that the CD105-MVD in the peritumoral tissue was lower than the CD31-MVD. These findings support that CD105 could be a potential indicator for proliferating epithelium. Moreover, CD105 staining was observed significantly lower after neoadjuvant hormonal therapy (NHT), whereas many CD31 and CD34 positively stained vessels were observed in degenerate area of cancer tissues in patients with NHT (7). As we excluded the patients



who had neoadjuvant therapy, we can't make a comment on the effect of therapies on MVD and relation with immunohistochemical agents. There are studies reporting lack of CD31 expression in some of the tumors (2, 15) as we also observed in three cases. But CD105 stained the tumor tissue in all of the samples.

The serum PSA level is an important tumor marker used in the diagnosis and follow-up of prostate cancer (16). From the clinicopathological parameters searched, we found a positive correlation between preoperative serum total PSA and CD105-MVD inside the tumor tissue. Similarly, El-Gohary et al. reported the same correlation between MVD detected by CD105 in prostate tumors and the preoperative serum total PSA level in their study (2). Also finding of higher CD105 staining in tumors with perineural invasion, lymph node metastasis and local invasion compared to the cases without these properties support the prognostic significance of CD105-MVD. Other studies also reported an association between CD105 and Gleason score, the local tumor stage and metastasis (2, 17).

Regarding CD31-MVD, Silberman et al. found out that cases with a Gleason score of 5-7, MVD, determined via CD31, is related to the progression of the disease (18). Another study however reported that CD31 does not provide additional information with respect to Gleason score and pathological stage in terms of disease progression evaluation (19). In the study that compared CD31 and MVD of needle biopsy and radical prostatectomy material of 61 cases, a correlation between microvessel density, pathological stage and the Gleason score has been found (20). We found that CD31-MVD was significantly associated with seminal vesicle invasion, extracapsular extension and the pathological stage.

As a conclusion, we found higher MVD in tumoral tissue compared to peritumoral region. Staining with CD105 and CD31 in the prostatic carcinomas is related to the some of the clinicopathological properties of patients and this finding makes these markers promising markers for future treatment modalities.

Acknowledgements: Surgical procedures were performed by M.F.K., R.O., G.T., A.T.T. and N.B.. M.K., I.U., and N.B collected data

and performed the analysis and the interpretation of data. Manuscript preparation was performed by M.F.K., M.K., and G.K. Drafting the article or revising it critically for important intellectual content was performed by all authors. All authors have approved the final version of the manuscript. No financial funding exists in preparing the manuscript or acquiring data.

Conflict of interest: None

Kaynaklar

1. Weidner N. The importance of the tumor angiogenesis, *Am J Clin Pathol.* 2004;122:675-7
2. El- Gohary YM, Silverman JF, Olson PR, Liu YL, Cohen JK, Miller R. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in prostatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(4):572-9
3. Humphrey PA. Prostate Gland Development and Anatomic Structure. Humphrey PA. Prostate Pathology. American Society for Clinical Pathology: Chicago, 2003:3-29
4. Epstein JI, Algaba F, Allsbrook WC, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo AM . Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, 2004:158-92
5. Weidner N, Carroll P, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol.* 1993;143:401-9
6. Rubin MA, Buyyounouski M, Bagiella E, Sharir S, Neugut A, Benson M. Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage and clinical outcome. *Urology.* 1999;53(3):542-7
7. Miyata Y, Mitsunari K, Asai A, Takehara K, Mochizuki Y, Sakai H. Pathological significance and prognostic role of microvessel density, evaluated using CD31, CD34, and CD105 in prostate cancer patients after radical prostatectomy with neoadjuvant therapy. *Prostate.* 2015;75:84-91
8. Nikolaos AD, Shaija S, Ling X, Fan F, Michael G, Sherry JL. Endoglin (CD105): A Marker of Tumor Vasculature and Potential Target for Therapy. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(7):1931-7
9. Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(12):2514-23
10. Miyata Y, Sakai H. Reconsideration of the clinical and histopathological significance of angiogenesis in prostate cancer: Usefulness and limitations of microvessel density measurement. *Int J Urol.* 2015;22(9):806-15
11. Bono AV, Celato N, Cova V, Salvatore M, Chinetti S, Novario R. Microvessel density in prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(2):123-7



12. Strohmeier D, Rössing C, Strauss F, Bauerfeind A, Kaufmann O, Loening S. Tumor angiogenesis is associated with progression after radical prostatectomy in pT2 / pT3 prostate cancer. *Prostate*. 2000;42(1):26-33
13. Kaygusuz G, Tulunay O, Baltacı S, Gogus O. Microvessel density and regulators of angiogenesis in malignant and nonmalignant prostate tissue. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(3):841-50
14. Rogastch H, Hittmair A, Reissigl A, Mikuz G, Feichtinger H. Microvessel density in core biopsies of prostatic adenocarcinoma: a stage predictor? *J Pathol*. 1997;182(2):205-10
15. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI, Georgoulas V, Gatter KC, Harris AL. Intratumoral angiogenesis: a new prognostic indicator for stage I endometrial adenocarcinomas? *Oncol Res*. 1999;11(4):205-12
16. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991;145(5):907-23
17. Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. *Prostate*. 2002;51(4):268-75
18. Silberman MA, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Tumor angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy but not with pathologic stage in Gleason sum 5 to 7 adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 1997;79(4):772-9
19. Acar C, Sözen S, Erdem Ö, Gürocak S, Yılmaz G, Bozkırlı İ. Prostat kanserinde mikrodamar yoğunluğu, Ki-67 ve P53 ekspresyonu ile klinikopatolojik ölçütler ve hasta prognozu arasındaki ilişki. *Türk Üroloji Dergisi*. 2006;32(4):478-85
20. Dugonjic AS, Usaj SK, Eri Z, Latinovic LT. Significance of microvessel density in prostate cancer cor biopsy. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(4):317-27



Invasive Device Related Nosocomial Infections in Adult Intensive Care Unit of an Oncology Hospital: Evaluation of Five Years

Onkoloji Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Araçla İlişkili Hastane Enfeksiyonları: Beş Yıllık Değerlendirme

Gülşen İskender¹, Sabahat Çeken¹, Mustafa Cihat Oğan¹, Habip Gedik², Fazilet Duygu¹, Mustafa Ertek¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Dr.sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:03/12/2015 Dergiye Kabul Tarihi:19/01/2016 Doi 10.5505/aot.2016.48030

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları sürveyansının enfeksiyon kontrol önlemlerinin planlanmasında önemli rolü vardır. Bu çalışmada amacımız, 2009-2013 yılları arasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi ve malignite varlığının mortalite oranları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonlarına yönelik aktif sürveyans yapılmaktadır. Hastalara ait veriler Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı Ağı kayıtlarından alınmıştır. Mikroorganizma tanımlaması klasik yöntemlerle yapılmış, VITEK 2 otomatize sistem ile teyit edilmiştir. Hastane enfeksiyonu tanısı “Centers for Diseases Control and Prevention” kriterlerine göre konulmuştur.

BULGULAR: Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu insidansı bu dönem içinde ortalama 40,75/1000 hasta günü olup, %85-100’ünü invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları oluşturmuştur. Santral venöz kateter kullanım oranı ile santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu hızlarında beş yılda anlamlı azalma saptanmıştır (p= 0,0005). Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları ve ventilatör ilişkili pnömonilerde Gram negatif basiller daha fazla izole edilmiş ve özellikle *Acinetobacter spp*’nin önemli sorun teşkil ettiği gözlemlenmiştir. Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında Gram negatif basiller ve kandidalar en çok izole edilen mikroorganizmalar olmuştur. İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu gelişen maligniteli hastalarda yoğun bakım mortalite oranı 2013 yılında, diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p= 0,010).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastanemizde santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu hızlarında bir miktar gerileme varken diğer invaziv araç ilişkili enfeksiyonların yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir. Yoğun bakım ünitemizde *Acinetobacter spp* enfeksiyonlarının ciddi bir problem oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu olan hastalarda malignite varlığının yoğun bakım mortalite oranlarını artırdığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv araç, hastane enfeksiyonları, yoğun bakım ünitesi, mortalite, malignite

ABSTRACT

INTRODUCTION: Surveillance of invasive device related nosocomial infections is important for planning infection control procedures. We aimed to evaluate these infections in intensive care unit patients during the period between 2009 and 2013 and the effect of malignancy on mortality rates in this group.

METHODS: Surveillance of nosocomial infections is done prospectively in our intensive care unit. The data of patients were recorded from our national surveillance system. The causative microorganisms of nosocomial infections were classified by conventional methods and verified by VITEK 2 automated system. “Centers for Diseases Control and Prevention” criteria were used to diagnose nosocomial infections.

RESULTS: Mean nosocomial infection incidence in this period was 40,75/1000 patient days and 85-100% of them were invasive device related nosocomial infections. We found that the usage of central venous catheter and catheter related bloodstream infection rates were declined significantly during this period (p: 0,0005). Gram negative bacilli, especially *Acinetobacter spp* were the most common microorganisms that caused catheter related blood stream infections and ventilator associated pneumoniae. Gram negative bacilli and *Candida spp.* were the most common microorganisms causing catheter related urinary tract infections. Intensive care unit mortality rates were statistically higher in patients with malignancy than the others in 2013 (p:0,010).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We observed that catheter related blood stream infection rates were decreased during the study period while catheter related urinary tract infections and ventilator associated pneumoniae rates did not change during the study period. *Acinetobacter baumannii* is a serious problem in our intensive care unit. We observed that intensive care unit mortality rate is higher in patients with invasive device related nosocomial infections in the presence of malignancy.

Keywords: Invasive device, nosocomial infections, intensive care unit, mortality, malignancy

Giriş

İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları, santral/periferik venöz kateter, üriner sistem kateteri ve mekanik ventilasyon gibi invaziv uygulamalardan 48 saat sonra başlayan enfeksiyonlardır (1).İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları (İAİHE), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir (2). Malignite gibi altta yatan ağır hastalıklar, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve invaziv girişimler YBÜ'lerindeki enfeksiyon oranlarını artırmaktadır. Enfeksiyon kontrol tedbirleri ile bu enfeksiyonların önemli bir kısmı önlenabilir. YBÜ'lerinde İAİHE aktif sürveyansı yapılmasıyla aynı hastanede ve hastaneler arasında, hastane enfeksiyonlarının karşılaştırması ve uygun kontrol önlemlerinin planlanması mümkün olabilmektedir. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) ve National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) tarafından önerilen formüllere göre hesaplanmış hastane enfeksiyonu insidans dansitesi (HEİD) ve İAİHE hızları, benzer kurumlar arasında karşılaştırma yapmada iyi bir ölçüt oluşturmaktadır (3,4). Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) birimi tarafından açıklanan yıllık sürveyans raporları da ülkemizdeki hastanelerin raporlarını gözlemleme ve kıyaslama imkanı sağlamıştır. Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitesinde 2009 - 2013 yıllarında saptanan invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları ve malignite varlığının mortalite oranları üzerindeki etkisi retrospektif olarak irdelenmiştir.

Yöntem ve Gereçler

Hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'sinde yatan hastalarda 2009-2013 yıllarında gelişen İAİHE' ları hastaya ve laboratuvara dayalı aktif sürveyans yöntemi ile enfeksiyon kontrol hemşireleri ve enfeksiyon kontrol hekimi tarafından izlenmiş ve kaydedilmiştir.Hastane enfeksiyonu tanıları CDC tanım kriterlerine göre konulmuştur. Yatan hasta sayısı, yatış günü, mekanik ventilatör (MV) günü, üriner kateter (ÜK) günü ve santral venöz kateter (SVK) günü, gelişen enfeksiyon sayısı ve tipi ile ilgili veriler hesaplanmıştır.

Hastane enfeksiyonu insidansı: HE sayısı / hasta yatış günü x 1000

İnvaziv araç kullanım oranları: invaziv araç kullanım günü / hasta yatış günü

İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu hızları: yıllık araç ilişkili HE sayısı / invaziv araç kullanım günü x1000

Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalar Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda tanımlanmıştır.Etkenlerin tanımlanması için konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra VITEK 2 (Biomérieux, France) tam otomatize bakteri tanımlama sistemi kullanılmıştır. Hastaların tanısı (malignite tanısı olan ve olmayan) ve tedavi sonucu (yoğun bakımdan taburcu veya yoğun bakımda ölüm) yoğun bakım ünitesi kayıtlarından alınmıştır.

Aralık 2012'den itibaren yoğun bakım ünitesinde invaziv araç bakımında "bundle" sistemi uygulaması başlatılmıştır. Bu uygulamaya göre intravenöz kateterlerde, aseptik şartlara uyulması, temas öncesi el hijyeni, pansumanın aseptik kurallara uygunluğu, intravenöz tedavilerin aseptik kurallara uygun olarak yapılması ve her gün kateterin gerekliliği kontrol edilmiştir. Mekanik ventilatör uygulanan hastalarda ise "bundle" uygulamasında ağız bakımı, yatak başının 30-45 derece yüksek olması, peptik ülser ve derin ven tromboz profilaksisi, aspirasyonun uygun ve aseptik yapılması, ventilatör devrelerinin temizliği, subglotik tüp uygulanmasının kontrolü ve kaf basıncının monitorizasyonu, üriner kateter bakımı ile ilgili ise uygun torba pozisyonu, kateterin bacağı sabitlenmesi, konumunun uygunluğu, torbanın yere değmemesi ve uygun boşaltılması kontrol edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, SPSS 16.0 (Chicago, IL) programına kaydedilmiş, verilerin dağılımına göre parametrik ve non-parametrik testler yapılmıştır. İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite oranları malignitesi olan ve olmayan hastalar arasında ve yıllara göre kıyaslanmıştır. Hazard ratio mortal olan ve olmayan hastalarda risk faktör (malignite) varlığı karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

Bulgular

Hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'si 12 yataklı olup hematolojik/solid organ malignitesi ve malignite dışı tanısı olan hastalar takip edilmektedir. Çalışmanın yapıldığı yıllarda gün içinde her 2 hastaya bir hemşire, gece nöbetleri ve hafta sonlarında ise 3 hastaya bir hemşire bakım vermiştir. Bu ünite 2009-2013 yılları arasında yıllık ortalama 3400 hasta günü ile hasta takip edilmiştir.

Hastane enfeksiyonları insidansı YBÜ' sinde 2009 yılında 40,17/1000, 2010 yılında 42,35/1000, 2011 yılında 43,42/1000, 2012 yılında 37,87/1000 ve 2013 yılında ise 39,98/1000 hasta günü olarak hesaplanmıştır. Beş yıllık ortalama hastane enfeksiyonu insidansı 40,75/1000 hasta günü olarak bulunmuştur. YBÜ' sinde en sık saptanan enfeksiyonlar kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları olmuştur. Hastane enfeksiyonlarının %85-100'ini invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları oluşturmuştur, İAİHE/HE oranlarının yıllara göre dağılımı tablo 1'de sunulmuştur.

Yoğun bakım ünitesinde invaziv araç kullanım oranları ve İAİHE hızı yıllara göre ve National Healthcare Safety Network (NHSN) ve UHESA persentilleri ile kıyaslamalı olarak tablo 2'de sunulmuştur. Mekanik ventilasyon kullanım oranı ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hızları, üriner kateter kullanımı ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (Kİ-ÜSE) hızlarında yıllara göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Santral venöz kateter (SVK) kullanım oranı ile santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (SVKİ-KDE) hızlarında beş yılda anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,0005$).

İzole edilen mikroorganizmalar incelendiğinde; invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonlarında beş yılda Gram negatif bakteriler %75 oranlarla Gram pozitiflere (%15,3) üstünlük göstermiş olup, kandidalar ise %9,4 oranında izole edilmiştir. İAİHE'lerinden izole edilen mikroorganizmalar tablo3-5'te gösterilmiştir. İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu gelişen malignite tanısı olan ve malignite tanısı olmayan hastaların sayısı tablo 6'da verilmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde İAİHE gelişen hastalarda yoğun bakım mortalite oranlarının

beş yıllık seyri Grafik 1'de görülmektedir. Malignite tanısı olan hastalarda yoğun bakımda mortalite gelişimi, malignite tanısı olmayan hastalara göre 2012 yılı dışında daha yüksek olup, 2013 yılında bu oran istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p: 0,010$, hazard ratio: 3,63 %95 confidence interval: 1,4- 9,44).

Yoğun bakım ünitemizde invaziv araç bakımında "bundle" sistemine uyum değerlendirildiğinde, 2012 yılında uygulamaya uyum %90, sonraki yıllarda ise SVK bakımında uyum %100, mekanik ventilasyonda kaf basıncının monitorizasyonu yapılamadığından uyum %90, üriner kateter bakımında ise zaman zaman idrar torbasının uygun şekilde boşaltılmadığı ve uyumun %80'e düştüğü tespit edilmiştir.

Tartışma

Yoğun bakım hastaları, altta yatan ciddi hastalıkları olan, konak savunma mekanizmaları bozulmuş, invaziv girişimlerin sık olarak uygulandığı hastalardır. Bu nedenle diğer hastane birimlerine göre bu ünitelerde enfeksiyonlar 5-10 kat daha fazla görülmekte ve daha ciddi sonuçlara yol açabilmektedirler (5). Bizim çalışmamızda HE insidansı 2009-2013 arasında ortalama 40,75/1000 hasta günü olup, bu enfeksiyonların %85-100'ünü İAİHE'leri oluşturmuştur. Ülkemizdeki YBÜ'lerinde yapılan çalışmalarda HE hızları %5.3 ile %56.1 arasında değişmektedir (5-9). Hastanemizin, YBÜ'sinde yatan hastaları genellikle komplike onkolojik cerrahi girişimler yapılmış, kemoterapi / radyoterapi almış veya almakta olan, hematolojik maligniteli hastalar veya kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalar oluşturmaktadır. Dolayısıyla hastaların çoğunun immün sisteminin baskılanmış olması, invaziv araç ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının sık ve süresinin uzun olması, yoğun iş yükü nedeniyle enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun azalması, bu yüksek enfeksiyon oranlarını açıklayabilir.

Ülkemizde yayınlanan bazı çalışmalarda ve EPIC II çalışmasında, YBÜ'lerinde en sık görülen HE türleri pnömoni, bakteremi ve ÜSE olarak sıralanmaktadır. (1,10,11). Hastanemiz YBÜ'sinde İAİHE'lerine bakıldığında 2009 ve 2010 yıllarında sıklık açısından sırayla SVKİ-KDE > Kİ-ÜSE > VİP gelmekteyken, 2011-2013 yıllarında bu

sıralama VIP > Kİ-ÜSE > SVKİ-KDE şeklinde değişmiştir (Tablo 1). Bu sıralama farklı merkezlerde değişiklik göstermektedir. Bu durum, her hastanenin sürveyans verilerine dayanarak kendi enfeksiyon kontrol politikasını geliştirmek ve önceliklerini belirlemek zorunda olduğunun bir kanıtıdır (12, 13). Merkezimiz yoğun bakım ünitesinde Aralık 2012'den itibaren invaziv araç bakımında "bundle" sistemi uygulaması başlatılmıştır. Verilerimize bakıldığında bu uygulama ile birlikte SVK kullanım oranı ve SVKİ-KDE hızında başarılı bir düşüş sağlanmışken üriner kateter ve ventilatör kullanım oranları ve enfeksiyon hızlarında aynı başarı elde edilememiştir (Tablo 2). Bunun nedenleri; yoğun iş yükü ve bazen malzeme eksikliği (örn; mekanik ventilasyonda kaf basıncının monitorizasyonunun yapılamaması) nedeniyle "bundle" uygulamasının özellikle gece ve hafta sonu nöbetlerinde bakım veren hemşireler tarafından tam yerine getirilememesi, yoğun bakım ünitemizde yatan hastaların çoğunlukla komplike malignite tanılı olmaları ve uzun süre yoğun bakım yatışı nedeniyle hastane enfeksiyonu etkeni olan dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyonu ve ileri evre malignite tanısı olan hastaların palyatif bakım servisinde yatak sayısının kısıtlı olmasından dolayı Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'sine endikasyon dışı yatırılması sayılabilir.

Yoğun bakım ünitelerinde birçok çalışmada İAİHE'lerinde Gram negatif mikroorganizmaların daha baskın olduğu bildirilmiştir. (13,14). Bizim çalışmamızda da YBU'sinde 5 yılda elde edilen tüm İAİHE etkenlerinde Gram negatifler Gram pozitiflere üstünlük göstermiştir.

Enfeksiyon etkenlerinin spesifik bölgelere göre dağılımına bakıldığında; beş yıllık sürede SVKİ-KDE'lerinde Gram negatif mikroorganizmalar Gram pozitif mikroorganizmalardan daha fazla izole edilmiş ve özellikle *Acinetobacter spp.*'nin önemli sorun teşkil ettiği gözlemlenmiştir. Halbuki ülkemizde yapılan pek çok çalışmada Gram pozitif kokların bu enfeksiyon türünde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15,16)

Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında; Gram negatif mikroorganizmalar ve kandidalar en çok izole

edilen mikroorganizmalar olmuştur. Benzer şekilde ÜSE ataklarında Gram negatif basiller ve kandida türlerinin baskın olduğunu bildiren bir çok çalışma vardır (7,13,16, 17). VIP'de Gram negatif mikroorganizmalar çoğunlukla izole edilmiş ve 2009'dan başlayan beş yıllık periyotta *A. baumannii* etken olarak ilk sırada yer almıştır. *Acinetobacter* türlerinin sıklığı hastanemizde olduğu gibi ülkemizde ve diğer ülkelerdeki bazı merkezlerde de giderek artış göstermektedir (5,16,18)

Yoğun bakım ünitesinde malignite varlığının mortalite üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bir çalışmada ileri evre ve genel durumu kritik olan maligniteli hastalarda malignite tanısı olmayanlara kıyasla YBÜ'nde mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur ve palyatif tedavi aşamasına gelmiş ileri evre maligniteli hastalarda yoğun bakım servisine yatışın tartışmalı bir konu olduğu düşünülmüştür (19).

Bir cerrahi YBÜ'nde yapılan diğer bir çalışmada ise malignite varlığı 12 ay sağ kalımı etkilemediği, ileri yaş, taburculukta SAPS (simplified acute physiology score) indeksin yüksekliği ve uzun süre YB yatışı, sağ kalımı etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir (20). Tayland'da yapılan bir araştırmada YBÜ'ne yatırılan hematolojik maligniteli hastalarda tedavi sonucu ve erken mortalite risk faktörleri değerlendirilmiş, mortalite oranı %55,2 bulunup, nötropeni, mekanik ventilasyon, vazopresör kullanımı, kreatinin yüksekliği ve APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) skorunun yüksek olması mortaliteyi etkileyen önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (21). Brezilya'da 28 YBÜ'sinde mekanik ventilasyon (invaziv veya non invaziv) ihtiyacı olan yetişkin kanser hastalarında yapılan bir prospektif kohort çalışmasında mortaliteyi etkileyen faktörler ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite oranı yüksek (%73) bulunmuş ve ileri evre malignitenin, sonucu kötü etkilediği bildirilmiştir. Merkezimiz YBÜ'sinde genelde malignite tanısı olan hastalarımızda mortalite oranı malignite tanısı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olup, 2013 yılında bu fark istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 1: Yoğun bakım ünitesinde yıllara göre İnvaziv Araç İlişkili Hastane Enfeksiyonu / Hastane Enfeksiyonu oranları

HE tipi	2009 İAİHE/HE (%)	2010 İAİHE/HE (%)	2011 İAİHE/HE (%)	2012 İAİHE/HE (%)	2013 İAİHE/HE (%)
SVKİ-KDE/KDE	48/52 (92,30)	48/53 (90,56)	35/35 (100)	30/35 (85,71)	23/27 (85,18)
VİP/Pnömoni	30/31 (96,77)	36/36 (100)	59/59 (100)	53/53 (100)	76/76 (100)
Kİ-ÜSE /ÜSE	26/26 (100)	35/35 (100)	48/48 (100)	43/43 (100)	47/48 (97,91)
Diğer	0/4 (0,00)	0/8 (0,00)	0/8 (0,00)	0/3 (0,00)	0/6 (0,00)
Toplam	104/113 (92,03)	119/132 (90,15)	142/150 (94,66)	126/134 (94,02)	146/157 (92,99)

HE: Hastane Enfeksiyonu, İAİHE: İnvaziv Araç İlişkili Hastane Enfeksiyonu, SVKİ-KDE: Santral Venöz Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, KDE: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni, Kİ-ÜSE: Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu, ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu

Tablo 2: İnvaziv araç kullanım oranları ve invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları hızlarının yıllara göre dağılımı. NHSN ve UHESA persentilleri ile kıyaslamalı

Yıl	MV kullanım oranı	VİP hızı	ÜK kullanım oranı	Kİ-ÜSE hızı	SVK kullanım oranı	SVKİ-KDE hızı
2009 NHSN UHESA	0,61 >90 75-90	17,46 >90 50-75	0,94 >90 50	9,86 >90 >90	0,74 >90 50-75	23,01 >90 >90
2010 NHSN UHESA	0,63 >90 50	18,23 >90 75	0,95 >90 25	11,86 >90 >90	0,78 >90 75	19,74 >90 >90
2011 NHSN UHESA	0,71 >90 75	24,10 >90 75	0,95 >90 25	14,57 >90 >90	0,83 >90 75-90	12,15 >90 >90
2012 NHSN UHESA	0,73 >90 75	20,39 >90 75	0,95 >90 25	12,81 >90 >90	0,74 >90 75	11,50 >90 75-90
2013 NHSN UHESA	0,69 - 50-75	28,14 - >90	0,93 - 10-25	12,83 - >90	0,63 - 50	9,35 - 75

MV: Mekanik Ventilator, VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni, ÜK: Üriner Kateter, Kİ-ÜSE: Kateter ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu, SVK: Santral Venöz Kateter, SVKİ-KDE: Santral Venöz Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Tablo 3: Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı

Mikroorganizma	2009 N(%)	2010 N(%)	2011 N(%)	2012 N(%)	2013 N(%)
<i>Acinetobacter spp</i>	10 (20,83)	12(25)	5 (14,29)	7 (23,33)	10 (43,47)
<i>Pseudomonas spp</i>	7 (14,58)	4(8,33)	3 (8,58)	2 (6,67)	0 (0,00)
<i>Ecoli</i>	8 (16,66)	2(4,16)	1 (2,85)	2 (6,67)	1 (4,34)
<i>Klebsiella spp</i>	6(12,51)	11(22,91)	3 (8,58)	2 (6,67)	1 (4,34)
<i>S.aureus</i>	3 (6,25)	0 (0,00)	1 (2,85)	0 (0,00)	1 (4,34)
KNS	4 (8,34)	11(22,91)	14 (42)	11 (36,66)	6 (26,14)
<i>Enterococcus spp</i>	4 (8,33)	4(8,33)	2 (5,71)	2 (6,67)	1 (4,34)
<i>Candida spp</i>	5 (10,41)	0(0,00)	1 (2,85)	4 (13,33)	2 (8,69)
Diğer	1 (2,09)	4(8,33)	5 (14,28)	0 (0,00)	1 (4,34)
Toplam	48(100)	48(100)	35 (100)	30 (100)	23 (100)

KNS: Koagülaz negatif stafilkoklar, Diğer: *Serratia spp*, viridans sterptokoklar, *Proteus spp*, *Stenotrophomonas spp*, *Enterobacter spp*

Tablo 4: Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı

Mikroorganizma	2009 N(%)	2010 N(%)	2011 N(%)	2012 N(%)	2013 N(%)
<i>Acinetobacter spp</i>	2 (7,71)	7 (20)	7 (14,58)	14 (32,55)	4 (8,51)
<i>Pseudomonas spp</i>	8 (30,76)	9 (25,71)	2 (4,16)	2 (4,65)	3 (6,38)
<i>Ecoli</i>	6 (23,07)	3 (8,57)	12 (25)	6 (13,95)	7 (14,89)
<i>Klebsiella spp</i>	1 (3,84)	4 (11,42)	7 (14,58)	2 (4,65)	6 (12,78)
<i>Enterococcus spp</i>	3 (11,53)	0 (0,00)	5 (10,41)	4 (9,3)	9 (19,15)
<i>Candida spp</i>	4 (15,38)	10 (26,55)	9 (18,75)	8 (18,62)	16 (34,04)
Diğer	2 (7,71)	3 (8,57)	6 (12,50)	7 (16,28)	2 (4,25)
Toplam	26 (100)	35 (100)	48 (100)	43 (100)	47 (100)

Diğer: *Serratia spp*, viridans sterptokoklar, *Proteus spp*, *S.aureus*, koagülaz negatif stafilkoklar, *Stenotrophomonas spp*, *Enterobacter spp*

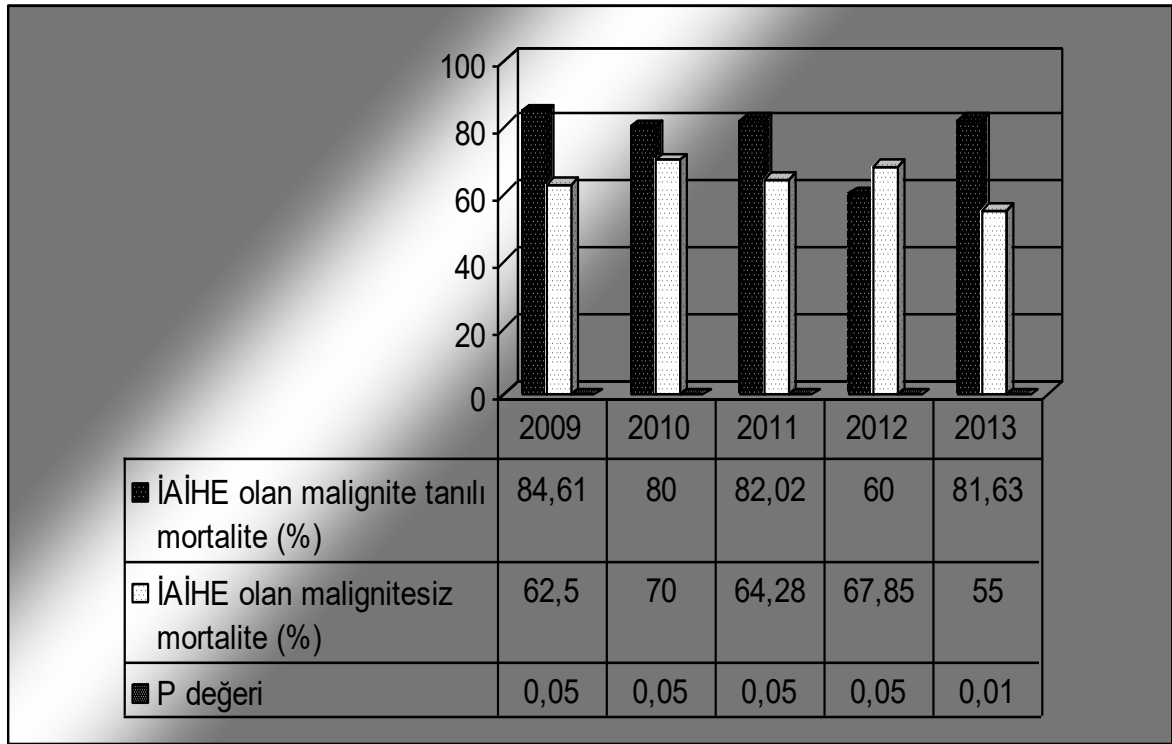
Tablo 5: Ventilator ilişkili pnömonilerden izole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı

Mikroorganizma	2009 N(%)	2010 N(%)	2011 N(%)	2012 N(%)	2013 N(%)
<i>Acinetobacter spp</i>	13 (43,34)	17 (47,23)	32 (53,23)	35 (66,03)	39 (51,31)
<i>Pseudomonas spp</i>	10 (33,34)	8 (22,22)	10 (16,94)	10 (18,90)	14 (18,42)
<i>Klebsiella spp</i>	1 (3,33)	6 (16,66)	5 (8,47)	3 (5,66)	11 (14,49)
<i>Candida spp</i>	1 (3,33)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (3,94)
Diğer	5 (16,66)	5 (13,88)	12 (20,33)	5 (9,43)	9 (11,84)
Toplam	30 (100)	36 (100)	59 (100)	53 (100)	76 (100)

Diğer: *Serratia spp*, viridans sterptokoklar, *Proteus spp*, *S.aureus*, Koagülaz negatif stafilkoklar, *Enterococcus spp*, *Stenotrophomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Aspergillus spp*

Tablo 6: Yoğun bakım ünitesinde invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu saptanan maligniteli ve malignitesiz hasta sayısı

YIL	Maligniteli hasta sayısı	Malignitesiz hasta sayısı	Toplam hasta sayısı
2009	26 (%52)	24	50
2010	15 (%33)	30	45
2011	39 (58)	28	67
2012	40 (58,8)	28	68
2013	49 (%55)	40	89



G

rafik 1: Yoğun bakım ünitesinde invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu saptanan malignite tanılı ve malignitesiz hastalarda yıllar içinde mortalite oranları
İAİHE: İnvaziv Araç İlişkili Hastane Enfeksiyonu

Sonuç

Hastanemizde SVKİ-KDE hızlarında bir miktar gerileme varken VİP ve Kİ-ÜSE hızlarının yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir ayrıca hastanemiz YBÜ'sinde *Acinetobacter spp* enfeksiyonlarının ciddi bir problem oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Mekanik ventilatör ve üriner kateter bakımında “bundle” uygulamasına dikkatlice uyulması ve

bu konuda uzmanların ve yoğun bakım personelinin sürekli eğitim ve denetimi gerektiğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz sonuçlara göre invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu olan yoğun bakım hastalarında, malignite varlığı sağkalımı etkilemektedir.

Çıkar çatışması: Çalışmacılar arasında çıkar çatışması yoktur, çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009; 302: 2323-9
2. Gaynes R, Richards C, Edwards J, et al. Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infection. *Emerging Infect Dis*. 2001;7: 295-8
3. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2011, Device-associated module. *AJIC*. 2013; 41: 286-300
4. Dudeck MA, Weiner LM, Bridson KA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *AJIC*. 2013; 41: 1148-1166
5. Dizbay M, Baş S, Gürsoy A, ve ark. Invasive device-related infection surveillance in intensive care units of Gazi University Hospital in 2006-2007. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009; 29: 140-5
6. Akalın H. Infections in intensive care units: risk factors and epidemiology. *Turkish Journal of Hospital Infections*. 2001; 5: 5-16
7. Motor VK, Evirgen O, Yula E, ve ark. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitesinde 2011 yılında sağlık hizmeti ile ilişkili infeksiyonların değerlendirilmesi. *Aknem Derg*. 2012; 26: 137-42
8. Akin A, Coruh AE, Alp E ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal infeksiyonlarda antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg online*. 2011; 33: 1-6
9. İnan D, Saba R, Keskin S ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonları. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2002; 2: 129-35
10. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve direnç profillerinin değerlendirilmesi. *J Turk Soc Int Care Med*. 2010; 8: 13-7
11. Gurbuz A, Sungurtekin H, Gurbuz M ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde görülen hastane infeksiyonları. *J Turk Soc Int Care Med*. 2010; 8: 6-12
12. Kaya S, Yılmaz G, Cakır E, et al. Device associated hospital infections in neurology- neurosurgery intensive care unit of technical university faculty of medicine. *J.Neurol.Sci.[Turk]*. 2010; 27: 377-85
13. Akgül A, Karataş M, Öztürk B, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Yoğunbakım Ünitelerinde 5 yıllık İnvasiv Araçla İlişkili Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2014; 12: 13-24
14. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arıkan OA, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium(INICC). *J Hosp Infect*. 2007; 65: 251-7
15. Ak O, Batırel A, Ozer S, et al. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. *Med Sci Monit*. 2011; 17: 29-34
16. Oncul A, Koculu S, Elevli K. Bir Devlet Hastanesi'nin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2012; 46: 61-2
17. Geyik MF, Ustun C, Hoşoğlu S ve ark. Dicle Üniversitesi Hastanesinde alet ilişkili hastane infeksiyonları. *Ankem Derg*. 2007; 21: 150-4
18. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al. Acinetobacter baumannii ventilator associated pneumonia: epidemiological and clinical. *ICM*. 2005; 31: 649-55
19. Markou N, Demopoulou E, Myrianthefs P. The critically ill patient with cancer - indications for Intensive Care Unit admission and outcomes. *J BUON*. 2008; 13: 469-78
20. Weiler N, Waldmann J, Bartsch DK, et al. Outcome in patients with long-term treatment in a surgical intensive care unit. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 ; 397: 995-9
21. Khwankeaw J, Bhurayanontachai R. Mortality correlation factors in patients with lymphoma and acute myeloid leukemia admitted into the intensive care unit at a referral center in the south of Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2014 ; 97: 77-83

Prostat Kanseri Duodenum Metastazı: Nadir Olgu Sunumu

Duodenum Metastasis of Prostate Cancer: A Rare Case Presentation

Ferit Aslan¹, Emine Benzer², Mustafa Cengiz³, Havva Yeşil Çinkır¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Hüseyin Kanmaz¹, Fatih Yıldız¹, Emrah Eraslan¹, Necati Alkış¹, Berna Öksüzöğlü¹, Umut Demirci¹

¹Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:17/04/2015 Dergiye Kabul Tarihi:20/06/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.47965

ÖZET

Prostat kanseri erkeklerde çok sık görülen bir kanserdir. En sık metastaz yerleri lenf nodu ve kemiklerdir. Ancak uzun sağ kalım süresi olan hastalarda nadir olarak hipofiz, larinks ve cilt tutulumu da olabilmektedir. Gastrointestinal sistem tutulumları da ancak vaka sunumu şeklinde literatürde bildirilmiştir. Duodenum metastazı, 2014 yılına kadar 3 vakada bildirilmiştir. Biz de yaygın kemik metastatik olan bir hastada gelişen izole duodenum metastazlı hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Metastaz, Duodenum.

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in males. The most common metastatic regions for prostate cancer are the lymph nodes and bone. Unexpected metastasis sites, such as the pituitary gland, larynx, and skin, have been reported which is associated with long survival. Gastrointestinal system involvement has been also reported as case presentations. Until 2014, duodenum metastasis was reported in three patients. Herein, we aimed to present a patient who had widespread bone metastasis, as well as isolated duodenum metastasis at diagnosis.

Keywords: Prostat cancer, Metastasis, Duodenum

Introduction

Prostate cancer is the most common cancer in males. In the US, it is estimated that there will be 233,000 new diagnoses, and approximately 29,480 mortalities in 2014 (1). According to the 2009 cancer statistics in Turkey, it is the second most common cancer after lung cancer. It has an incidence of 36.1/100,000 (2).

Twenty percent of the patients are metastatic at diagnosis. The most common metastatic regions for prostate cancer are the lymph nodes and bone (3). Unexpected metastasis sites, such as the pituitary gland, larynx, and skin, have been reported in advanced stages of the metastatic disease, which is associated with long survival (3-7). Gastrointestinal system (GIS) involvement has been also reported as case presentations (8-13). Until 2014, duodenum metastasis was reported in three patients (14). Herein, we aimed to present a patient who had widespread bone metastasis, as well as isolated duodenum metastasis at diagnosis.

Case Report

A 62-year-old male patient was admitted with pain in his right leg. The physical examination revealed that the patient had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of 2, and had limited and painful movement in his right leg. Other system examinations were normal. Magnetic resonance imaging of right hip showed a lesion mass, with an approximate diameter of 6.5x7.5 cm in the right superior acetabulum and in the iliac bone. Bone scintigraphy showed activity involvement that was associated with widespread bone metastasis in bilateral costa bilateral iliac bone, right sacroiliac area, right acetabulum, and the femoral head. Thorax computerized tomography (CT) showed mediastinal and right hilar lymphadenopathies (LAP), the largest being 26 mm in size, and lesions destructing the right seventh and ninth costa. Abdominal CT showed wall thickening (approximately 20 mm) on the level of the stomach fundus, and 14 mm paraceliac LAP,



while the prostate gland was 50x38 mm, and had a homogenous structure.

The biopsy of the expansile mass in the left seventh costa showed fibrous stromal cords and a tumor consisting of small groups and having local contusion artefacts. Tumor consisted of atypical epithelial cells with hyperchromatic nuclei, narrow cytoplasm, and high mitotic activity. Tumor cells were infiltrated in the bone tissue in a certain area. Immunohistochemical (IHC) staining for CK, CK7, PSA, and NSE (focal) showed positive staining, whereas LCA, synaptophysin, chromogranin, TTF-1, PSMA, CDX2, and CK20 were negative. Histomorphological and IHC studies were consistent with prostate carcinoma metastasis (Fig. 1). Total PSA level was 3.9 ng/ml, and total testosterone level was 129 ng/ml.

Endoscopy was planned as the patient had decreased oral feeding, and complaints of nausea. Upper GIS endoscopy showed erosive gastritis, gastritis and duodenal ulcers, and narrow pylor canal. The gastric biopsy had benign features. Duodenum biopsy showed tumor tissue consisting of atypical epithelial cells; these cells had a monotonous appearance, hyperchromatic nuclei, narrow cytoplasm, and were highly mitotic. The tumor comprised the lamina propria, muscularis mucosa, and submucosal areas, and caused local erosions; it was mostly solid, had defined boundaries, and caused local infiltrations in the form of irregular solid islands. The Ki-67 proliferation index was 40%, and local lymphovascular tumor embolism was observed. The IHC staining of the duodenum sections showed positive staining for NSE, CK7 (faint), and PSA (focal, faint). On the other hand, sections stained negative for CK20, PSMA, synaptophysin, chromogranin, CD56, and TTF-1 (Fig. 2). The tumor had similar morphological and IHC features to the specimen that was collected from the costa, and was interpreted as prostate cancer. A prostate biopsy was planned, but the patient refused. Due to local pain, 10x300 cGy palliative radiotherapy was administered to the sacroiliac region. The patient was started on a treatment regime involving leuprolide (a LHRH agonist; 11.25 mg; every three months), and zoledronic acid (intravenous; every 28 days).

Figure 1a. Metastatic tumor islands neighbouring bone lamel, Hematoxylin-Eosin x 200

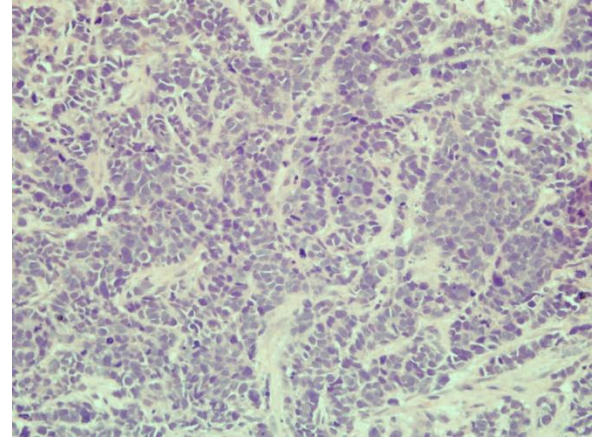


Figure 1 b. Tumoral tissue consisting of atypical epithelial cell islands

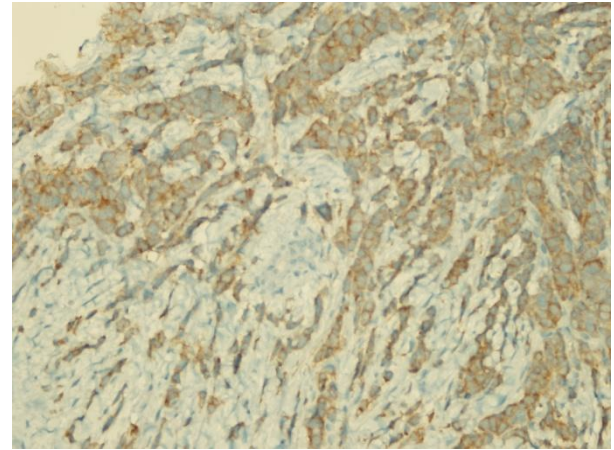


Figure 1c. Immunohistochemical staining of PSA in tumor cells, PSA-IHC x400

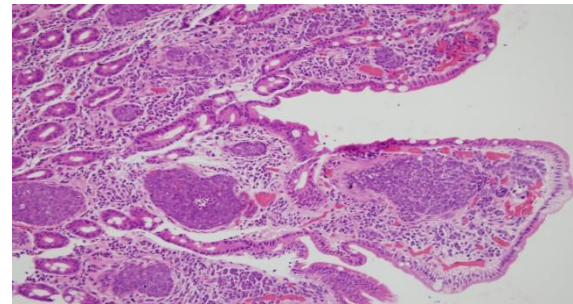


Figure 2a. Metastatic tumor islands in duodenum lamina propria, Hematoxylin-Eosin x 200.



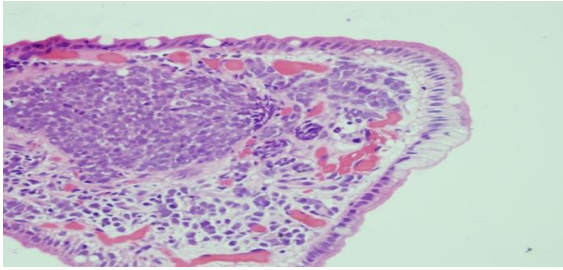


Figure 2b. Tumor tissue with villus structure, and epithelial character, Hematoxylin-Eosin x 400

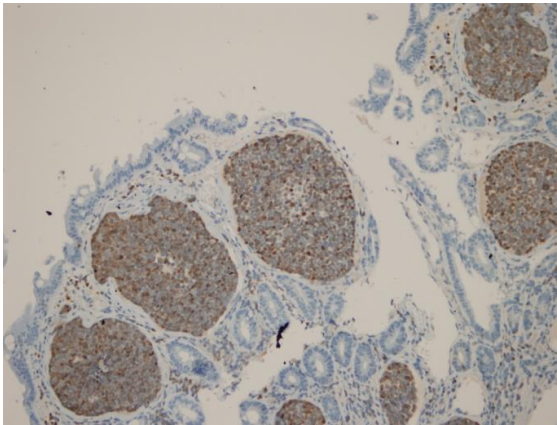


Figure 2c. Immunohistochemical staining of PSA in tumor cells, PSA-IHC x200

Discussion

Prostate cancer metastasizes most frequently to the lymph nodes and bone, but is also capable of metastasizing to almost all parts of the body, including parotis gland and skin (4-7). According to an autopsy study on 191 prostate cancer patients in 2008, the most frequent metastasis sites are neighboring lymph nodes (26.2%), bone (19.7%), distant lymph nodes (18.4%), lungs (12.8%), and the liver (7.8%) (3). GIS involvement in prostate cancer is a rare event (8-13). In many cases, GIS metastases are detected during tumor recurrence. Rectum involvement usually occurs via neighborhood (13). Contrary to the literature, a study in 2004 showed that 2 of 30 patients with prostate cancer had small intestine metastasis (9).

The frequency of metastasis to the duodenum is highest in lung cancer, renal cell carcinoma, malignant melanoma, and breast

cancer (14). There are a limited number of case reports of duodenum metastasis in prostate cancer. Duodenum metastasis was reported in three patients between 1966 and 2014 (14). The diagnosis of duodenum metastases can be challenging. They can appear in various forms, including a lesion in the small intestine, a mucosal defect, or invagination (9). They are mostly asymptomatic, while symptomatic cases share certain symptoms, including abdominal pain, nausea, vomiting, and gastrointestinal bleeding. The clinical symptoms are nonspecific, and since the symptoms are associated with chemotherapy and radiotherapy side effects, or liver metastasis, the diagnosis is usually omitted or delayed (15).

Conclusion

In conclusion, our patient with metastatic prostate cancer who had duodenum metastasis is a rare example, and is especially important due to the detection of duodenum metastasis at diagnosis, and normal PSA level.

Conflict of interest statement

None declared.

References:

1. National Cancer Institute. US National Institutes of Health. www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate (page accessed July 2014).
2. Türkiye Halk Sağlığı kurumu .Kanser Daire başkanlığı. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>(2009)
3. Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. Arch Pathol Lab Med. 2008;132:931-9.
4. Patel N, Teh BS, Powell S, et al. Rare case of metastatic prostate adenocarcinoma to the pituitary. Urology 2003;62:352.
5. Kirkali Z, Koyuncuoglu M, Pabuccuoglu U, Guneri A, Mungan U. Prostatic carcinoma presenting with painless parotid mass. Urology. 1995;46:406-7
6. Park YW, Park MH. Vocal cord paralysis from prostatic carcinoma metastasizing to the larynx. Head Neck. 1993;15:455-8.
7. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, et al. Cutaneous metastasis to the chest wall from prostate cancer. Int J Dermatol 2006;45:946-8.
8. Christoph F, Grunbaum M, Wolkers F, Muller M, Miller K. Prostate cancer metastatic to the stomach. Urology. 2004;63:778-9.
9. Macvicar GR, Shah R, Kalikin LM, Rubin MA, Smith DC, Pienta KJ. Update of the rapid autopsy study for



- procurement of metastatic prostate cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2004;45:1034.
10. Nakamura T, Mohri H, Shimazaki M, Ito Y, Ohnishi T, Nishino Y, et al. Esophageal metastasis from prostate cancer: diagnostic use of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for prostate-specific antigen. *J Gastroenterol.* 1997;32:236-40.
 11. Kabeer MA, Lloyd-Davies E, Maskell G, et al. Metastatic prostate cancer masquerading clinically and radiologically as a primary caecal carcinoma. *World J Surg Oncol* 2007;5:2.
 12. Lee SW, Lee TY, Yeh HZ, et al. An unusual case of metastatic small intestinal tumor due to prostate cancer. *J Chin Med Assoc* 2009;72:271-4.
 13. Malhi-Chowla N, Wolfsen HC, Menke D, et al. Prostate cancer metastasizing to the small bowel. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:439-40.
 14. Kaswala DH, Patel N, Jadallah S, Wang W. Metastatic prostat cancer to the duodenum: a rare case. *J Family Med Prim Care.* 2014;3:166-8
 15. DiSibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:931-9.



Tiroid Bezinde Eş Zamanlı Papiller Karsinom ve Medüller Karsinom

Concurrent Thyroid Papillary Carcinoma and Medullary Carcinoma in The Thyroid

Uygar Olgen¹, Gülay Dilek², Cihangir Özasan¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

²Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:28/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi:15/10/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.946

ÖZET

Tiroid bezinde papiller tiroid karsinomu ve medüller tiroid karsinomunun birlikte oluşumu nadir bir durumdur. Papiller tiroid karsinomu folliküler hücrelerden kaynaklanırken medüller tiroid karsinomu parafoliküler hücrelerden kaynaklanır. Bu olgu sunumunda tiroidekteki nodülden ince iğne aspirasyon biopsisi sonucu folliküler neoplazi olması nedeniyle total tiroidektomi yapılan ve operasyon sonrası patolojik incelemesi papiller karsinom ve aynı lobda medüller karsinom olarak raporlanan 65 yaşında erkek hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Papiller karsinom, medüller karsinom, tiroid, eş zamanlı

ABSTRACT

Papillary thyroid carcinoma and medullary thyroid carcinoma in the thyroid gland is a rare condition. Papillary thyroid carcinoma originates from follicular cells, medullary thyroid carcinoma originates from parafollicular cells. We report the case of a 65 years old man who developed a thyroid follicular neoplasia. The patient was operated to our department with total thyroidectomy. In the pathological examination of the specimen showed papillary carcinoma and medullary carcinoma in the right lobe.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma, thyroid, concurrent

Giriş

Tüm yaş gruplarında papiller tiroid kanseri insidansı artış göstermekte olup, en fazla artış görülme oranı üreme çağındaki kadınlardadır (1,2).Tiroid foliküler hücrelerinden köken alan bu karsinomda radyasyon en iyi bilinen risk faktörü olup, çocukluk çağında radyasyona maruz kalma ile papiller tiroid kanseri arasında kesin bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir.

Olguların % 50'sinde boyun lenflerine yayılım görülmektedir. Diğer malignitelerin tersine boyun bölgesine lenfatik yayılım sağkalımı etkilememektedir (3). Uzak metastaz olguların % 20'sinde gelişebilir, en sık metastaz akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur (4). Rekürrens % 10-15 arasında olup, sıklıkla tümör çapı, tiroid kapsülünü aşma, lenf metastazı ve agresif histolojik tipte ilişkilidir. (5,6,7). Mortalite papiller tiroid kanserli hastalarda 5 yıllık takipte % 2, 10 yıllıkta % 4, 20 yıllık takipte ise % 5'tir (8). İnce iğne aspirasyon biopsisi tanıda altın standart olup, deneyimli ellerde duyarlılık % 98, pozitif prediktif değeri ise % 99 oranlarındadır(3).

Medullar tiroid kanser (MTK) bir nöroendokrin tümör olup, tiroidin parafoliküler (C hücreleri) hücrelerinden köken alır . Tiroid

kanserlerinin yaklaşık % 2-5'ini oluşturur (8). Kadın erkek oranı 1.5/1 olup, en sık görülme 50-60 yaşlarındadır (4). Prognozu ise papiller kansere göre daha kötüdür.

Olgu Sunumu

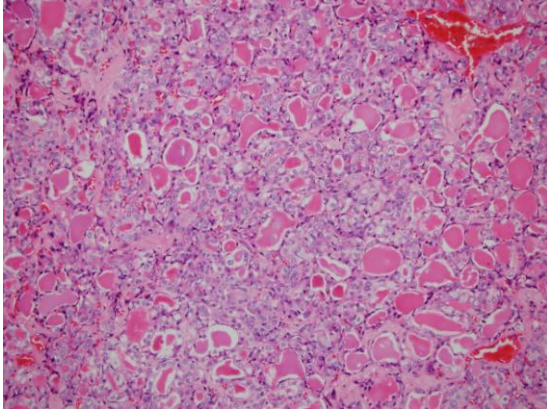
65 yaşında erkek hasta, genel cerrahi polikliniğine boyunda şişlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın radyasyona maruziyet öyküsü ve eşlik eden yandaş hastalığı yoktu. Yapılan tetkiklerinde tiroid fonksiyon testleri normaldi, tiroid bezinin ultrasonografik görüntülemesinde tiroid sol lob orta arka kesimde 15x9mm boyutlarında heterojen ekoda semisolid nodül ve sağ lob üst ön kesimde 20x10mm subkapsüller ortasında kistik alan ve punktat kalsifikasyonlar olan, dopplerde periferik tip kanlanma gösteren heterojen nodüler lezyon gözlemlendi. Ultrasonografide boyunda patolojik lenf nodu raporlanmadı. 20mm boyutlu nodülden yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi sonucu foliküler neoplazi olarak raporlandı. Hastaya total tiroidektomi operasyonu uygulandı.

Operasyon sonrası klinik takibi sorunsuz şekilde geçen hasta taburcu edildi. Postoperatif patoloji sonucunda; total tiroidektomi materyalinde sağ lobun 6x4x2.5



cm, istmusun 1.8x1.5x0.7cm sol lobun 4.5x4x2.5 cm ölçüldüğü belirtildi. Sağ loba yapılan kesitlerde sağ lob üst polde yerleşmiş makroskopik olarak 1.8x1.5x1 cm boyutlarında kesi yüzü yer yer kanamalı krem renkli ve kapsüle oldukça yakın izlenen nodüler lezyon görüldü.

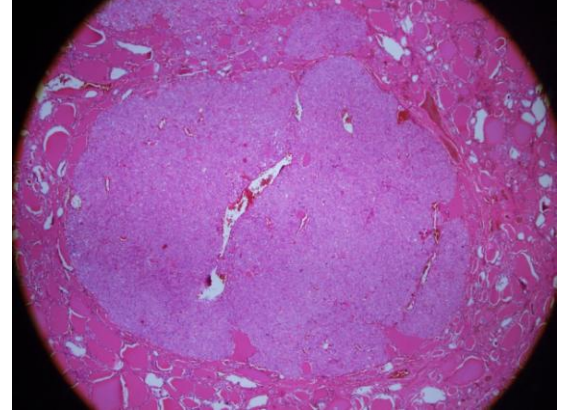
Makroskopik olarak belirgin bir kapsül yapısı bulunamadı. Ayrıca bu lezyonun inferiorunda tiroidin santraline yakın alanda yerleşmiş en büyük çapı 0.5cm olan krem renkli nodüler bir alan daha saptandı. Sağ lob üst pol komşuluğunda bulunan 1.8x1.5x1 cm boyutundaki lezyona ait kesitlerde foliküler yapılar oluşturmuş, iri nükleusları fokal alanlarda buzlu cam görünümünde olan hücrelerle döşeli lezyon izlendi. Bu lezyonda belirgin papiller yapı, psammom kalsifikasyonlar görülmedi. (Resim 1)



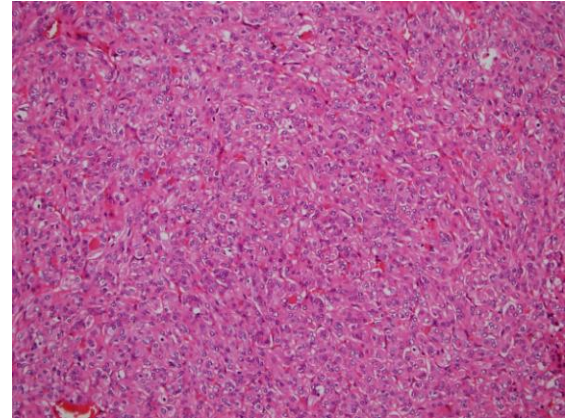
Resim1: Papiller Tiroid Karsinomu, Foliküler Varyant; x200 H-E

Bu alana yapılan immünohistokimyasal çalışmada HBME1 ile diffüz sitoplazmik membranöz ; CK19 ile fokal sitoplazmik boyanma vardı. Galektin, kalsitonin, mCEA ve kromogranin ile boyanma olmadı. Bu lezyon foliküler varyant papiller tiroid karsinomu olarak değerlendirildi. Lezyon tiroid içinde sınırlı olup ekstratiroidal yayılımı görülmedi. Sağ lobda ikinci olarak tariflenen 0.5cm çapındaki lezyon kesitlerinde ise nodüler gelişim gösteren, içinde fokal alanlarda tiroid folikülleri bulunan ve çevre tiroid dokusuna minimal infiltrasyon oluşturmuş, solid büyüme paternine sahip lezyon olarak görüldü.

Lezyonun oval yuvarlak ya da iğsi şekilli ve nükleer clearing gösteren hücrelerden oluştuğu izlendi.(Resim 2-3)

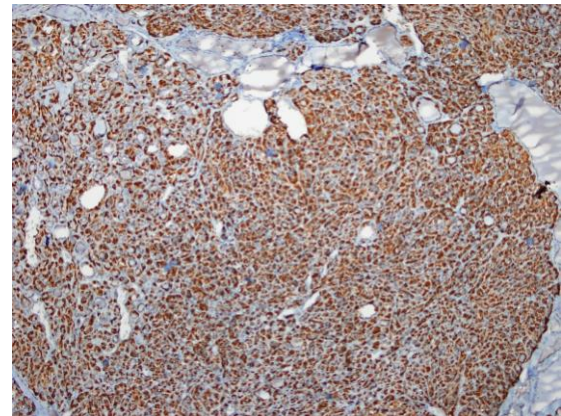


Resim2: Medüller Tiroid Karsinom, x40 H-E



Resim3: Medüller Tiroid Karsinom, x200 H-E

Bu alana yapılan immünohistokimyasal çalışmada kalsitonin, mCEA, kromogranin ve sinaptofizin ile yaygın sitoplazmik boyanma oldu. Tiroglobin, p63, HBME1 ve galektin ile boyanma olmadı. (Resim 4) Bu lezyon boyutu nedeniyle mikromedüller karsinom olarak değerlendirildi. Bu lezyonun da tiroid içinde sınırlı olduğu gözlemlendi.



Resim4: Medüller tiroid karsinomunda Kalsitonin ile Pozitif Boyanma x100



Tartışma

Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde yaklaşık % 1 oranında görülmekte olup, özellikle kadınlarda son yıllarda artış göstermektedir. Bu oran, tüm maligniteler içinde kadınlarda % 2, erkeklerde % 0.5 sıklığındadır (4). Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında en iyi kür, uzun sağkalım oranı ve genellikle iyi diferansiye histolojik özellikler gösteren kanserler olarak bilinmektedir. Papiller tiroid kanseri en sık görülen tip tiroid kanseri olup, tiroid kanserlerinin yaklaşık % 80'ini oluşturur (4,9,10). Papiller tiroid kanseri lenfatik olarak yayılmaya eğilimlidir. Tiroid içi lenfatik yayılım sonucu, multifokal ve bilateral kanser olgularının % 20'sinde görülür (3,11). Bu hastalıkta genetik bozukluğun nerede olduğu henüz saptanılmamıştır. Klinik olarak ailesel form sporadik formdan daha agresif seyreder. Papiller tiroid kanserinde erken dönemde genetik değişiklik kromozom yapısında görülür ve RET proto onkogeni içerir. Bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiş olup, tirozin kinaz reseptörlerini kodlar ve birçok büyüme faktörü- nün reseptöre bağlanmasından sorumludur (4). RAS mutasyonu ise papiller tiroid kanserlerinde seyrek görülmektedir (12). RET proto onkogenindeki değişiklik MAP kinaz yolağını aktive eder. Birçok çalışmada ise BRAF mutasyonunun papiller tiroid kanserinde gösterilmesi ile tümör yayılımı, rekürrensi ve klinik olarak şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir. Papiller tiroid kanserinde en önemli prognostik faktörler yaş, tümör çapı, yumuşak doku ve çevre dokuya invazyon ile uzak metastazdır (13,14). Yaşın 45'in üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yumuşak doku ve çevre dokuya invazyonda mortalite 5 misli fazla görülmektedir. Uzak metastazlarda sağkalım farklılık göstermektedir. Akciğer metastazında 10 yıllık sağkalım % 30-50 arasında iken, beyin metastazında ortalama sağ kalım 1 yıl olarak görülmektedir. Medullar tiroid kanseri sıklıkla boyunda palpe edilen kitle ve servikal lenfadenopatiyle kendini gösterir (4). Tiroid kanserinde tanı İİAB yapılarak konulabilir, tanı değeri % 50-80 arasındadır. Medüller tiroid kanserlerinin yaklaşık % 25'i herediter olup RET proto onkogeninde patoloji vardır. Multipl endokrin neoplazi (MEN) olarak adlandırılan bu hastalığın 3 ayrı tipi bulunur, MEN2a (medullar tiroid kanseri,

feokromasitoma, hiperparatiroidizm) ve MEN2b'de (medullar tiroid kanseri, feokromasitoma, ganglionöroma) görülür, bunların dışında tek ailevi tiroid kanseri de bulunmaktadır(15). Ender olarak boyunda radyoloji ile kalsifikasyon gösterilir. Tümörün yaptığı hormonal sekresyon sonucu sistemik semptomlar gelişebilir. Kalsitonin, kalsitonin gen related peptid salgılanması sonucu diare ve flashing, kortikotropin (ACTH) salgısı sonucu ise Cushing Sendromu görülebilir. Medullar tiroid kanserinde prognostik faktörler; yaş: 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla 40 yaş altında % 95, % 65, 40 yaş üstünde ise % 75 ve % 50'dir, hastalığın genişliği (lenf nodu ve uzak metastaz), erkek cins, tümör çapı, tiroid dışı yayılım, damar invazyonu, kalsitonin immunreaksiyonu ve tümör dokusunda amiloidin bulunması, ameliyat sonrası rezidü, ameliyat sonrası kalsitonin yüksekliği olarak belirtilmektedir (8). Diğer faktörler tiroid dokusunda galektinin gösterilmesi, yüksek kan CEA seviyesi, prokalsitonin/kalsitonin oranının yükselmesidir.(16). Literatürde eş zamanlı aynı tiroid bezinde papiller ve medüller karsinomun görüldüğü olgu sunumları mevcuttur. Hatta aynı olguda tiroid bezinde papiller, foliküler ve medüller karsinomun görüldüğü olgu bildirilmiştir. (17). Machens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 727 tiroid medüller karsinomlu hastaların 26 tanesinde eş zamanlı tiroid papiller karsinomunun bulunduğu ve bunların 6 tanesinde medüller karsinomun herediter olduğu 20 tanesinde ise sporadik olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu birlikteliğin Medüller karsinomun sporadik veya herediter oluşu ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. . Papiller tiroid karsinomunun eşlik ettiği medüller karsinomlu olgularda medüller karsinom boyutu ortalama 11 mm bulunmuştur.(18). Bu olgularda tedavi öncelikle papiller tiroid karsinomuna yönelik olarak verilmiştir. Bizim olgumuzda da papiller karsinoma eşlik eden medüller karsinomun çapı 5mm ölçüldü ve hastamızın tedavisi papiller tiroid karsinomuna yönelik düzenlendi.

Conflict of interest statement

None declared.



Kaynaklar:

1. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996; time trends and age period-cohort effects. *Brit J Cancer* 2001;85:1335-1339.
2. Haselkorn T, Bernstein L, Preston MS, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. *Cancer Causes and Control* 2000;11:163-170.
3. Malloy MK, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:57-70.
4. Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. In: Burinardi F Charles eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw Hill Company, Tenth Edition, Newyork 2015:1521-1556
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
6. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncology* 2007;8:148-156.
7. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer; patients selection, study design, and recent advances. *Thyroid* 2009;19:1393-1400.
8. Ball WD. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:823-837.
9. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
10. Guerrero AM, Clark HO. Controversies in the management of papillary thyroid cancer revisited. *ISRN Oncology* 2011;1-5.
11. McCarthy RP, Wang M, Jones TD et al. Molecular evidence fort he same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:2414-2418.
12. Vasko V, Ferrand M, Cristofaro J, Carayon P et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:2745- 2752.
13. Eustatia CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313- 319.
14. Tuttle RM. Risk adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14:764-774.
15. Jimenez C, I-Nan Hu M, Gagel FR. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab clin N Am* 2008;37:481-496
16. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007;142:289-293.
17. Verdi D , Pennelli G , Galuppini F, Pelizzo MR, Toniato A. Synchronous medullary, papillary and follicular carcinomas in the same thyroid: case report and review of literature. *Updates surg.* 2013;65:329-332
18. Machens A, Dralle H. Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: A novel entity? *Ann Surg Oncol.* 2012;19:37-44.



Acoustic Neuroma Related Eye Involvement and Its Treatment

Akustik Nörinoma İle İlişkili Göz Tutulumu Ve Tedavisi

Tuğba Göncü¹, Sevin Çakmak¹, Fatih Mehmet Adıbelli¹, Ali Akal¹, Mehtap Kocatürk²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30/04/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 23/07/2015 DOI: 10.5505/aot.2016.5238

ÖZET

Akustik nörinom, vestibulokohlear sinirin vestibüler kısmından köken alan serebellopontin açıda en sık rastlanan iyi huylu bir tümördür. Kırk altı yaşında kadın hasta sağ göz kapağını kapatamama, dışa bakamama şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Beş yıl önce akustik nörinom nedeniyle ameliyat geçirdiği öğrenilen hastanın yapılan muayenesinde sağ periferik fasiyal paralizi, ezotropeya, sağ dışa bakış kısıtlılığı ve korneada his kaybı tespit edildi. Hastaya fasiyal sinir felci bulgularını düzeltmek için orta yüz kaldırma ve levator menteşe yöntemi ile levator geriletme ameliyatı yapıldı. Abdusens felci için ise Foster sütür ile Hummelsheim split tendon transpozisyonu uygulandı. Ameliyat sonrası bulgularında belirgin düzelme izlendi. Bu olguda akustik nörinom cerrahisi sonrası ortaya çıkan göz şikayetlerine yaklaşım tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: akustik nörinom, kranyal sinir felci, fasiyal paralizi, abducens paralizi

ABSTRACT

Acoustic neuroma is the most common benign tumor of cerebellopontine angle which is originated from vestibular portion of the vestibulocochlear nerve. Forty-Six year-old female patient was admitted to our clinic with complaints of inability to close her right eye. She had history of a acoustic neuroma operation 5 years ago. Her ophthalmic examination revealed right peripheral facial paralysis, right esotropia, underactivity of the left lateral rectus muscle and impaired corneal sensation. Therefore, mid-face lift combined with levator hinge procedure was performed for facial nerve paralysis. Hummelsheim split tendon transfer with Foster modification was performed for abducens paralysis. After these procedures, a satisfactory result was achieved. In this report, acoustic neuroma related eye involvement and its treatment was discussed.

Key words: Acoustic neuroma, cranial nerve palsies, facial paralysis, abducens paralysis

Giriş

Akustik nörinom, vestibulokohlear sinirin vestibüler kısmının kılıfındaki myelin kılıf hücrelerinden köken alan iyi huylu bir tümördür. Vestibüler şvannom daha doğru ifade eden bir tanımlamadır (1). Epidemiyolojik çalışmalarda, insidansı 1-1.5/100.000 olarak bildirilmektedir (1). Serebellopontin açıda en sık görülen tümör olup bu lezyonların %75-90'ını oluşturmaktadır (2,3). Vestibulokohlear sinirin etkilenmesi ya da komşu beyin sapı bölümüne bası sonucu klinik bulgular oluşmaktadır. İlerleyici nörosensoriyal işitme kaybı, baş dönmesi, çınlama en sık başvuru şikayetleridir (1,4). Tümör boyutları arttıkça temporal kemiği harabiyete uğratar ve büyüyen tümör internal akustik kanalı doldurur. Zamanla internal akustik meadın çıkarak koklear sinir, trigeminal sinir, fasiyal sinir ve komşu beyin sapı ve beyinciğe bası yapar. Daha büyük tümörler abducens, glossofaringeus, vagus sinirleri hatta daha alt kafa çiftlerine de bası

yapabilmektedir (5-7). Tümörün cerrahi olarak eksizyonu sonrasında da iyatrojenik kraniyal sinirlerde hasar olabilmektedir. Büyük tümörlerde (> 2 cm) komplikasyon oranı daha yüksek bildirilmektedir (8,9). Akustik nörinom olgularında, trigeminal sinir tutulumuna bağlı göz kırpma refleksinde azalma, fasiyal sinir tutulumuna bağlı açıkta kalmaya bağlı oküler yüzey problemleri, abducens sinir tutulumuna bağlı çift görme ve şaşılık gibi oftalmolojik problemler ortaya çıkabilmektedir.

Biz bu yazımızda, akustik nörinoma bağlı trigeminal, abducens, fasiyal ve vestibulokohlear sinir felçleri olan hastamızı tedavi ve takip sonuçlarıyla tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Kırkaltı yaşında kadın hasta sağ gözünü kapatamama ve sağ gözde dışa bakamama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın hikayesinden 5 yıl önce Suriye'de akustik nörinom nedeniyle ameliyat geçirdiği



öğrenildi. Ameliyatla ilgili detaylar öğrenilemedi. Hastanın değerlendirilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen harf eşeli ile sağ gözde 2 metreden parmak sayma düzeyinde iken sol gözde tamdı. Direkt ve indirekt ışık refleksleri her iki gözde pozitif, rölatif afferent pupilla defekti yoktu. Sikloplejik refraksiyon değerleri sağ göz için +2,0 aks 115° sol göz için +0,25 +0,50 aks 180° idi. Biyomikroskopik muayenesinde sol göz doğal olarak izlenirken sağ gözde korneada açıkta kalma keratopatisine bağlı korneal skar saptandı. Fundus muayenesinde her iki göz fundus bulguları doğaldı. Yapılan ortoptik muayenede Krimsky testi ile primer pozisyonda 80 prizma diyoptri (PD) sağ ezotrophia mevcuttu ve sağa bakışta kayma daha da artmaktaydı. Sağ gözde dışa bakışta -5 kısıtlılık vardı. Diğer göz hareketleri doğaldı. (Şekil 1) Nöroloji bölümü tarafından yapılan ayrıntılı kraniyal sinir muayenesinde sağ göz kornea duyarlılığında azalma mevcuttu ve trigeminal sinir tutulumu olduğu düşünüldü. Bell fenomeni pozitif olarak saptanan hastanın sağ gözünü kapatamadığı görüldü. Ayrıca sağ gözde lagofthalmus vardı. Bu bulgularla sağ periferik fasiyal paralizi düşünüldü. (Şekil 2a ve 2b) Sağ kulağı ile işitme problemi olan hastanın vestibulokohlear sinirinin de etkilendiği düşünüldü. Yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemesi sonucu, sağ serebellopontin açıda geçirilmiş cerrahiye bağlı bulgular izlenirken, kalmış tümör dokusu izlenmedi. Hastaya geçirilmiş akustik nörinom cerrahisine bağlı sağ trigeminal, abduzens, fasiyal ve vestibulokohlear sinir felci tanısı konuldu.



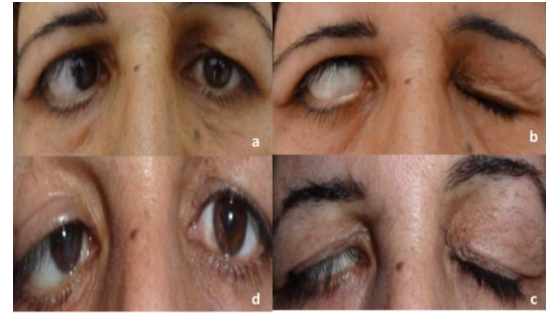
Şekil 1: Olgunun göz hareketleri. Primer pozisyonda geniş açılı sağ ezotrophia ve sağ gözde dışa bakışta -5 kısıtlılık vardı. Diğer göz hareketleri genel olarak doğaldı

Durumu hakkında bilgi verilen hasta kozmetik açıdan rahatsız olduğunu ve sosyal ilişkilerinin etkilendiğini belirtti. Fasiyal sinir paralizi

bulgularını düzeltmek için orta yüz kaldırma ve

levator menteşe yöntemi ile levator geriletme ameliyatı yapıldı. Cerrahi teknikler kısaca şu şekildeydi:

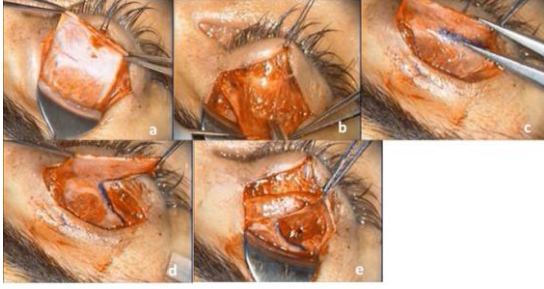
Orta yüz kaldırma: Lateral kantotomi ve kantolizis ile alt göz kapağı serbestleştirilip konjonktival yol ile orbita alt kenarına ulaşıldı. Periost alt orbita kenarının 4-5 mm altı hizasından tüm orbita kenarı boyunca ve lateralde zigomatik arka kadar kesildi. Daha sonra subperiostal diseksiyon gingival fornikse kadar ilerletilerek yanak dokusu serbestleştirildi. Periost ve orbiküler okülü altı yağ dokusundan, 3/0 polipropilen sütür geçirilip orbita kenarına ve temporal fasyaya sütüre edilerek orta yüz kaldırma gerçekleştirildi. Alt kapağı yükseltmek için sert damak grefti alınarak konjonktivada yapılan kesi ve tars arasına sütüre edildi. Daha sonra lateral kantal askılama işlemi yapıldı.



Şekil 2: a,b) Hastanın göz kapak ameliyatı öncesi gözü açıkken ve kapalıyken göz kapaklarının durumu. c,d) Kapak ameliyatı sonrası gözü açıkken ve kapalıyken göz kapaklarının durumu. Lagofthalmusta belirgin gerileme dikkati çekmektedir.

Levator menteşe prosedürü: Diğer göz kapağı ile simetrik olacak şekilde sağ üst kapak kıvrımından insizyon hattı işaretlendi. Lokal anestezi için cilt altına lidocaine hidroklorid-epinefrin (1:100,000) solüsyonu verildi. Cilt ve orbiküler kas kesisi yapıldıktan sonra orbital septum açılarak ve preapönrotik yağ dokusu retrakte edilerek Whitnall ligamentine kadar tüm levator aponörozunu açığa çıkarıldı. (Şekil 3a) Levator aponörozunu tarsi yapıştığı yerden ayrılarak Müller kası diseke edildi. (Şekil 3b). Aponörozun dış 1/3-1/2'si 5-6 mm genişlikte kesilerek bir flep oluşturuldu. (Şekil 3c,d) Bu flep aşağı doğru 90 derece döndürülerek tarsın üst kenarına 6/0 vikril ile dikildi. (Şekil 3e)





Şekil 3: Levator menteşe yöntemi ile levator geriletme ameliyatının basamakları. **a,b)** Müller kasından ayrılan levator aponörozun iç ve dış boynuzları forsepsle tutulmuş olarak görülüyor. **c,d)** Levator aponörozun alt kenarından bir flep hazırlanmaktadır. **e)** Hazırlanan flep tars üst kenarına sütüre edilmiştir.

Cilt kesisi, aponörozdan da geçecek şekilde derin 3 veya 4 ilave dikiş de olmak üzere 6/0 vikril ile dikildi. Topikal antibiyotik pomad uygulanarak kapatıldı. Ameliyat sonrası 48 saat buz uygulandı.

Hastanın ameliyat sonrası 3.ay kontrolünde kapak aralığı belirgin olarak azalmış ve lagofthalmusu düzelmişti. (Şekil 2c ve 2d). Sağ gözündeki kaymadan da rahatsız olan hastaya Abducens felci bulguları için Foster sütür ile Hummelsheim split tendon transpozisyonu ameliyatı yapıldı. Cerrahi kısaca şu şekildeydi: Hastanın sağ gözüne iç rektus kasına ayarlanabilir sütür ile geriletme ile birlikte, dış rektus kasına transpozisyon cerrahisi uygulandı. Alt ve üst rektusun dış yarısı Tillaux halkasına uygun olacak şekilde dış rektusun üst ve alt kenarına transpoze edildi ve Foster sütürleri kondu. Cerrahi sonrası ilk gün sol gözde dışa bakış kısıtlılığı -3 olarak değerlendirildi, primer pozisyonda Krinsky testi ile sağ gözde 15 PD hipotropeya, sola bakışta 10 PD hipotropeya ve 20 PD ezotropeya mevcuttu. (Şekil 4) Sonrasında mülteci olan hasta ülkesine döndüğü için kontrollere gelemedi.



Şekil 4: Şaşılık ameliyatından sonraki 1.gün görünümü. Primer pozisyonda sağ gözde hafif

hipotropeya mevcut iken, ezotropeya izlenmemektedir.

Tüm hasta bilgileri ve resimleri hastadan onam alınarak sunulmuştur.

4. Tartışma ve Sonuç

Çok sayıda kranial sinir felci gelişimi pek çok nörolojik ve sistemik hastalığın sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunlar sarkoidoz, intrakraniyal kanamalar, menenjit ve kafa içi tümörler olarak sayılabilir. Serebellopontin açıda en sık görülen tümör olan akustik nörinom olgularında cerrahi öncesi ya da cerrahiye bağlı olarak sıklıkla vestibulokohlear sinir ve fasiyal sinir etkilenebilir, nadiren trigeminal sinir, abducens sinir ve daha alt kafa sinirlerin etkilendiği de bildirilmiştir (6,10,11). Bizim olgumuzda tümör basısına ya da cerrahi sırasında oluşan sinir hasarına bağlı olarak 4 kranial sinirde paralizisi izlendi. Trigeminal ve fasiyal sinirin hasarlanmasına bağlı olarak her ne kadar hasta ameliyattan sonra göz damlalarını düzenli kullandığını söylese de gözün yeterli kapanamamasına bağlı keratopati gelişmiş ve hastanın görmesi 2 m'ye kadar düşmüştü. Mulhern ve ark özellikle 5.sinir hasarına bağlı korneal duyu kaybı ve 7.sinir hasarına bağlı lagofthalmus olmasının görme kaybı açısından daha riskli olduğunu ve bu tarz hastaların hayat boyu tedavi gereksinimi olduğunu belirtmişlerdir (10). Akustik nörinoma bağlı en çok etkilenen kranial sinir fasiyal sinirdir (12). Bu probleme bağlı hastalar hem fonksiyonel anlamda hem de kozmetik anlamda sıkıntı çekebilmektedir. Akustik nörinoma bağlı nadiren abducens paralizileri de bildirilmiştir (5,6). Bu duruma bağlı çift görme ve şaşılık hastaları rahatsız edebilmektedir. Bizim olgumuzda keratopatiye bağlı sağ gözü az gördüğü için diplopi mevcut değildi. Olgumuzda ilave olarak işitme kaybı (vestibulokohlear sinir hasarı) ve kornea duyusunda azalma (trigeminal sinir hasarı) mevcuttu fakat hastanın en önemli yakınması kozmetik ve sosyal ortamlarda rahatsızlıktı. Hasta fasiyal paralizisiye bağlı gözünü kapatamama ve yüzünde mimik kasların çalışmamasından ve sağ gözdeki şaşılıktan rahatsızdı. Bu nedenle olgumuza fasiyal sinir hasarına bağlı bulguları düzeltmek için levator menteşe yöntemi ile levator geriletme ve yüz



kaldırma cerrahisi yapıldı. Sonrasında da geniş açılı ezotropyası ve dışa bakış kısıtlılığı için aynı göze ayarlanabilir sütür ile medial rektus geriletme ve Foster sütür ile Hummelsheim split tendon transpozisyonu uygulandı. Ameliyat sonrası erken dönemde tatmin edici sonuç alındı ve hasta görünümünden memnun olduğunu belirtti.

Akustik nörinom hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrasında göz fonksiyonlarını ilgilendiren kraniyal sinir hasarları ile yakından ilişkili bir problemdir. Bu nedenlerle akustik nörinom takibinde ve tedavisinde göz doktorları mutlaka sürece dahil olmalıdır. Özellikle geri dönüşümsüz görmeyi azaltan kornea problemleri oluşmadan engellenmeli, hastaların hayat kalitesini azaltan kozmetik yakınmalarına çözüm aranmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Tos M, Charabi S, Thomsen J. Clinical experience with vestibular schwannomas: epidemiology, symptomatology, diagnosis, and surgical results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998;255:1-6
2. Nadol JB. Cerebellopontine angle tumors. In: Nadol BN, Schuknecht HF, eds. *Surgery of the ear and temporal bone*. New York: Raven Press, Ltd;1993:391-412
3. Mertol T, Güner M, Atabay H, Diren B, Pınar T. Akustik nörinomlarda Manyetik rezonans görüntüleme. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 1990;1:157-161
4. Johnson EW. Auditory test results in 500 cases of acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol* 1977;103:152-8
5. Ro LS, Chen ST, Tang LM, Wei KC. Concurrent trigeminal, abducens, and facial nerve palsies presenting as false localizing signs: case report. *Neurosurgery*. 1995;37:322-5
6. Rogers NK, Brand CS. Acoustic neuroma and the eye. *Br J Neurosurg*. 1997;11:292-7
7. Uzun C. Akustik nörinom ve travmatik fasiyel sinir paralizilerinde Tos ve thomsen'in translabrinter yaklaşımı: Olgu sunumları. *Balkan medical Journal* 2009;26:159-162
8. Sanna M, Taibah A, Russo A, Falcioni M, Agarwal M: Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. *Otol Neurotol* 2004;25:379-386
9. Chen Z, Prasad SC, Di Lella F et al. The behavior of residual tumors and facial nerve outcomes after incomplete excision of vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2014;120:1278-87
10. Mulhern MG, Aduriz-Lorenzo PM, Rawluk D, Viani L, Eustace P, Logan P. Ocular complications of acoustic neuroma surgery. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1389-92
11. Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P, Landau K. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:1068-1077
12. Falcioni M, Fois P, Taibah A, Sanna M: Facial nerve function after vestibular schwannoma surgery. Clinical article. *J Neurosurg* 2011;115:820-826



The report of tumor resection prosthesis infection due to *Sphingomonas paucimobilis*: A case report

Sphingomonas paucimobilis kaynaklı tümör rezeksiyon protezi enfeksiyonu: Vaka sunumu

Recep Öztürk¹, Murat Aydın², Murat Arıkan¹, Güray Toğral¹, Güle Aydın³, Bedii Şafak Güngör¹

¹Department Of Orthopaedics And Traumatology, Oncology Training And Research Hospital, Ankara, Turkey

²Afyonkarahisar Suhut Public Hospital Medicine Department Of Orthopedics And Traumatology, Afyonkarahisar, Turkey

³Department Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases, Afyonkarahisar State Public Hospital Afyonkarahisar, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 04/10/2015 15 DOI: 10.5505/aot.2016.5707

ÖZET

Sphingomonas paucimobilis genellikle altta yatan bir komorbid hastalık ile beraber patojenite gösteren fırsatçı bir enfeksiyon ajanıdır. *Sphingomonas paucimobilis* bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, intravasküler kateter ilişkili enfeksiyonlar, menenjit, peritonit, osteomyelit, septik artrit, postoperatif endoftalmit, plevral ampiyem, splenik apse, üriner trakt enfeksiyonları ve bilier trakt enfeksiyonları da dahil olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Bu vaka takdiminde osteosarkoma nedeni ile endoprostetik tümör rekonstrüksiyonu yapılan bir olguda, *Sphingomonas paucimobilis*'in neden olduğu prostetik eklem enfeksiyonu bildirilmiştir. Bu olgu *S. paucimobilis*'in neden olduğu, tümör rezeksiyon protezi eklem enfeksiyonu raporudur.

Anahtar Kelimeler: *Sphingomonas paucimobilis*, Endoprostetik enfeksiyon, Osteosarkoma

ABSTRACT

Sphingomonas paucimobilis is an opportunistic infectious agent that generally shows its pathogenicity by accompanying an underlying comorbid disease. It is recognized that *Sphingomonas paucimobilis* associated with many infections, including: bacteremia, ventilator related pneumonia, intravascular related catheter infections, meningitis, peritonitis, osteomyelitis, septic arthritis, postoperative endophthalmitis, pleural empyema, splenic abscess, urinary tract infections and biliary tract infections.

The present report described a prosthetic joint infection, caused by *Sphingomonas paucimobilis*, in a patient who had endoprosthetic tumor reconstruction due to osteosarcoma. It chronicles the prosthetic joint infection with endoprosthetic tumor reconstruction in the literature caused by *S. paucimobilis*.

Key words: *Sphingomonas paucimobilis*, Endoprosthetic infection, Osteosarcoma.

Introduction

As a result of repetitive surgical interventions and elongated antibiotic use, the treatment of prosthetic joint infections is a complication with high morbidity and mortality. Bacteriological diagnosis is a very important aspect of treatment success with prosthetic joint infections. A disease caused by microorganisms, cultured via bacteriological diagnosis, may be investigated by the definition of the species, which have caused prosthetic infection, and by its antibiotic susceptibility (1). Clinical failure rates are high in interventions performed under empirical treatments without clinicians culturing the causative agent (2).

The present case is a report of a patient who had a prosthetic joint infection after the tumor

resection, caused by *Sphingomonas paucimobilis* bacillus, and who was cured after appropriate antibiotic use. *Sphingomonas paucimobilis* bacillus was cultured microbiologically, following long and challenging procedures.

Case Report

A twenty-two year old male patient applied to our hospital with a purulent discharge through a sinus tract in the anteromedial incision line on his left knee. In the physical examination, there was a sinus tract, and a tibial component of tumor resection prosthesis in depth with a prolene mesh over it, which remained from the previous operation (Figure - 1). The patient's vital signs were within normal limits. There was no sensorial deficit in his feet dermatomes in the neurological examination, but he had a



dropped foot due to a peroneal nerve motor lesion. In the radiological examination, along-stemmed tumor resection prosthesis in his knee joint was evident (Figure - 2). Stability of the connection and its components was adequate in both the physical and radiological examinations. The erythrocyte sedimentation rate was 36 mm/h, C-reactive protein was 28 mg/dl and the hemogram and biochemical tests were within normal limits.

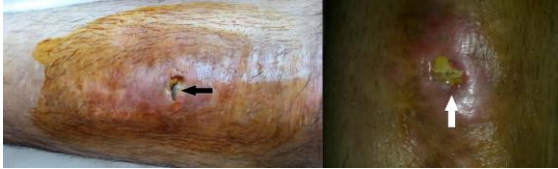


Figure 1: Local skin changes involving sinus tract on the incision line and prolene mesh in the depth of sinus tract are observed, seen as white and black arrow



Figure 2: Radiological findings of the prosthetic joint developed after tumor resection, and distal femoral and also tibial proximal tumor prosthesis implantation,

The patient had had an incisional biopsy, from which followed a diagnosis of destructive lesion in the proximal of his left tibia, at another center 24 months previously, and he was diagnosed with telangiectatic osteosarcoma after histological examination. He received three courses of neoadjuvant chemotherapy, after which an extensive tumor resection and reconstruction with a tumor resection prosthesis was performed. He received one course of adjuvant chemotherapy following the operation. After the adjuvant chemotherapy, hyperemia, increased temperature and then a purulent discharge were observed at the incision line. The first

laboratory results of the case were ESR=84 mm/h, CRP= 58 mg/dl. In the microbiological examination, *Corynebacterium* sp. was grown as the causative agent in swab culture obtained from the wound site. When the same procedure was performed 10 days later to rule out skin contamination, no microorganism was grown, and the growth of *Corynebacterium* sp. was accepted as skin contamination. No culture growth was determined in other swab cultures taken from the sinus tract at the same time. As no pathogen was grown, wide spectrum antibiotic treatment was started with teicoplanin 1*400 and ciprofloxacin 2*200, and maintenance treatment was given for six weeks. However, there was no clinical recovery, despite the wide-spectrum antibiotic treatment, and the discharge continued.

As there was no clinical recovery, the same center planned a two-stage debridement plus antibiotic spacer application and revision endoprosthesis operation. Prosthetic implants were removed and a manufactured antibiotic impregnated spacer was implanted during the same operation. No sign of local infection was determined during the periodical postoperative examinations, and sedimentation and CRP returned to normal values.

As postoperative ESR and CRP values were normal three times during postoperative controls, the manufactured spacer was removed and endoprosthetic implant reconstruction was performed in the second operation.

When the patient applied to our clinic on the postoperative Day 20, he had wound discharge and a purulent sinus tract. As there was no culture growth in previous swab samplings, it was decided to obtain the tissue sample for culture under the sterile operating room conditions. Under deep sedation, biopsy materials were obtained from the sinus tract, and tissue biopsy was performed from deep layers using blunt incisions. Also a piece of the prolene mesh, which had been used to close the fascia defect, was biopsied. Both samples were inoculated immediately into an appropriate microbiological culture media for microbiological examination.

In the microbiological examination, *Sphingomonas paucimobilis* was grown in EMB agar. An antibiogram test revealed that the causative species was resistant to piperacillin, third generation cephalosporin, sulbactam from beta lactamase inhibitors, and



fluoroquinolones, and it was moderately sensitive to fourth generation cephalosporin, carbapenem, and meropenem. It was sensitive to aminoglycosides, polymyxins and imipenem. Antibiotic treatment of the patient was specified to the target with the help of infectious diseases consultation, and it was ordered as meropenem 3*1 g, teicoplanin 1*400 mg intravenous infusion. After 10 days, it was observed that the discharge volume had decreased, but nevertheless it was continuing. On Day 18 of the treatment, ESR was 18 mm/h, and CRP was 16 mg/dl. Ciprofloxacin 2*1 750 mg was started as intravenous infusion on treatment Day 10. Discharge at the wound site was decreased, but continued until treatment Day 20, and ESR was 11 mm/h, and CRP was 9 mg/dl. Therefore, ciprofloxacin and meropenem were stopped, and teicoplanin at the same dose with colistin 150 mg 2*1 were administered as an intravenous infusion. The discharge stopped after 10 days of treatment with colistin, and local signs were completely recovered (Figure - 3). After the first culture, no growth was reported in swab samples obtained from the sinus tract. The latest ESR was 16 mm/h, and CRP was 6 mg/dl. After the discharge was stopped at the wound site, and the patient made a complete clinical recovery, and a venous flap grafting was performed at the wound site by the plastic and reconstructive surgery clinic.

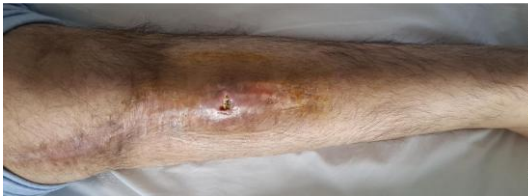


Figure 3: It is observed that wound tissue has nearly complete recovered except 1*1 cm² area on the first wound following the appropriate antibiotic treatment after the antibiogram but local infection signs have totally recovered.

4. Tartışma ve Sonuç

The most common and important causative agents in prosthetic joint infections are gram-positive cocci *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Coagulase negative *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) are responsible for 30-43%, and *S. aureus* is responsible for 12-23% of prosthetic infections. Streptococci, enterococci,

gram-negative bacilli, anaerobic bacilli are the other causative microorganisms (3).

There are three basic milestones to achieve the successful treatment of an infected prosthesis. These are: eligible patient selection, and evaluation of patient related factors, appropriate surgical technique, and selection of the most appropriate antibiotics (4). In the present case, clinical success could not be achieved despite the appropriate surgical technique, because the causative agent could not be cultured.

There are many treatment options in treating infected prosthesis. These can be named as: suppression by using antibiotics, debridement and prosthesis protection, single stage revision, double stage revision, resection arthroplasty, arthrodesis and amputation (5). In the presented case, initially antibiotic suppression was tried, and then when the case did not respond, a two-stage revision operation was performed.

Sphingomonas paucimobilis is a gram-negative aerobic non-fermentative bacillus without spores, which was oxidase and catalase positive, and had yellow pigments, and was previously known as *pseudomonas paucimobilis* (6). *S. paucimobilis* is widely dispersed in nature, especially in water and soil. It is present in the water system, on respiratory treatment equipment, and in humidifying systems (7). It has been reported that *S. paucimobilis* is associated with many different infections including bacteremia, ventilator related pneumonia, intravascular catheter infections, meningitis, peritonitis, osteomyelitis, septic arthritis, postoperative endophthalmitis, pleural empyema, splenic abscess, urinary tract infections, and biliary tract infections (8).

It has been reported that the microorganism has been isolated from various clinical samples, such as blood, urine, sputum, and cerebrospinal fluid (9). In the presented case, *Sphingomonas paucimobilis* was grown in the culture of the tissue biopsy sample obtained from the sinus tract. In the literature review, it was determined that *S. paucimobilis* infection had always been defined as accompanying different comorbidities, such as malignancy, diabetes mellitus, alcoholism, hepatic cirrhosis, late stage renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, burn wounds, and acquired immune deficiency syndrome (10). In the presented case, the



comorbidity was tibial proximal osteosarcoma, in addition to secondary immune suppression due to the previous chemotherapy.

In the literature review, there are four cases in which *S. paucimobilis* has caused bone and joint infections. It was reported that two out of four cases with bone and joint infections were immunosuppressed, and two were immunocompetent, while there was septic arthritis in one case, and osteomyelitis in three, and secondary septic arthritis accompanied by osteomyelitis in one case (9,11,13-15) and besides these a few cases was reported with orthopedic implants which was caused by *S. paucimobilis* specified with primary prosthetic joint implantation (16-17).

As yet there is no standard procedure for antibiotic sensitivity of *S. paucimobilis*. Based on in-vitro sensitivity studies, case specific antibiotherapy indication was required, because antibiotic resistance was reported differently in many articles (9). Our case was resistant to piperacillin, third generation cephalosporin, sulbactam, fluoroquinolone; moderately susceptible to fourth generation cephalosporin, and meropenem from carbapenem; and susceptible to aminoglycosides, polymyxins, and imipenem.

In conclusion, *S. paucimobilis* is a rare but opportunistic pathogen that may appear as nosocomial or a population based infectious pathogen; and although it has low virulence and is non-fatal, it may cause serious problems such as prosthetic joint infection. The presented case is the prosthetic infection case with endoprosthetic tumor reconstruction caused after an orthopedic bone and joint replacement surgery by *S. paucimobilis*.

Conflict of Interest: None

References

1. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:871-882
2. Bjerke-Kroll BT, Christ AB, McLawhorn AS, Sculco PK, Jules-Elysee KM, Sculco TP. Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years: an evolving microbiology profile. *J Arthroplasty* 2014;29:877-82
3. Yabuuchi E, Yano I, Oyaizu H, Hashimoto Y, Ezaki T, Yamamoto H. Proposals of *Sphingomonas paucimobilis* gen. nov. and comb. nov., *Sphingomonas parapaucimobilis* sp. nov., *Sphingomonas yanoikuyae* sp. nov., *Sphingomonas adhaesiva* sp. nov., *Sphingomonas capsulata* comb. nov. and two genospecies of the genus *Sphingomonas*. *Microbiol Immunol* 1990; 34: 99-119
4. Gil-Diaz A, Estevez-Dominguez R, Daryanani-Daryanani R, Gil-Reyes J, Monzon-Moreno C. Fever of unknown origin in a young man. *Ir J Med Sci* 2014;183(3):461-2
5. Cheong HS, Wi YM, Moon SY, et al. Clinical features and treatment outcomes of infections caused by *Sphingomonas paucimobilis*. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol* 2008;29:990-992
6. Pascale R, Russo E, Esposito I, Leone S, Esposito S. *Sphingomonas paucimobilis* osteomyelitis in an immunocompetent patient. A rare case report and literature review. *New Microbiol* 2013;36(4):423-6
7. Lin JN, Lai CH, Chen YH, et al. *Sphingomonas paucimobilis* bacteremia in humans: 16 case reports and a literature review. *J. Microbiol. Immunol Infect* 2010;43:35-42
8. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg* 2014;27(5):399-406
9. Fink B. Revision of late periprosthetic infections of total hip endoprostheses: pros and cons of different concepts. *Int J Med Sci* 2009;6:287-95
10. Parvizi J, Zmistowski B, Adeli B. Periprosthetic joint infection: treatment options. *Orthopedics* 2010;33:659
11. Deveci MA, Şener E, Şimşek SA, Two-stage revision in the treatment of prosthesis-related infections *TOTBİD Journal* 2011;10(4):312-318
12. Souto A, Guinda M, Mera A, Pardo F. Septic arthritis caused by *Sphingomonas paucimobilis* in an immunocompetent patient. *Reumatol. Clin.* 8, 378-37
13. Pascale R, Enrico E, Esposito I, Leone S, Esposito S. *Sphingomonas paucimobilis* osteomyelitis in an immunocompetent patient. A rare case report and literature review. *New Microbiologica.* 2013; 36:423-426, 2013
14. Charity RM, Foukas AF. Osteomyelitis and Secondary Septic Arthritis Caused by *Sphingomonas paucimobilis*, *Foukas Infection* 2005; 33: 93-95
15. Araújo O, Vidal F, Tapiol J, Richart C. Osteomyelitis caused by *Sphingomonas paucimobilis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18(5):247
16. Lass R, Giurea A, Kubista B, Hirschl AM, Graninger W, Presterl E, Windhager R, Holinka J. Bacterial adherence to different components of total hip prosthesis in patients with prosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2014;38(8):1597-602
17. Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martín-de-Hijas NZ, Kinnari TJ, Fernandez-Roblas R. Evaluation of quantitative analysis of cultures from sonicated retrieved orthopedic implants in diagnosis of orthopedic infection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(2):488-92



An Acral lentiginous melanoma case with typical dermoscopy findings

Tipik dermatoskopik bulguları olan Akral lentiginöz malign melanom vakası

Hamza Aktaş¹, Ahmet Şiyar Ekinci², Onur Eşbah²

¹Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Diyarbakır

²Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Diyarbakır

Dergiye geliş tarihi:14/02/2015 Dergiye kabul tarihi:30/04/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.33043

ÖZET:

Akral lentiginöz malign melanom (ALMM) nadir görülen ve kötü prognozlu bir malign melanom alt tipidir. Sıklıkla ileri evrede tanı alır. Karakteristik dermatoskopik bulguları olan bir ALMM vakası sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Akral lentiginöz melanom, dermatoskopi, kötü prognoz

ABSTRACT:

Acral lentiginous malignant melanoma (ALMM) a rare subtype of malignant melanoma with poor prognosis. It is often diagnosed at advanced stage. We present a ALMM case with characteristic dermoscopy findings.

Keywords: Acral lentiginous melanoma, dermoscopy, dermatoscopy, poor prognosis

Giriş-Amaç

Malign melanom (MM); melanositlerden köken alan, deri ve mukozanın agresif tümörlerindendir (1). MM'nin insidansı diğer kanser türlerine göre giderek daha fazla artmaktadır (2). Bununla birlikte mortalite oranı yaşlılarda daha fazladır. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi mortalite açısından önemlidir (3).

MM'de dermatoskopik incelemede üç özellik benign malign ayırımında önemlidir. Bunlar; asimetri, atipik pigment ağı ve mavi-beyaz yapılarıdır. Bu kriterlerden 2 veya 3 tanesi pozitif olursa lezyonun çıkarılması ve histopatolojik inceleme yapılması önerilir. Bununla birlikte patern analizi, ABCDE kuralı, Menzies metodu, yedi özellik kontrol listesi gibi birçok değerlendirme algoritması da bulunmaktadır (1).

Anatomik lokalizasyona, tümörün büyüme ve histopatolojik tipine göre dört ana tip tanımlanmıştır. En sık yüzeysel yayılan tip görülürken daha sonra sırasıyla, nodüler, lentigo ve akral lentiginöz malign melanom (ALMM) görülür (1,2). ALM MM'nin 4 ana tipinden biridir. Oldukça nadir görülen bir tiptir ve çoğunlukla 60-70 yaşlarında görülür. Tüm MM'ler içerisinde ortalama %2-3 oranında görülür ve etnik gruplar arasında

görülme sıklığı birbirine benzerdir (2,3). Biz bu raporda 79 yaşında, lenf nodu tutulumu olan, geç tanı almış karakteristik dermatoskopik bulguları olan bir hasta sunmaktayız.

Olgu

Yetmiş dokuz yaşında erkek hastada, yaklaşık olarak yedi ay önce sol ayak plantar yüzde 1-2 mm boyutunda koyu renkli bir lezyon ortaya çıkmıştı. Lezyon total eksize edilmiş, ancak histopatolojik inceleme yapılmamıştı. Üç ay sonra aynı bölgede lezyon nüks etmişti. Bu şikayet ile polikliniğimize başvuran hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde, sol ayak plantar yüzde 12x10 cm boyutlarında, medial bölge ve arkus bölgesinde maküler zemin üzerinde yer yer ülserle mavi-siyah nodüller mevcuttu (Resim 1). Lezyonun dermatoskopik özellikleri incelendiğinde; atipik pigment ağı, mavi-beyaz alanlar, irregüler nokta ve globüller, atipik vasküler ve hemorajik alanlar olmak üzere MM'nin birçok dermatoskopik özelliği tespit edildi (Resim 2-4). Hastada displastik veya kongenital nevüs öyküsü yoktu, hastanın ifadesinde soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Lezyon histopatolojik inceleme amacıyla total eksize edildi ve kalınlığı 1.5 cm, Clark evre V

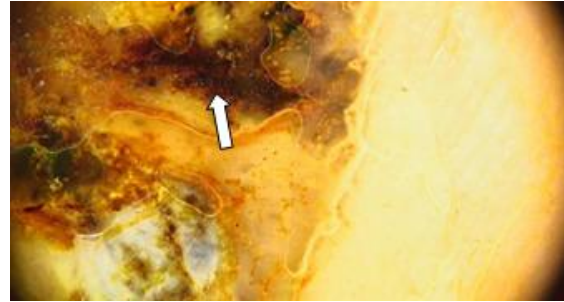


MM olarak raporlandı. İğsi hücrelerin olduğu, ancak lenfositik infiltrasyonun olmadığı tespit edildi. Satellit nodülün olmadığı saptandı. Mitotik hızı 6/10 büyük büyütme alanı olarak tespit edildi, lenfatik/vasküler boşluk invazyonu vardı. Tümör yan cerrahi sınırlarda negatif, ancak taban cerrahi sınırında mevcuttu. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri Melan A, ve S-100 ile negatif iken, ancak sadece HMB-45 ile pozitif saptandı. Sağ inguinal bölgeden en büyüğü 3.5 cm uzun eksene sahip 18 adet lenf nodu diseke edildi, yapılan histopatolojik incelemede 12 nodülde

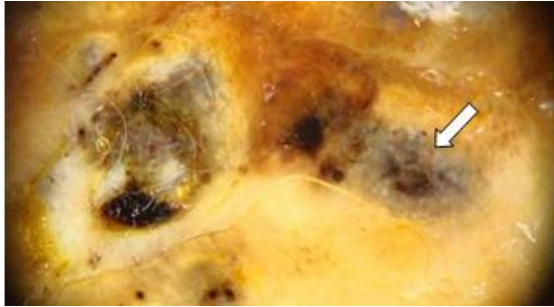
MM metastazı tespit edildi. Hemogram, biyokimyasal tetkikler, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein normal saptandı. Görüntüleme tetkiklerinde metastaz saptanmadı. Amerikan Kanser Komitesi Birliğinin belirlemiş olduğu kriterlere göre tümörün TNM evresi IIIC (T2N3M0) olarak tespit edildi. Hastanın ileri yaşı ve yan etki profili göz önüne alınarak hastanın da kabul etmemesi nedeniyle adjuvan tedavi uygulanmadı. Hastanın 6 ay sonraki izleminde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın takibi devam etmektedir.



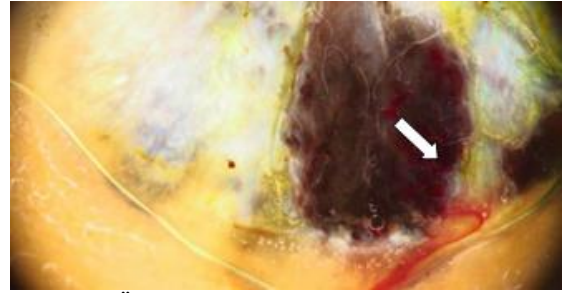
Resim 1: Maküler zeminde ülsere, nodüler lezyon.



Resim 3: Atipik dot ve globüller



Resim 2: Mavi-beyaz peçe görünümü.



Resim 4: Ülsere alan.

Tartışma

ALMM ilk olarak 1976 yılında Reed tarafından tanımlanmıştır (3). Tipik olarak renk varyasyonları gösteren, düzensiz kenarlı, asimetrik, kahverengiden siyaha değişebilen renkte bir makül olarak kendini gösterir. Bu melanom tipi palmoplantar ve subungual bölgeye yerleşir. Radial veya 'lentiginöz' büyüme fazı vardır. Lezyon 3 cm'nin üzerine çıktığında nodüler formasyon oluşmaya başlar. Özellikle başparmakta olmak üzere subungual yerleşim yaygın görülür. Tırnakta kahverengi veya siyah bant görünümü, tırnak distrofisi ve Hutchinson bulgusu sık görülen klinik bulgularıdır. ALMM kutanöz melanomun nadir görülen bir tipidir. İleri evrede tanı aldığı için kötü bir prognoza sahiptir (1,3).

Pigmentli deri lezyonlarının tanısında, ayırıcı tanısında ve izlemlerinde oldukça önemli bir yöntem olan dermatoskopi, klinik tanı ile histopatolojik değerlendirme arasında önemli veriler sağlayan bir yöntem olarak önem kazanmıştır (4). İnvaziv olmayışı, pratik ve çabuk sonuç vermesi, hem hasta hem de doktor açısından zararsız olması son yıllarda kullanım alanlarının artmasını sağlamıştır (5).

Dermatoskopinin en önemli rolü özellikle erken dönemdeki malign melanomu benign pigmente lezyonlardan ayırt edebilmesidir. Klinik olarak melanom düşünülmeyen olgularda iyi bir dermatoskopik değerlendirme ile melanoma özgü değişikliklerin gösterilmesi ve erken tedavi olanağı doğmaktadır. Bu da melanom ile melanositik nevus ayrımını sağlamakta, melanomda tanı doğruluğunu %90'lara kadar



çıkarmakta ve 5 yıllık yaşam şansını arttırmaktadır (4).

ALMM'de tipik dermatoskopik görüntü paralel sırt paternidir. Bununla birlikte multi komponent patern, irregüler diffüz pigmentasyon, atipik pigment ağı akrall melanomda görülen diğer dermatoskopik bulgularıdır(1). Histopatolojik incelemede; dermo-epidermal bileşkede melanosit proliferasyonu, atipik melanositler, irregüler epidermal hiperplazi ve invaziv evrede dermiste iğsi hücrelerin varlığı tanı koydurucudur (1).

MM şüphesi taşıyan bir lezyonda ideal tedavi 1-3 mm cerrahi sınırla lezyonun total eksizyonudur. Histolojik tanıyı takiben Breslow kalınlığına göre belirlenen uygun cerrahi sınırla yeniden eksizyon uygulanmalıdır. İn-situ lezyon için cerrahi sınır 0.5-1 cm iken, 1 mm'nin altındaki bir lezyon için 1 cm, 1-2 mm'lik bir lezyon için 1-2 cm, 2-4 mm'lik lezyon için 2 cm olmalıdır. Yapılan çalışmalarda 2 cm'nin üzerinde sağlam deriyi almanın lokal rekürrens oranını azaltmadığı bildirilmiştir (6,7).

Gerekirse yüzeysel fasyayı içine alacak şekilde bütün lenfatik kanallar cerrahi olarak çıkarılabilir. Derin fasyada tümör invazyonu yoksa çıkarılmasının yaşam süresi ya da nüks üzerine etkisi yoktur. Genellikle yara primer olarak kapatılır. Geniş doku kaybı varsa greft veya flep ile yara kapatılır (7,8,9).

Bölgesel lenf nodu tutulumu kötü prognoz işaretidir. Tedavi amacıyla yapılan lenf nodu diseksiyonu yüzeysel lenf nodlarını, klinik gereklilik halinde inguinal lenf nodlarını içermelidir(10). Sonuç olarak; ALMM, tanısı geç konulan ve prognozu kötü bir MM tipidir.

Erken tanı ve doğru yaklaşımlar tedavi şansını artırabilir.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Situm M, Buljan M, Kolic M, Vucic M. Melanoma-Clinical, Dermatoscopic, and Histopathological Morphological Characteristics. Acta Dermatovenerologica Croatica 2014;22(1):1-12
2. Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. CA Cancer Journal for Clinicians. 2000; 50: 215-236
3. Reed R. Acral lentiginous melanoma. in New Concepts in Surgical Pathology of the Skin, W. Hartmann and R. Reed, Eds. JohnWiley & Sons, New York, NY, USA, 1976; 89-90
4. Güneş AT, Avcı O, Özkan Ş. Dermatoskopi. II: Dermatolojide Gelişmeler Sempozyumu. Sempozyum kitabı, Ankara 1993;192-200.
5. MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. Br J Dermatol 1971;85(3):232-8
6. Hudson DA, Krige J EJ, Stubbings H. Plantar melanoma: results of treatment in three population groups. Surgery. 1998; 124: 877-882
7. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org>
8. Balch CM, Soong SJ, Smith T. et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4mm melanomas. Annals of Surgical Oncology. 2001; 8(2): 101-108
9. Hansen S, Mathes S, Young D. Skin and subcutaneous tissue. in Schwartz's Principles of Surgery, Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, and Pollock RE, Eds., pp., McGraw-Hill, New York, NY, USA, 8th edition, 2005;1297-1315
10. Hughes TMD, A'Hern RP, Thomas JM. Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. British Journal of Surgery. 2000; 87: 892-901.



Supra- and Infratentorial Cystic Metastases of Breast Cancer: Case Report

Meme Kanserinin Supra- ve İnfratentorial Kistik Metastazları: Olgu Sunumu

Necati Tatarlı¹, Yusuf Emrah Gergin¹, Selçuk Özdoğan¹, Bilgehan Solmaz¹, Mehmet Tiryaki¹,
Dilek Yavuzer², Tufan Hiçdönmez¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

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

Dergiye Ulaşma Tarihi:29/03/2015 Dergiye Kabul Tarihi:13/11/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.87004

ÖZET

Meme kanserinin kranial metastazları; kemik, dura veya beyin parankimine olmaktadır. Semptomlar metastazın lokalizasyonuna göre değişir. Kitleler; solid, kistik veya parsiyel kistik şekilde olabilirler. Meme kanserinin kistik intrakranial metastazları oldukça nadirdir. Cerrahi sonrası radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanır. Kırksekiz yaşında bayan olgu, baş ağrısı ve generalize tonik-klonik nöbet şikayetleri ile başvurdu. Sekiz yıl önce sol meme kanseri nedeniyle sol total mastektomi ve sol koltukaltı lenfadenektomi ameliyatı yapılmış. Patolojisi adenoid kistik karsinom olarak gelmiş. Lenf nodlarında metastaz tespit edilen olguya adjuvan kemoterapi uygulanmış. Meme ameliyatından sekiz yıl sonra yapılan kranial MRG'sinde (Manyetik Rezonans Görüntüleme) sol frontalde ve serebellar orta hatta büyük kistik kitle lezyonları tespit edildi. Yapılan PET-CT (Pozitron Emisyon Tomografi) incelemesinde, başka herhangi bir organında metastaz tespit edilmedi. Meme açısından yapılan genel cerrahi konsültasyonunda herhangi bir patoloji bulunmadı. Her iki kranial lezyon nedeniyle bir hafta arayla iki kez ameliyat edilen olgunun yapılan patolojik incelemesinde, kistik meme kanseri metastazı tespit edildi. Ameliyat sonrasında olguya tüm beyin radyoterapi uygulandı. Kemoterapi uygulanmadı. Bu olgu dolayısıyla kranial kistik metastazlarda, ender de rastlansa meme kanseri metastazlarını ayırıcı tanıda düşünmemiz gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Kistik intrakranial metastaz, meme kanseri, kistik metastaz, beyin metastazı

ABSTRACT

Breast cancer is most frequently metastasize dura, bone and parenchyma in cranial tissue. Symptoms vary according to the location of the metastasis. Masses may be solid, cystic and partial cystic form. Cystic intracranial metastases of breast cancer is very rare. Radiotherapy and/or chemotherapy could be performed after surgery. Forty-eight-year-old female patient was admitted with complaints of headache and generalized tonic-clonic seizure. Patient underwent surgery for cancer of the left breast for eight years ago. Left total mastectomy and left axillary lymphadenectomy was performed. Pathology was determined as adenoid cystic carcinoma. Adjuvant chemotherapy was applied to patients with lymph nodes metastasis detected. Cranial MRI (Magnetic Resonance Imagination) was performed after eight years after breast surgery. In the left frontal and cerebellar midline, large cystic mass lesions were detected in cranial MRI. PET-CT (Positron Emission Tomography) examination was not detected in any other organ metastases. There was no pathology in terms of breast surgery consultation. Both cranial lesions were underwent surgery twice in one week. In the pathological examination of the patient, cystic breast cancer metastasis was detected. Whole brain radiotherapy was performed to the patient after surgery. We want to emphasize that in cranial cystic metastasis, rarely come across if breast cancer metastasis should be considered in differential diagnosis.

Keywords: Cystic intracranial metastasis, breast cancer, cystic metastasis, brain metastasis

Giriş

Beyine metastaz yapan tümörler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta meme kanseri görülür (1). Meme kanserinin kranial metastazları; kemik dura veya beyin parankimine olmaktadır. Bulgular, metastazın lokalizasyonuna göre değişir. Kitleler; solid, kistik veya parsiyel kistik şekilde olabilirler.

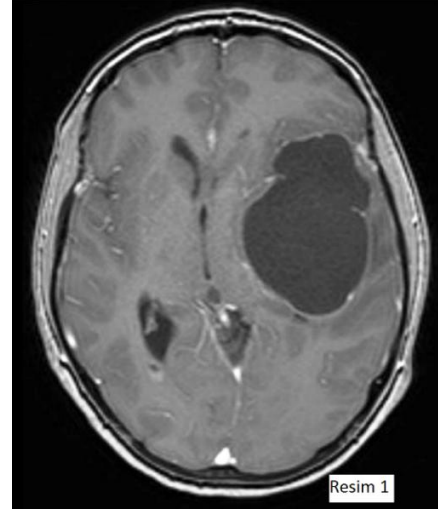
Meme kanserinin kistik intrakranial metastazları oldukça nadirdir(2). Baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet, bulantı, kusma gibi şikayetlerle başvururlar (3). Metastazın lokalizasyonuna göre hemiparezi, ataksi, afazi gibi bulgular oluşabilir (4). Teşhisten sonra tedavi, cerrahi olarak mümkün olduğunca kitleleri çıkarmaktır. Cerrahi sonrası radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanır.



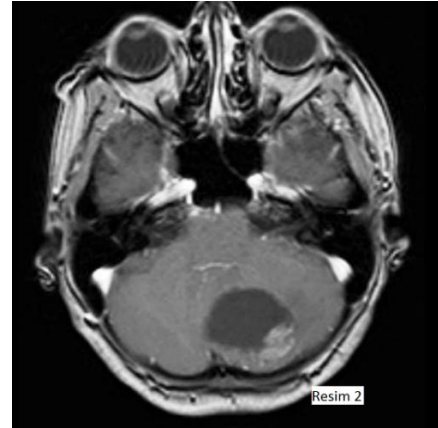
Olgu Sunumu

Kırksekiz yaşında bayan olgu, başağrısı ve generalize tonik-klonik nöbet şikâyetleri ile başvurdu. Sekiz yıl önce sol meme kanseri nedeniyle sol mastektomi ve sol koltukaltı lenfadenektomi ameliyatı yapılmış. Patolojisi adenoid kistik karsinom olarak gelmiş. Lenf nodlarında metastaz tespit edilen olguya adjuvan kemoterapi uygulanmış.

Meme ameliyatından sekiz yıl sonra yapılan kranial MRG'sinde (Manyetik Rezonans Görüntülemesi), sol frontalde ve serebellar orta hatta büyük kistik kitle lezyonları tespit edildi (Resim 1,2,3). YapılanPET-CT (Pozitron Emisyon Tomografi) incelemesinde, başka herhangi bir organında metastaz tespit edilmedi. Meme açısından yapılan genel cerrahi konsültasyonunda herhangi bir patoloji bulunmadı. Meme kanseri teşhisinden sekiz yıl sonra oluşan iki kranial lezyon için, olgu 1 hafta arayla iki kez ameliyat edildi. Olgunun yapılan patolojik incelemesinde; 3-4 mm kesitler ile H+E (Hematoksilen + Eozin) boyama yapıldı ve ışık mikroskopu ile bakıldı. Nöroglial dokuyu infiltrate eden epitelyal tümör gözlemlendi. Dokuya; CK (cytokeratin-sitokeratin), GCDPF-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein-15), Mamoglobin ve Östrojen Reseptörü uygulandı ve hepsi pozitif olarak geldi. Progesteron ve HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) reseptörleri ile boyanma tespit edilmedi. Olgunun patolojisi, meme kanseri metastazı olarak değerlendirildi (Resim 4,5,6,7). Ameliyat esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmeyen olguya,daha sonraki dönemde tüm beyin radyoterapi uygulandı. Kemoterapi uygulanmadı.



Resim 1: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı aksial MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kesitinde çevresel ödemi bulunan sol temporal kistik lezyon görülmekte.

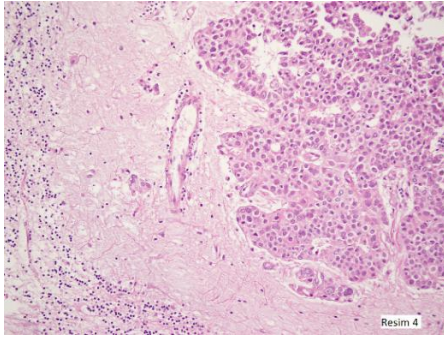


Resim 2: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı aksial MRG kesitinde serebellar kistik lezyon izlenmekte.

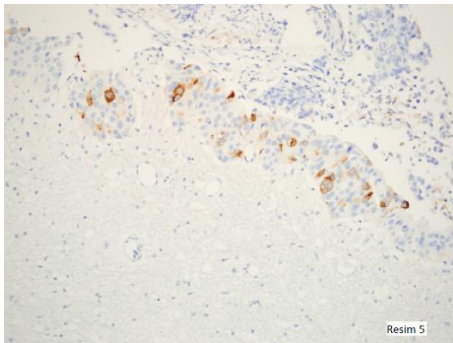


Resim 3:Kranial T2 ağırlıklı aksial MRG kesitinde hafif çevresel ödemi bulunan serebellar kistik lezyon görülmekte.

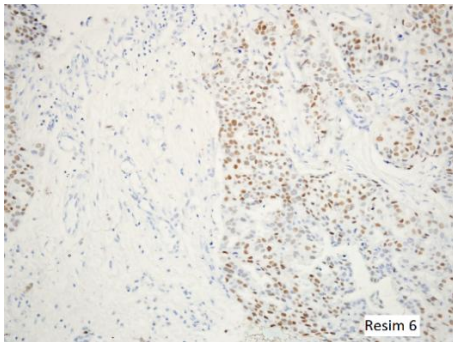




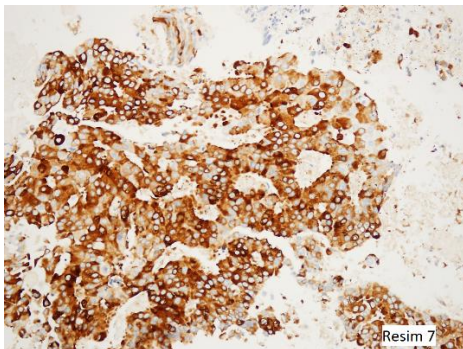
Resim 4: H+E (Hematoxilen + Eosin) ile boyanan ve nöroglial dokuyu infiltrate eden epitelyal tümör gözlenmektedir (X200, H+E).



Resim 5: GCDP-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein-15) ile pozitif boyanan tümör hücreleri izlenmektedir (X200, GCDP-15).



Resim 6: Östrojen ile pozitif boyanan epitelyal tümör hücreleri görülmektedir (X200, +Östrojen).



Resim 7: Mammogloblin ile pozitif boyanan tümör hücreleri izlenmektedir (X200, Mammogloblin).

Tartışma

Yapılan bir çalışmada meme kanserli 650 olgunun otopsisinde, 36 olguda intrakranial metastaz tespit edilmiştir(1). Sistemik kanseri olan olguların (akciğer, meme, gastrointestinal sistem, melanom, ürogenital sistem, tiroid) %20-25'inde intrakranial metastaz oluşma olasılığı vardır (2,3,4). Beyin metastazlarının %20-30'u serebellar metastaz olarak görülür (2). Erişkinde serebellar kitlelerin çoğunluğu metastazdır. Serebellar metastazların %44'ü tek lezyon iken, %56'sı ise birden çok lezyon barındırır. %64 olguda başağrısı, yürüme bozukluğu, bulantı, kusma veya başdönmesi gibi semptomlar mevcuttur (2,3,4).

Akciğer kanserinden sonra en sık intrakranial metastaz yapan kanser, meme kanseridir ve tüm metastazların % 20'sidir (5). Meme kanseri genellikle solid kitle tarzında metastaz yapar (6). Meme kanserinin serebellar kistik metastazı literatürde oldukça nadirdir (7).

Meme kanserinde adjuvan terapiler ile primer hastalığın kontrolünün iyi yapılması sonucunda, rölatif olarak kemorezistan olan intrakranial metastaz insidansı artmaktadır. Ortalama sağkalım yaklaşık 12 ay, bir yıllık sağkalım oranı ise %57'dir (1).

Leavens ve ark., MD Anderson Kanser Merkezi'nde soliter metastazektomi ile beraber radyoterapi uygulanmış 33 olgu üzerindeki çalışmalarını yayınlamışlardır (6). Ortalama sağ kalım 15 aydır. Olguların tümü solid metastazlardır.

Pieperve ark., 1983-1992 yılları arasında tedavi edilmiş 63 olguluk bir seride; cerrahi ile beraber radyoterapi uygulanmış bu olgularda ortalama sağ kalımı 16ay, beş yıllık sağkalım oranını ise %17olarak bildirmişlerdir (8). Sağ kalımın uzun olmasının faktörlerini ise; yaş, menopozal durum, postop radyoterapi görmeleri, preop iyi nörolojik tabloya sahip olmaları ve sistemik hastalığın kontrol altında olması olarak sıralamışlardır. Olguların hiçbirinde kistik metastaz yoktur.

De Ieso ve ark., HER-2 pozitif olan olgularda, HER-2 negatif olan olgulara göre ortalama sağkalım daha yüksek olup, daha agresif lokal tedavi uygulanması gerektiğini vurgulamışlardır (9). Leone ve ark., meme kanserinin teşhis anındaki evresi yüksek oldukça, teşhis ile beyin metastazı gelişmesi arasındaki sürenin o kadar kısa olduğunu göstermişlerdir (10). Nishimura ve ark., beyin



metastazı gelişen meme kanseri olgularının opere edildikten ve ardı sıra tüm beyin radyoterapisi aldıktan sonra, olgulara sistemik kapesitabin ve trastuzumab ile kemoterapi uygulanmasının ortanca sağkalımı anlamlı şekilde uzattığını bildirmişlerdir (11).

Bu olgu dolayısıyla kranial kistik metastazlarda, ender de rastlansa meme kanseri metastazlarını ayırıcı tanıda düşünmemiz gerektiğini vurgulamak istedik.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Ahmad A, Hart IR. Mechanisms of metastasis. Crit Rev Oncol Hematol. 1997;26(3):163-73
2. Bentson JR, Steckel RJ, Kagan AR. Diagnostic imaging in clinical cancer management: brain metastases. Invest Radiol. 1988;23(5):335-41
3. Dela Monte SM, Hutchins GM, Moore GW. Influence of age on the metastatic behavior of breast carcinoma. Hum Pathol. 1988;19(5):529-34
4. Fadul C, Misulis KE, Wiley RG. Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. J Clin Oncol. 1987;5(7):1107-15
5. Galicich JH, Arbit E, Wronski M: Metastatic brain tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery (vol 1, 2nd ed). New York; McGraw-Hill; 1996:807-21
6. Leavens ME, Moser RP, Obbens EAMT, Iwata, KI. Surgical treatment of metastatic brain tumors. The Cancer Bulletin 1986;38:38:9
7. Stadnik T, Deroover J, Gosens A, Michotte A, Freson M, Osteaux M. Calcified, cystic brain metastases. Eur J Radiol. 1997;25(1):36-40
8. Pieper D, Hess KR, Sawaya RA. The role of surgery in the treatment of brain metastases in breast cancer patients (abstract). Society of Surgical Oncology Fourth Annual Cancer Symposium, 1996, p 31
9. De Ieso PB, Schick U, Rosenfelder N, Mohammed K, Ross GM. Breast cancer brain metastases - A 12 year review of treatment outcomes. Breast. 2015;24(4):426-33
10. Leone JP, Lee AV, Brufsky AM. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. Cancer Med. 2015. [Epub ahead of print]
11. Nishimura A, Nishi T, Morohashi S, Okano K, Hakamada K. The case of a long-surviving patient with breast cancer and brain metastases treated using multidisciplinary therapy. Gan To Kagaku Ryoho. 2014;41(12):1897-9



Predictive Factors Of Liver Metastasis After Curative Treatment For Colorectal Cancer

Kolorektal Kanserli Hastalarda Küratif Tedavi Sonrası Karaciğer Metastazını Predikte Eden Faktörler

Cemil Hocaade¹, Nuriye Yıldırım¹, Yakup Bozkaya¹, Gökhan Uçar¹, Nurullah Zengin¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi:13/11/2015 Dergiye Kabul Tarihi:23/12/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.25993

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanserler dünya genelinde en sık görülen kanserlerden biridir. Karaciğer metastazı tanıdan kısa bir süre sonra gelişebilir. Daha önce tedavi almış kolorektal kanserli hastalarda karaciğer metastazektomi yapılması 5 yıllık sağkalımı %20-40 oranında arttırabilir. Bu çalışmada erken evre kolorektal karsinomlu hastaların karaciğer nüksünü erken dönemde predikte edebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamıza Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2009 Ocak- 2014 Ağustos aylarında takibe alınarak tedavi planı yapılan non-metastatik 517 hasta dahil olmak üzere değerlendirildi. Birinci grupta karaciğer dışı nüksü olan hastalarla beraber nüks olmadan takibe devam edilen hastalar varken 2.grupta ise karaciğer metastazı gelişen hastalar mevcuttu. Hastaların tanı anındaki laboratuvar sonuçları receiver operating characteristic (ROC) curve analizi uygulanarak laktat dehidrogenaz (LDH), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve gama glutamil transferaz (GGT) için cut off değerleri belirlendi (sırasıyla, 400 U/L, 50 ng/ml ve 90 U/L).

Bulgular: Univariante analizde CEA değeri yüksek olan 20 hastanın 7'sinde (%35), düşük olan 206 hastanın 28'inde (%8,7) ke metastazı gelişmişti (p<0,001). LDH değerine göre karaciğer nüksüne bakıldığında ise yüksek olan 15 hastanın 5'inde (%33,3), düşük olan hasta grubunda 189 hastadan 17'sinde (%9) takipte karaciğer metastazı gelişti (p=0,003). GGT değerine göre ise yüksek olan 15 hastanın 5'inde (%33,3), düşük olan 244 hastanın 24'ünde (%9,8) karaciğer nüksü gelişmişti (p=0,005). Multiple lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde LDH anlamlılığını korumaktaydı (p=0,047, OR 7,8: 1,02-59,3).

Tartışma ve Sonuç: Karaciğer metastazı kolorektal kanser tanısı alan hastalarda surveyi etkileyen önemli bir faktördür. Bizim çalışmamızda LDH yükseliğinin karaciğer nüksünü predikte etmede kullanılabilecek uygun bir fakör olduğu görüldü fakat bu sonucun prospektif randomize çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, karaciğer, nüks

ABSTRACT

Introduction: Colorectal cancer (CRC) is one of the most commonly detected cancers worldwide. Liver metastasis might develop shortly after the diagnosis of colorectal cancer. Liver metastasectomy might improve the five year survival rate to 20-40% in patient with previously treated CRC. We aimed in this study to evaluate the predictive factors to liver metastases in patients with newly diagnosed non metastatic CRC.

Methods: Five hundred and seventeen non-metastatic colorectal patients followed at Medical Oncology Department of Ankara Numune Training and Research Hospital between January 2009 and August 2014 were evaluated retrospectively. Patients were divided in to the two subgroups. Group 1 consisted of non-metastatic and metastatic patients except liver metastases. Group 2 consisted of patients with liver metastases. Laboratory results at the time of diagnosis were evaluated with receiver operating characteristic (ROC) Curve analysis and cut-off values were determined for lactate dehydrogenase (LDH), carcinoembryonic antigen (CEA) and gama glutamil transferase (GGT) with (400 U/L, 50 ng/ml and 90 U/L, respectively).

Results: There were 7 cases (%35) with high CEA levels in Group 2 and 28 (%8,7) cases in Group 1. There was a significant difference between this subgroups in univariate analysis (p<0,001). According to LDH levels, there were 5 (%33,3) liver metastases in high LDH group and 17 (%9) liver metastases in low LDH group (p=0,003). There were 5 cases (%33,3) of liver metastases in patients with high GGT and 24 cases(%9,8) in patients with low GGT (p=0,005). LDH was remained only significant factor after multiple logistic regression analysis (OR 7,8: 1,02-59,3).

Discussion and Conclusion: Hepatic metastases from colorectal cancer were an important predictive factor of overall survival. In our study we showed that high LDH levels at the time of diagnosis might be useful predictive factor of liver metastases. We need prospective randomized studies to determine effect of high LDH levels in colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer, liver, recurrence



Giriş

Kolon kanseri dünya genelinde en sık görülen kanserlerden olup erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada kadınlarda ise meme kanserinden sonra ikinci sıradadır (1,2). Karaciğer metastazı hastaların yaklaşık 1/3'ünde gelişmekte olup kolon kanserli hastalarda önemli bir ölüm sebebidir (3,4). Sınırlı karaciğer metastazı olan hastalarda metastazektomi yapılması sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %20 ile % 40 arasındadır (5). Fakat metastazektomi sonrası hastaların 2/3'ünde nüks gelişmektedir (6-8). Tanı anında bazı tümör özellikleri karaciğer metastazı varlığı ile korelasyon gösterir, bunlar sırasıyla lenf nodu metastazı, tümör t evresi, venöz invazyon, tümör grade ve inflamatuvar hücre reaksiyonlarıdır. Laminin, CD44, Matrix metalloproteinaz ve sialy-lewis x gibi bazı moleküler özelliklerde karaciğer metastazı ile birliktelik gösterir (9).

Bu çalışmada tanı anında uzak metastazı olmayan erken evre kolorektal karsinomlu hastaların karaciğer nüksünü predikte edebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde 2009 Ocak- 2014 Ağustos aylarında takibe alınarak tedavi planı yapılan non-metastatik 517 hasta dahil edildi. Hastaların hepsine 2 onkolojik cerrahi grubu tarafından küratif amaçlı cerrahi uygulanmıştı. Takipte hastalar 2 gruba ayrıldı 1.grupta karaciğer dışı nüksü olan hastalarla beraber nüks olmadan takibe devam edilen hastalar varken 2.grupta ise karaciğer metastazı gelişen hastalar mevcuttu. Hastaların tanı anındaki laboratuvar verileri incelenerek karsinoembriyonik antijen (CEA) değeri 50 ng/ml altı ve üzeri, laktat dehidrogenaz (LDH) değeri 400 U/L altı ve üzeri ve gama glutamil transferaz (GGT) 90 U/L altı ve üzeri olarak gruplandırıldı. Hastalar hem univariate hem de multivariate analiz yapılarak karaciğer nüksü predikte eden faktörler araştırıldı.

Tüm istatistiksel analiz spss 18.0 kullanılarak yapıldı. Hastaların demografik özellikleri frekans yöntemi kullanılarak belirlendi. Cut off değerler receiver operating characteristic (ROC) analizi yapılarak belirlendi. Gruplar arasındaki istatistiksel

farklar ki-kare testi kullanılarak hesaplandı. Univariate analizde anlamlı çıkan sonuçlar multiple logistic regression analizi ile tekrar değerlendirildi.



Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 309'u erkek (%59,8), geri kalanı kadın hastaydı (%40,2). Hastaların medyan yaşları 58 (range 22-95) olup, tanı anında hastaların hiçbirinde metastaz bulgusu yoktu. Tanı evreleri sırasıyla evre 1 hasta sayısı 67 (%12,9), evre 2 hasta sayısı 248 (%47,9) ve evre 3 ise 202 hasta (%39,2) şeklindeydi. Lenf nodu pozitif hastaların 78'i N1 (%37,5) geri kalan hastalar N2 (%62,5) idi. Hastaların takibinde 175 hastada (%33,8) nüks gelişirken, 64 hastada karaciğer nüksü vardı (%12,4) (Tablo 1).

Tablo 1. Kolorektal kanserli hastaların demografik özellikleri

Yaş	Medyan	58	
Cinsiyet	Erkek	309	%59,8
	Kadın	208	%40,2
Evre	1	67	%12,9
	2	248	%47,9
	3	202	%39,2
Nüks	Karaciğer	64	%12,4
	Toplam	175	%33,8

Univariate analizde CEA değeri yüksek olan 20 hastanın 7'sinde karaciğer



nüksü gelişirken (%35), düşük olan 206 hastanın 28'inde (%8,7) karaciğer metastazı gelişmişti ($p<0,001$). LDH değerine göre karaciğer nüksüne bakıldığında ise yüksek olan 15 hastanın 5'inde (%33,3) karaciğer metastazı gelişmiş iken düşük olan hasta grubunda 189 hastadan 17'sinde (%9) takipte karaciğer metastazı gelişti ($p=0,003$). GGT değerine göre ise yüksek olan 15 hastanın 5'inde (%33,3) karaciğer nüksü varken düşük olan 244 hastanın 24'ünde (%9,8) karaciğer nüksü gelişmişti ($p=0,005$) (Tablo 2).

Tablo 2. CEA, LDH ve GGT'ye göre nüks oranları

Hastalar tümör invazyon derinliğine					
Karaciğer metastazı					
	pozitif	%	negatif	%	p
CEA $\geq$ 50	7	35,0	13	65,0	<0,001
CEA<50	28	8,7	178	91,3	
LDH $\geq$ 400	5	33,3	10	66,7	0,003
LDH<400	17	9,0	172	91	
GGT $\geq$ 90	5	33,3	10	66,7	0,005
GGT<90	24	9,8	220	90,2	

göre değerlendirildiğinde sırasıyla evre1-4 için karaciğer nüksü şu şekildeydi, 0 (%0), 3 (%5,2), 33 (%10,4) ve T4 tümörlerde 28 (%20,2) şeklindeydi ($p=0,004$). Lenf nodu durumuna göre hastalar değerlendirildiğinde ise lenf nodu negatif hastaların 28'inde (%8,8), N1 hastaların 22'sinde (%16,5) ve N2 hastaların 14'ünde (%16,4) karaciğer nüksü mevcuttu ($p=0,031$). Lenfovasküler invazyonu (LVI) olan hastaların 20'sinde (%17,9) karaciğer metastazı gelişirken invazyon olmayanların 27'sinde (%9,9) karaciğer

metastazı vardı ($p=0,03$). Perinöral invazyon (PNI) değerlendirildiğinde bu oranlar %19,6'ya %9,8 şeklindeydi ($p=0,01$) (tablo 2). Multiple lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde LDH anlamlılığını korumaktaydı ($p=0,047$, OR 7,8: 1,02-59,3) (Tablo 3).

Tablo3. Tümör özelliklerine göre karaciğer metastazı

		Karaciğer metastazı		
		n	%	p
T evresi	1	0	0	0,004
	2	3	5,2	
	3	33	10,4	
	4	28	20,2	
N evresi	0	28	8,8	0,031
	1	22	16,5	
	2	14	16,4	
LVI	pozitif	20	17,9	0,03
	negatif	27	9,9	
PNI	pozitif	19	19,6	0,01
	negatif	28	9,8	

Hastalar karaciğer metastazı gelişim zamanlarına göre değerlendirildiğinde, GGT yüksek olan hastaların median nüks zamanı 7,6 ay iken GGT normal olan hastaların nüks zamanı 13,8 aydı ($p=0,21$). LDH değerine göre değerlendirildiğinde ise yüksek olan grupta 7,6 ay iken diğer grupta 16,7 ay idi ($p=0,68$).

Tartışma

Kolorektal kanser dünya genelinde kansere bağlı ölümlerin önemli sebeplerinden biridir. Karaciğer metastazı küratif tedavi sonrası prognozu etkileyen önemli bir faktördür.

Birçok çalışma karaciğer metastazlarının cerrahi olarak çıkarılmasının sağkalımı arttırdığını göstermiştir (10). Karaciğer metastazı olabildiğince erken evrede tanı alırsa cerrahi uygulanma şansı o derece artar. Tanı anında görüntüleme tetkiklerinde



olmayan karaciğer metastazlarını predikte edecek faktörler klinik seyir için ayrı bir önem arz eder.

Karaciğer metastazının tanı anında tümör invazyon derinliği, venöz invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı ile yakın ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen bu faktörlerin zayıf prediktif etkisi sebebi ile kullanımı kısıtlıdır (11-13). Bu sebeple tanı anında karaciğer metastazını predikte edecek farklı faktörler araştırılmıştır. Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada haptoglobulin ve osteopontinin tumor dokusunda immunhistokimyasal olarak değerlendirilmiş, haptoglobulin pozitifliği olan hasta grubunda takipte karaciğer nüks riski (odds ratio) 85.5 kat daha yüksekken ($p<0,001$) osteopontin pozitifliğinde risk 55,4 kat artmakta olduğu gösterilmiş ($p=0,001$) (14). Yine bir başka çalışmada prostaglandin I₂ sentaz (PTGIS) ekspresyonu heterokron karaciğer metastazı olan hastaların %87'sinde pozitifken, non-metastatik hasta grubunda ise %49 pozitiflik göstermekteydi. Multi regresyon analizi yapıldığında PTGIS pozitifliğinin heterokron karaciğer metastaz gelişim riskinin 3,5 kat artışı ile birlikte olduğu gösterilmiş ($p<0,001$) (15). P antijen ailesi üye 4 (PAGE4) pozitifliğinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise PAGE4 overekspresyonunun karaciğer metastazını predikte etmede 2,5 OR ile kullanılabilir bir prediktif marker olduğu düşünülmüştür ($p=0,04$) (16). Fang ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise tumor dokusunda matrix metalloproteinaz-7 (MMP7) over ekspresyonunun karaciğer metastazını predikte etmede etkili olabileceği gösterilmiştir (OR 6,7, $p=0,003$) (17). Bu çalışmaların tamamında olası biyolojik markerların tamamı tümör dokusunda bakılmış olup kullanımları kısıtlı kalmıştır, bu sebeple tanı anında karaciğer metastazını predikte edebilecek kolay ulaşılabilir ve daha ucuz belirteçler gerekmektedir. Çalışmamızda GGT yüksekliği olan hastaların takipte %33,3'ünde karaciğer metastazı geliştiğini gösterdik ($p=0,005$), ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da GGT yüksek olan hastalarda normal olan hastalara göre daha erken dönemde karaciğer metastazı geliştiğini gördük. Benzer şekilde LDH değeri yüksek olan hastalardan %33,3'ünde karaciğer metastazı gelişmişti bu oran normal olan grupta %9,0 idi ($p=0,003$). Tanı anında yüksek LDH değeri olan gruptaki

hastaların medyan karaciğer metastazı geliştirme zamanları 7,6 ay iken diğer grupta 16,7 ay idi ($p=0,68$), bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı olduğu düşünüldü. Multiple lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde LDH dışındaki tüm faktörlerin anlamlılığını yitirdiği görüldü. LDH yüksekliği olan hastalarda karaciğer metastazı gelişme riski LDH normal olan gruba göre 7,8 kat daha fazla idi ($p=0,047$).

Sonuç olarak karaciğer metastazı kolorektal kanser tanısı alıp küratif rezeksiyon yapılan hastalarda surveyi etkileyen önemli bir faktör olması sebebi ile nüks öncesi bu durumu predikte edecek faktörlerin bulunmasının önemi büyüktür. Bizim çalışmamızda LDH yüksekliğinin karaciğer nüksünü predikte etmede kullanılabilecek uygun bir faktör olduğu görüldü fakat bu sonucun başka çalışmalarla desteklenmesi ve standardize edilmesi gerekmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:9-29.
2. Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. World J Gastroenterol. 2015;21(17):5158-5166.
3. Chang A, Schneider P, Sugarbaker P, Simpson C, Culnane M, Steinberg S. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastasis. Ann Surg 1987;206:685-93.
4. Sugihara K. Continuous hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil for unresectable colorectal liver metastases: phase II study. Surely 1995; 117:624-8.
5. Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, Kim SS, Hong SH. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. Oncology 1998;55: 575-581
6. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al.. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997; 15: 938-946
7. Bozzetti F, Doci R, Bignami P, Morabito A, Gennari L. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rationale for a multimodal approach. Ann Surg 1987;205: 264-270
8. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hatsuse K, Fujimoto H, Hase K. Predictors of extrahepatic recurrence after resection of colorectal liver metastases. Br J Surg 2004; 91: 327-333
9. Inomata M, Ochiai A, Sugihara K, Moriya Y, Yamaguchi N, Adachi Y, et al. Macroscopic Features at the Deepest Site of Tumor Penetration Predicting Liver Metastases of Colorectal Cancer. Jpn J Clin Oncol. 1998;28(2):23-128



10. Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg*. 1996;131:322-9.
11. Di Martino E, Wild CP, Rotimi O, Darnton JS, Olliver RJ, Hardie LJ. IGFBP-3 and IGFBP-10 (CYR61) up-regulation during the development of Barrett's oesophagus and associated oesophageal adenocarcinoma: potential biomarkers of disease risk. *Biomarkers*. 2006;11:547-61.
12. Yamazoe Y, Maetani S, Onodera H, Nishikawa T, Tobe T. Histopathological prediction of liver metastasis after curative resection of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 1992;1:237-44.
13. Bird NC, Mangnall D, Majeed AW. Biology of colorectal liver metastases: a review. *J Surg Oncol*. 2006;94:68-80.
14. Sun L, Pan J, Peng L, Fang L, Zhao X, Sun L, et al. Combination of haptoglobin and osteopontin could predict colorectal cancer hepatic metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2411-9.
15. Lichao S, Liang P, Chunguang G, Fang L, Zhihua Y, Yuliang R. Overexpression of PTGIS could predict liver metastasis and is correlated with poor prognosis in colon cancer patients. *Pathol Oncol Res*. 2012;18(3):563-9.
16. Chen Z, Li M, Yuan Y, Wang Q, Yan L, Gu J. Cancer/testis antigens and clinical risk factors for liver metastasis of colorectal cancer: a predictive panel. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(1):31-8.
17. Fang YJ, Lu ZH, Wang GQ, Pan ZZ, Zhou ZW, Yun JP, et al. Elevated expressions of MMP7, TROP2, and survivin are associated with survival, disease recurrence, and liver metastasis of colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(8):875-84.



Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and prothrombin fragment 1+2 levels in patients with advanced colorectal cancer

İleri evre kolorektal kanser hastalarında trombinle aktive fibrinolizis inhibitörü (TAFI), doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) ve protrombin fragment 1+2.

Tarık Salman¹, Leyla Demir², Çağatay Arslan³, Mazit Koldaş⁴, Umut Varol¹, Utku Oflazoğlu¹, Yüksel Küçükzeybek¹, Ahmet Alacacioğlu¹, Uğur Yılmaz³

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Biyokimya

³İzmir Üniversitesi Medikal Park Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği

⁴Haseki Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Biyokimya

Dergiye Ulaşma Tarihi:11/11/2015 Dergiye Kabul Tarihi:20/11/2015 Doi:10.5505/aot.2016.22932

ÖZET

Giriş ve Amaç: Tromboembolizm kanser hastalarında yaygın olarak görülmektedir. Kolorektal kanser gelişimi ve progresyonu sırasında koagülasyon ve fibrinolitik sistemdeki pek çok molekül aktive olmaktadır. Trombinle aktive fibrinolizis inhibitörü (TAFI), doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) ve protrombin fragment 1+2 koagülasyon ve fibrinoliziste yeni tanımlanan molekülüdür. Bu çalışmanın amacı ileri evre kolorektal kanser hastalarında klinikopatolojik özelliklerle TAFI, TFPI ve protrombin fragment 1+2 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Yöntem ve Gereçler: Seksen iki ileri evre kolorektal kanser hastası (32 metastatik, 50 lokal ileri hasta) çalışmaya alındı. Serum TAFI, TFPI, and prothrombin F1+2 düzeyleri enzim bağlı immünosorbent yöntemi (ELISA) ile saptandı. Hastaların klinikopatolojik özellikleri tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 28 (%34) kadın ve 54 erkek (%66) olgu çalışmaya alındı. Olguların ortalama yaşı 56 idi. Hastalarda plazma TAFI, TFPI ve protrombin F1+2 düzeyleri sırasıyla %70, %71 ve %96 oranında yüksek olarak saptandı. Protrombin F1+2 düzeyleri düşük performans skoru olan hastalarda yüksek bulundu. TFPI düzeyleri tümör grade 2 ve 3 olan hastalarda yüksek bulunurken TAFI düzeyleri rektal kanser hastalarında daha yüksek bulundu. Yaş, cins, beden kitle endeksi, metastatik ve lokal ileri hastalık, tümör çapı, vasküler invazyon, perinoral invazyon karsinoembriyonik antijen, hemoglobin ve trombosit sayısı ile TAFI, TFPI ve prothrombin F 1+2 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tartışma ve Sonuç: Yüksek grade'li tümörlerde TFPI düzeylerinin yüksek bulunması tümör grade'i ile koagülasyon sistemi arasındaki ilişkinin bir belirtisi olarak düşünülmüştür. Düşük performanslı hastalarda protrombin fragment 1+2 düzey yüksekliği bu hastalarda daha aktif bir koagülasyon kaskadını göstermektedir. Rektal kanser hastalarındaki TAFI yüksekliği bu hastaların daha kötü giden seyri ile ilişkili olabilir

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, TAFI, TFPI, protrombin fragment 1+2

ABSTRACT

Introduction: Thromboembolism is common in cancer patients. During colorectal cancer development and progression, many molecules located in coagulation and fibrinolytic systems are activated. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and prothrombin fragment 1+2 (F1+2) are newly identified molecules involved in coagulation and fibrinolysis. The aim of this study was to investigate the relationship between clinicopathologic characteristics and TAFI, TFPI and F1+2 levels in patients with advanced colorectal.

Methods: Eighty-two patients (32 metastatic, 50 locally advanced disease) diagnosed with colorectal cancer in the medical oncology clinic. Serum TAFI, TFPI, and prothrombin F1+2 levels were evaluated via enzyme-linked immunosorbent assay. Clinicopathologic characteristics of the patients were investigated retrospectively from the medical records of the patients.



Results: There were 28 (34%) females and 54 males (66%) included in the study. The mean age of the participants was 56 years. The plasma TAFI, TFPI, and prothrombin F1+2 levels were high in 70, 71, and 96% of the patients, respectively. Prothrombin F1+2 levels were higher among patients with lower performance scores. TFPI levels were higher among patients with tumor grades of 2 and 3. TAFI levels were higher among rectal cancer cases. Age, gender, BMI, metastatic or locally advanced disease, size of tumor, vascular invasion, perineural invasion, carcinoembryonic antigen, hemoglobin and thrombocyte levels were not associated with TAFI, TFPI, and prothrombin F 1+2 levels

Discussion and Conclusion: Higher TFPI levels in case of tumors at higher stages can indicate that there is an association between tumor grade and coagulation cascade. The higher prothrombin F1+2 levels, an indicator of active coagulation cascade, among patients with low performance scores may indicate that the coagulation cascade of these patients is more active. Higher TAFI levels among rectal cancer patients may be related to the natural course of the disease.

Key words: Colon cancer, thrombosis, TAFI, TFPI, prothrombin fragment 1+2.

Introduction

Detection of the association between thrombosis and cancer dates back to mid-18th century. Armand Trousseau was first in 1862 to describe the clinical condition appearing as aching edema in the upper and lower extremities of cancer patients (1). The relationship between malignancy and thrombosis has been demonstrated in numerous studies. While its pathogenesis is still not thoroughly understood, hypercoagulopathy-prothrombotic state, impacted by many factors and specially cancer cells, endothelial cells, procoagulants, thrombocytes, hereditary factors, chemotherapy, radiation therapy and invasive procedures, is considered responsible for the development of thrombosis in patients with malignant disease process. This activation in hemostasis contributes to the tumor development via affecting intracellular signal transduction systems in malignant diseases (2-4). Anti-tumor effects of anticoagulants have been determined (5).

Colorectal cancer (CRC), as the 3rd most common cancer in both genders, is the 2nd leading cancer type in the United States of America (USA) in terms of cancer-related mortalities (6). The tendency to have thrombosis increases during CRC development and progression due to the activation of many molecules in coagulation and fibrinolytic systems (7).

TAFI is an important, newly defined molecule, which connects the coagulation and fibrinolysis ensuring the balance between the coagulation, fibrinolysis, and inflammation pathways in the hemostatic response (8,9). TAFI is a zymogen, which can be activated by thrombin, thrombin-thrombomodulin complex,

and plasmin. Activated TAFI slows down the fibrinolytic system by influencing the carboxyl-terminal lysine in fibrin leading to degradation. Pharmacologic inhibition of TAFI pathway is evaluated as a new strategy due to its ability to block thrombosis or its contribution to thrombolytic treatment (10). In contrast, TAFI also provides bleeding control in hemophilia via pathway stimulation (11).

TFPI is a serine protease inhibitor released primarily by microvascular endothelium and about 10% by thrombocytes. It is a molecule composed of 276 amino acids synthesized by the long arm of chromosome 2, weighing 32 kDa. A vast amount of TFPI is released from the endothelium when in contact with heparin (12,13). TFPI inhibits FXa by complete binding, but tissue factor (TF) / FVIIa / FXa / TFPI should all come together for DF/FVIIa inhibition. Hypothetically, increased thrombosis is expected in TFPI deficiency, however, TFPI deficiency has not been detected in patients with abetalipoproteinemia except for occurring due to deficiency of lipoproteins that are its carriers. Kataoka et al. have demonstrated increased TFPI gene expression in colon cancer cell line (14), breast cancer (15) and small cell lung cancer (16). Factor Xa-TFPI complex is higher among CRC cases, compared to hematologic malignancies and healthy population, and this complex is believed to be important in micro-thrombosis and cancer cell's spread across organs (17).

F1+2 is formed by leaving the amino-terminal ends, following FXa activation of prothrombin to form thrombin. Initially, it was shown to have high plasma levels in disseminated intravascular coagulation (DIC) and in cases using oral contraceptives (18,19). Among CRC patients, significantly high levels



of prothrombin F1+2 and TAT were detected (20). Higher levels of F1+2, TAT, and soluble fibrinogen were detected among metastatic cases compared to cases that were non-metastatic and had benign intestinal diseases (21).

Development of thrombosis is an important cause of morbidity and mortality among CRC patients. The aim of this study was to evaluate the association of TAFI, TFPI, and F1+2 molecules (shown in prior studies to be significant in cancer-related hypercoagulopathy and thrombogenesis) with the clinicopathological features, and prognosis of metastatic CRC patients (22).

Materials And Methods:

Eighty-two CRC patients (32 metastatic, 50 locally advance) were included in the study. Patients with history or suspicion of thromboembolism, those receiving anticoagulant therapy or coagulation disrupt drugs, with history of intravenous port catheter or similar interventions and those were diagnosed diabetes mellitus, chronic renal failure excluded from the study.

Verbal informed consent was obtained before the study and the procedures were in accordance with the guidelines of the Helsinki Declaration.

Samples were taken before chemotherapy. After 12-14 h fasting, the specimen were drawn using standart venipuncture technique and collected in a serum separator tube (Vacuette, Greiner Bio-One, Austria) allowed to clot for 30 minutes. The samples were centrifuged at 1,500 x g for 15 minutes and then serum samples were stored at -20°C until the study day. The procedures (Human TAFI ELISA kit-America Diagnostica Co Human TFPI Kit Duoset R&D System Co, protrombin fragment 1+2 ELISA kit USCN Life Science inc.) employ the sandwich enzyme immunoassay technique for serum TAFI, TFPI, and F1+2 measurements. This is a noncompetitive assay technique which analytes to be measured between two antibodies. Serum samples were added to microwells precoated with a murine monoclonal antibody specific for human TAFI, TFPI or F1+2. The antibody captures the antigen present in the solutions during in a incubation period. After a washing period, a goat anti-human TAFI, TFPI or F1+2

polyclonal antibody coupled to horseradish peroxidase is added to the microwells and binds to the captured TAFI, TFPI or F1+2 antigen. Following another wash step Tetramethylbenzidine is added to the microwells and the color varies blue. After addition of sulfuric acid the reaction is stopped and the color turns to yellow. (It stops the reaction by the addition of sulfuric acid and the color turns yellow.) The absorbances of the solution were measured at 450 nm and were directly proportional to the amount of TAFI, TFPI or F1+2 present in the sample.

The data obtained were analyzed using the NCSS 2007 and PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programs. Data evaluation involved use of descriptive statistics (mean, standard deviation) along with one-way analysis of variance test in comparison of three or more groups of parameters from quantitative data that had normal distribution; and t-test in comparison of two groups. Evaluation of the associations between the parameters was done using Pearson correlation analysis. The results were evaluated within a 95% confidence interval with significance level set at $p < 0.05$.

RESULTS:

Demographic and clinicopathological characteristics of the patients are summarized in Tables 1 and 2.

Table 1. Demographic characteristics of the patients

		Min – Max	Mean±SD
Age (years)		24 – 76	56, 47±13, 60
		N	%
Gender	Female	28	34, 1%
	Male	54	65, 9%
BMI (kg/m ²)		17, 20 – 38	25, 98±4, 55

BMI: Body Mass Index



Table 2. Clinicopathological characteristics of the patients

		Min –Max	Mean±SD
Tumor size		2.50 – 10 cm	4.92±1.68
Performance score	1 2	40 42	48.8 51.2
Localization	Colon Rectum	55 27	67.1 32.9
Grade	1 2 3	10 54 18	12.1 65.8 21.9
Vascular invasion	positive negative	62 20	75.6 24.4
Perineural invasion	positive negative	53 29	64.6 35.4

Table 3. Carcinoembryogenic antigen (CEA), hemoglobin, thrombocyte count, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and prothrombin fragment 1+2 (F 1+2) results

	CEA		Hemoglobin		Trombositi	
	r	p	r	p	r	p
TAFI	0,033	0,768	-0,020	0,681	-0,200	0,072
TFPI	0,115	0,303	0,180	0,105	-0,126	0,261
F1+2	-0,070	0,530	0,084	0,455	-0,017	0,882

r: Pearson correlation analysis

As factors of thrombosis, TAFI was found to be high in 69.5% of the cases (normal range: 40-150 ng/dl), TFPI was high in 71% of the cases (normal range: 50-100 ng/dl), and F1+2 was high in 96.3% of the cases (normal range: 60-230 pL/L).

No statistically significant difference in terms of TAFI, F1+2, and TFPI results in terms of

age, gender, BMI, tumor size, metastatic or locally advanced disease, vascular invasion, perineural invasion, carcinoembryonic antigen, hemoglobin and thrombocyte levels was detected. Patients grouped by histopathologic grade did not differ based on TAFI and F1+2. TFPI was higher in tumors of greater grade. However, the difference did not reach the level of statistical significance (Table 4).

Table 4. Evaluation of thrombosis factors by histologic grades

	Grade			*p
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	
	Mean ±SD	Mean ±SD	Mean ±SD	
TAFI	177.60 ±72.96	204.01 ±73.43	189.61 ±48.94	0.822
TFPI	29.57 ±5.69	46.64±25.89	45.20 ±18.69	0.143
F1+2	528.34 ±273.04	431.54 ±147.70	460.04 ±176.15	0.520
*: One-way analysis of variance test				

Cases with rectal localization had significantly higher TAFI levels compared to cases with colon localization ($p=0.016$). There was no difference between the TFPI and F1+2 levels. Carcinoembryogenic antigen (CEA), hemoglobin levels and thrombocyte count were found to be not significantly associated with TAFI, TFPI, and F1+2 levels (Table 5)

Table 5. Evaluation of thrombosis factors by localization

	Localization		*p
	Colon	Rectum	
	Mean±SD	Mean±SD	
TAFI	185.45±65.73	224.66±72.28	0.016*
TFPI	46.64±28.05	43.84±15.60	0.632
F1+2	450.21±136.80	452.058±192.56	0.964
*: Student's t test			



The patients with performance scores of 1 and 2 were not different in terms of TAFI and TFPI. F1+2 was higher among the group with performance score of 2 (487.7 ± 174.2 vs. 410.2 ± 123.3 ; $p=0.02$) (table 6).

Table 6: Evaluation of thrombosis factors by performance status

	ECOG performance status		<i>p</i>
	1 mean $\pm$ SD	2 mean $\pm$ SD	
TAFI	206, 52 $\pm$ 70, 72	190, 96 $\pm$ 69, 35	0, 318
TFPI	48, 95 $\pm$ 27, 90	42, 78 $\pm$ 21, 04	0, 259
F1+2	410, 20 $\pm$ 123, 28	487, 67 $\pm$ 174, 19	0, 024*

*: Student's *t* test

DISCUSSION:

The TAFI, TFPI, and F 1+2 levels were found to be above normal range in the patient group in this study. Additionally, evaluation of groups by factors that may affect TAFI, TFPI, and F1+2 levels such as age, gender, BMI, metastatic or locally advanced disease, vascular and perineural invasion, carcinoembryonic antigen, hemoglobin and thrombocyte levels did not yield a significant difference across the subgroups.

TAFI, an important molecule in the balance between fibrinolysis and coagulation in hemostasis, was found to be high in 69% of the patients. Moreover, cases with rectal localization had significantly higher TAFI levels compared to cases with colon localization. TAFI and TFPI levels were not different across the patient groups formed based on the ECOG performance score. F1+2, on the other hand, was higher in the group with lower performance scores. There is increased activity in the coagulation system in case of advanced stage CRC patients and in other malign diseases. Increased levels of activator and inhibitor molecules of coagulation may be observed in this case. Above normal TAFI, TPFI, and F1+2 levels in the majority of the patients may be associated with this situation. Rectal cancer is evaluated separately from and treated with different modalities than colon cancer due to its genetic, biologic, and

behavioral differences. In our study, TAFI levels of rectal cancer patients were higher than those of colon cancer patients. There is no study in medical literature that shows whether or not there is a difference between the rectal and colon cancers in terms of thrombotic processes. Prospective studies can be conducted to investigate the existence of an association of the rectal cancer's different prognosis than colon cancer and TAFI levels.

The histopathological degree of the tumor has a prognostic significance for CRC patients (22). Tumors with high histopathological degree have a more invasive character locally and systematically. This invasive feature may lead to over-stimulation of especially the coagulation cascade and severe increases in hypercoagulability. In our study, though the difference between them was not statistically significant, TFPI values were high among CRC patients with histologic degrees of 2 and 3. TFPI may increase as a response to the over stimulated coagulation cascade in patients who have tumors of high histopathological degrees. The impact of this condition on prognosis can be investigated. The failure to demonstrate a difference between the TFPI levels of different histopathological degrees may be associated with the small sample size. The increased TFPI in course of malignancy has been associated with its synthesis by neoplastic cells,



endothelium damage, and increased response to hypercoagulability (23,24).

F1+2 have been found to be more reliable than the most commonly used diagnostic parameters, D-dimer and FDP (25). It is found at higher rates in colorectal cancer patients group operated due to malignancy related causes compared to patients operated for benign diseases. Metastatic CRC patients have higher levels of F1+2 than non-metastatic patients (26). In this study, F1+2 levels were high in 96% of the patients. This finding, considering the patients were advanced stage CRC patients, is in accordance with the medical literature. F1+2 ranges need to evolution according to new trials in cancer patients. The stage of the disease and the patient performance are in leading positions as prognostic factors for cancer patients (27). F1+2 levels of patients with poor performance were higher than those of the patients performing well. With worsening in performance conditions, immobility increases and this constitutes another risk factor for thromboembolism other than the effects of malignancy. An increased F1+2 level in nearly all (96%) of the patients has been interpreted as a possible indicator of increased thrombotic processes.

The increase in the studies conducted in hemostasis over the recent years, lead to an investigation of coagulation and fibrinolysis cancer cases including colorectal cancers (28). Clinical studies defined the molecules activated in coagulation and fibrinolysis during development and progression of colorectal cancer (29).

Though the cause of the increased hypercoagulability of CRC cases is not clear, there are changes in the tissue factor (primary

activator of coagulation system) and its inhibitor tissue factor plasminogen especially during progression (30). Other risk factors can accompany this condition.

Conclusion

Thromboembolism is a serious and fatal condition, which is common among cancer patients and has negative effects on prognosis and quality of life. While its pathophysiology is not clearly defined, hypercoagulability that develops in relation with the malignancy and many other factors is the underlying factor. In this study, the higher TFPI levels in case of tumors at higher stages can indicate that there is an association between tumor grade and coagulation cascade. The higher F1+2 levels, an indicator of active coagulation cascade, among patients with low performance scores may indicate that the coagulation cascade of these patients is more active. Higher TAFI levels among rectal cancer patients may be related to the natural course of the disease. Bevacizumab, a monoclonal antibody used widely in cancer treatment, is known to increase thromboembolism risk. These molecules may use during bevacizumab treatment to predict thrombosis. It is important to identify the symptoms that carry predictive significance in terms of thrombosis in this patient group prior to bevacizumab use. This is a field in need of further research. Studies investigating prognostic symptoms in colon cancer patients, other indicators, and TAFI, TFPI, F1+2 levels in colon cancer patients, with larger samples and more homogeneous patients groups in terms of treatment and clinicopathological features will provide clearer results.

REFERENCES

1. Trousseau A, Dolens PA. Clinique Médicale de l'Hotel Dieu de Paris (2nd ed). Baillière JB, Paris, 1865:654–712.
2. Nand S, Fisher SG, Salgia R, Fisher RI. Hemostatic abnormalities in untreated cancer incidence and correlation with thrombotic and hemorrhagic complications. J Clin Oncol 1987; 5: 1998–2003.
3. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. Cancer 2005;104:2822.
4. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. JAMA 2005; 293: 715–22.



5. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189–204.
6. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63(1):11–30.
7. Iversen LH, Thorlacius-Ussing O. Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer. *Thromb Haemost* 2002;87:402–408.
8. Willemse JL, Hendriks DF. Measurement of procarboxypeptidase U (TAFI) in human plasma: a laboratory challenge. *Clin Chem* 2006;52:30–6.
9. Boffa MB, Nesheim ME, Koschinsky ML. Thrombin activable fibrinolysis inhibitor (TAFI): molecular genetics of an emerging potential risk factor for thrombotic disorders. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2001;1:59–74.
10. Radu CM, Spiezia L, Campello E, Gavasso S, Woodhams B, Simioni P. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cancer patients with and without venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2013;132(4):484–6.
11. Naderi M, Dorgalaleh A, Alizadeh S, Kashani Khatib Z, Tabibian S, Kazemi A, et al. Polymorphism of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and risk of intracranial haemorrhage in factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2014;20(1):89–92.
12. Bajaj MS, Kuppuswamy MN, Saito H, Spitzer SG, Bajaj SP. Cultured normal human hepatocytes do not synthesise lipoprotein-associated coagulation inhibitor: evidence that endothelium is the principal site of its synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:8869–8873.
13. Wun TC, Kretzmer KK, Girard TJ, Miletich JP, Broze GJ. Cloning and characterisation of a cDNA coding for the lipoprotein-associated coagulation inhibitor shows that it consists of three tandem Kunitz-type inhibitory domains. *J Biol Chem* 1998;263:6001–6004.
14. Kataoka H, Uchida H, Asada Y, Hatakeyama K, Nabeshima K, Sumiyoshi A, et al. Analysis of TF and TFPI expression in human colorectal carcinoma cell lines and metastatic sublines to the liver. *Int J Cancer* 1997;72:878–884.
15. Ali HO, Stavik B, Dørum E, Iversen N, Sandset PM, Skretting G. Oestrogen induced downregulation of TFPI expression is mediated by ER α . *Thromb Res*. 2014;134(1):138–43.
16. Laverne M, Jourdan ML, Blechet C, Guyetant S, Pape AL, Heuze-Vourc'h N, et al. Beneficial role of overexpression of TFPI-2 on tumour progression in human small cell lung cancer. *FEBS Open Bio*. 2013;27(3):291–301.
17. Iversen N, Lindahl AK, Abildgaard U. Elevated plasma levels of the factor Xa–TFPI complex in cancer patients. *Thromb Res*. 2002;105:33–36.
18. Mannucci PM, Bottasso B, Tripodi A, Bonomi AB. Prothrombin fragment 1+2 and intensity of treatment with oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 1991;66:741.
19. Asakura H, Shiratori Y, Jokaji H, et al. Changes in plasma levels of prothrombin fragment F1+2 in cases of disseminated intravascular coagulation. *Acta Haematol*. 1993;89:22–25.
20. Pabinger I, Thaler J, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood*. 2013;122(12):2011–8.
21. Königsbrügge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Res*. 2014;133(2):39–43.
22. Greene F, Stewart A, Norton H. A new TNM staging strategy for node-positive (stage III) colon cancer: an analysis of 50,042 patients. *Ann Surg*. 2002;236(4):416.
23. Sandset PM, Andersson TR. Coagulation inhibitor levels in pneumonia and stroke: changes due to consumption and acute phase reaction. *J Int Med* 1989;225:311–6.
24. Brandtzaeg P, Sandset PM, Jøe GB, Øvstebø R, Kierulf P. The quantitative association of plasma endotoxin, antithrombin, protein C, extrinsic pathway inhibitor and fibrinopeptide A in systemic meningococcal disease. *Thromb Res* 1989;55:459–70.
25. Aronson DL, Stevan L, Ball AL, Franza BR Jr, Finlayson JS. Generation of the combined prothrombin activation peptide (F1+2) during the clotting of blood and plasma. *J Clin Invest*. 1977;60:1410–1418.
26. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, Simanek R, Chiriac AL, Drach J, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4124–9.
27. Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, et al. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994;172(2):183.
28. Donati MB, Falanga A. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001;106:18–24.
29. Iversen LH. Coagulation and fibrinolysis in patients undergoing surgery for colorectal cancer as assessed by sensitive markers. Faculty of Health Sciences University of Aarhus, Department of Surgical Gastroenterology A, Aalborg Hospital, Denmark. 1997:1–116. Ref Type: Thesis/Dissertation.
30. Lykke J, Nielsen HJ. The role of tissue factor in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003;29:417–422.



Surgery and Functional Results of Pathological Fractures of Long Bones of Lower Extremities in Malignant Tumors

Malign Tümörlerde Alt Ekstremitte Uzun Kemikleri Patolojik Kırıklarının Cerrahi Tedavi ve Fonksiyonel Sonuçları

Halil Akdeniz, İsmail Burak Atalay, Volkan Kaya, Emre Özanel, Güray Toğral

Sağlık Bakanlığı Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13/10/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 23/10/2015 DOI: 10.5505/aot.2016.65487

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı; alt ekstremitte uzun kemiklerinde malign patolojik kırıkların cerrahi ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirmek ve bu sonucu etkileyebilecek faktörleri ortaya koyabilmektir.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmaya alt ekstremitte uzun kemiklerindeki malign patolojik kırık nedeniyle tedavi edilen 24'ü erkek 21'i kadın 45 hasta dahil edildi. Olguların yaşları 14-80 arasında ve ortalama yaş 59.8 idi. Hastalar ortalama 10.3 (1-60) ay süreyle takip edildi. Patolojik kırık lokalizasyonları 32 hastada femur proksimal, 7 hastada femur diafiz, 6 hastada ise femur distal yerleşimli idi.

Bulgular: Fonksiyonel değerlendirmede Enneking'in MSTS skorlaması kullanıldı. Hastalarımızın tüm serilerdeki ortalama postoperatif MSTS skoru % 57.6 (% 26- % 93) idi. Bu oran Femur proksimali için ortalama % 57.3, Femur diafiz için ortalama % 61.7, Femur distal için ortalama % 54.6 olarak bulunmuştur. Tüm seride: Mükemmel: 3 (% 6), iyi: 12 (% 27), Orta: 16 (% 36), kötü 14 (% 31) sonuç elde edilmiştir. Sonuçlarımız literatürle benzerdir.

Tartışma ve Sonuç: Uzun kemik metastazlarının tedavi algoritmasının düzenlenmesi ve uygun cerrahi tedavinin planlanması halen günümüzde önemli bir problemdir. Tedaviye karar vermede ve hastaların evlendirilmesinde onkolojinin temel prensipleri uygulanmalı ve multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir. Cerrahi tedavide amaç ağrıyı azaltmak ve sonrasında hastaya yük verebileceği bir ekstremitte kazandırmaktır.

Anahtar Kelimeler: Patolojik kırık, Alt ekstremitte, Cerrahi

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study is to analyze the surgical and functional results of malignant pathologic fractures of long bones of lower extremity and the factors related with this results.

Methods: 45 patients (24 male and 21 female) were included in the study who were treated with the diagnosis of pathologic fractures in the lower extremities. Mean age of the patients were between 14-80 years and average 59.8 years. Patients were followed up with a mean period of 10.3(1-60) months. 32 patients had proximal femur, 7 patients had femoral diaphysis and 6 patients had distal femoral fractures.

Results: Enneking's MSTS classification system was used for functional assesment. The average postoperative score was 57.6(% 26- % 93) in all series. This average score was % 57.3 for proximal femur, % 61.7 for distal femoral diaphysis and % 54.6 for distal femur. Excellent results were recorded for 3(% 6), good results for 12(% 27), average results for 16 (% 36)and poor results for 14 (% 31) patients. The results were similar with literature.

Discussion and Conclusion: The treatment algorithm and proper surgical technique is still a major problem in long bone metastases. While deciding the treatment method, we should use the basic oncologic rules and perform mutidisciplinary approach. The aim is to decrease pain and to provide a weight bearing extremity.

Key words: Pathologic fractures, lower extremity, surgery

Giriş

Kas iskelet sistemi tümörlerinin tanı ve tedavisinde 20. yüzyılın başlarından bu yana büyük ilerlemeler kaydedilmiş olup bu da hastaların prognoz ve sağ kalımlarında önemli ilerlemeler sağlamıştır(1).

Son yıllarda etkin ilaç ve cerrahi tedavilerin yanında nükleer tıp ve radyasyon onkolojisindeki gelişmeler karsinomlardaki yaşam sürelerini arttırmıştır. Yaşam sürelerindeki uzama karsinomlara ait kemik

metastazı sayılarını da arttırmıştır. Multiple myelom ve lösemi gibi kemik iliğinden kaynaklanan tümörler dışında tüm yaş gruplarında en sık görülen primer malign kemik tümörü osteosarkomdur. Bunu kondrosarkom ve Ewing sarkom takip eder (2,3).

İskelet metastazları tüm malign kemik lezyonlarının %70 ila 80' ini oluşturur. Primer kemik tümörleri ile kıyaslandığında iskelet metastazları çok daha fazla görülür. Yaklaşık olarak her tanı alan adenokarsinom vakasının



1/3'ü iskelet metastazı yapar. Kemik; diğer filtrasyon organları olan akciğer ve karaciğerden sonra en sık metastaz alan bölgedir(4).

1950' li yıllarda metastatik kemik hastalığı tanısı alan hastalar en fazla 6 ay içinde kaybedilmekte idi. 1976 yılında Harington yaptığı çalışmalar ile hayat beklenti süresinin 15,6 aya kadar çıktığını raporladı(10). Hayat beklentisinin artması ile birlikte metastatik tutulumlarda cerrahi stabilizasyon, günümüzde en kabul edilir tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır.

Bronşial kansere bağlı tutulumlarda yaşam beklentisi postoperatif 9 ayla en kötü prognoza sahipken, meme kanserine bağlı metastatik tutulumu olan hastalarda bu süre ortalama 16,8 ay ile en iyi prognozu göstermektedir. Bu uzun sağ kalımın meme kanserinin kemik metastazının daha geç ortaya çıkmasına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (5).

Bu çalışmanın amacı; alt ekstremitelerde uzun kemiklerinde malign patolojik kırıkların cerrahi tedavi ve fonksiyonel sonuçlarını değerlendirerek, bu sonucu etkileyebilecek faktörleri ortaya koyabilmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde Ocak 2010-2015 yılları arasında alt ekstremitelerde uzun kemiklerindeki patolojik kırık nedeniyle tedavi edilen 45 hasta; yaşları, cinsiyet dağılımları, lezyonların lokalizasyonu, histopatolojik analizi, evresi, cerrahi ve adjuvan tedaviler sonrası hastalıklı sağ kalım süreleri, fonksiyonel sonuçları ve intraoperatif ve postoperatif erken/geç dönem komplikasyon oranları ve komplikasyonlarla mücadele yöntemleri açısından değerlendirilmiştir.

Hastaların yaşları 14-80 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 59.8 idi. Hastaların 24 'ü erkek 21 'i kadındı. Cinsiyet K/E oranı 0,8 idi. Tümör yerleşimi 32 tanesi femur proksimal, 7 tanesi femur diafiz, 6 tanesi femur distal yerleşimli idi. Hastaların 11 tanesinin primeri meme ca, 7 tanesi prostat ca, 5 tanesi akciğer ca, 3 tanesi mesane ca, 6 tanesi RCC, 3 tanesi MM, 1 tanesi kolon ca, 1 tanesi kondrosarkom, birer tane hasta, malign melanom, synovial sarkom, anjiosarkom ve

rabdomyosarkom du. 4 hasta ise primeri belli olmayan grupta yer almaktadır. Takip süreleri 1 ay ile 60 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 10.3 aydır.

Fonksiyonel değerlendirmede, Enneking tarafından geliştirilen Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) kas iskelet sistemi tümörlerinin cerrahi tedavisinin "ağrı, fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, destek kullanımı, yürüme mesafesi ve yürüme şekli" gibi parametrelerden oluşan skorlama sistemi kullanılmıştır.

Femur proksimal yerleşimli hastalara tümör rezeksiyon protezi, femur diafiz yerleşimli hastalara intramedüller kilitli küncher ile çivileme, femur distal yerleşimli hastalara ise distal anatomik plak ile İF uygulanmıştır. Postoperatif dönemde hastaların 31'i radyoterapi alabilmiştir. Sonraki takiplerde 38 hasta yaygın metastatik tutulumdan dolayı ex olmuştur.

Tüm hastalar preoperatif dönemde, kitle karakterleri, yumuşak doku tutulumu mevcudiyeti, kitlenin çevre ölçümü, lokal ve uzak lenf nodu varlığı, patolojik hareket ve ağrı gibi patolojik kırık habercileri yönünden incelenmişlerdir. Klinik ve/veya radyolojik olarak patolojik kırık tespit edilen hastalar cilt veya iskelet traksiyonları, alçı ve atel ile immobilize edilmişlerdir.

Tüm hastalara rutin olarak preoperatif iki yönlü direkt radyografi, PA akciğer grafisi, Toraks BT'si, Tc-99 MDP tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS), tümör bölgesinin BT ve/veya MRG tetkikleri ile değerlendirmesi yapıldı. Operasyondan önce, son kemoterapiden sonra kitlenin lokal cevabını ve sistemik yanıtını görmek için lokal direkt radyografiler, BT ve/veya MRG, akciğer grafisi ve BT'si tekrar edildi. Bu tetkikler sonucu major vasküler invazyon düşünülen ve vasküler rekonstrüksiyon planlanan hastalara anjiyografi çekildi. Çekilen tüm MRG'lerde uzun kemikler özellikle, skip metastaz tayini açısından incelendi.

Tüm hastalarda hemogram, sedimentasyon, ALP, Ca, P, LDH, Kan proteinleri, Karaciğer ve Böbrek fonksiyonları rutin olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara primer bir maligniteden kitlenin ayırımının yapılabilmesi açısından biyopsi planlandı. Operasyonlar, kliniğimiz onkolojik ortopedi konusunda tecrübeli akademik kadrosundan oluşan bir ekip tarafından gerçekleştirildi. Operasyondan önce



damar veya yumuşak doku rekonstrüksiyonu ile ilgili problemler olacağı düşünülen hastalar, kalp damar cerrahisi ve plastik cerrahi uzmanlarına konsülte edildi. Tüm hastalara antibiyotik profilaksisi açısından; operasyondan 1 saat önce 1.kuşak sefalosporin yapıldı. Genel anesteziyi takiben idrar sondası, santral venöz kateter, arteriyel kateter takıldı.

Uygun cerrahi sonrası tüm olgularda birinci kuşak sefalosporinle antibiyotik profilaksisi ve üç hafta boyunca düşük molekül ağırlıklı heparinle tromboembolizm profilaksisi uygulandı. İzometrik egzersizlere ve koltuk değneği ile harekete drenlerin çıkarıldığı ameliyat sonrası ikinci günde başlandı. Tüm olgular ameliyat sonrası 15. günde onkoloji kliniğine yönlendirildi. Onkoloji kliniğince tedavileri düzenlenen olgular periyodik klinik ve radyolojik kontrollere alındı.

Fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesinde MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) skorum sistemi kullanıldı. Yaşayan ve ölen hastalarda en son muayenelerde hesaplanan MSTS skorları esas alındı. Bu skorum sistemiyle hastada ağrı, fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, destek kullanımı, yürüme mesafesi ve yürüyüş şekli değerlendirildi.

Bulgular

Servisimizde Ocak 2010-2015 tarihleri arasında alt ekstremité uzun kemiklerindeki patolojik kırık nedeniyle cerrahi tedavi edilen 45 hasta değerlendirilmiştir. Hastalarımız ortalama 10.3 (1-60) ay süreyle takip edildiler. Olgularımızın yaş ortalaması 59.8 idi. En genç hasta 14, en yaşlı hasta 80 yaşında idi. Hastaların 24 'ü erkek 21 'i kadındı. Cinsiyet K\E oranı 0,8 idi. 38 hasta ilerlemiş metastatik hastalıklar nedeniyle ex olmuş olup bu hastaların ortalama yaşam süreleri 7.9 aydır.

Hastalarımızda patolojik kırık lokalizasyonları 32 tanesi femur proksimal, 7 tanesi femur diafiz, 6 tanesi femur distal yerleşimli idi (Tablo 1)

Hastalardaki patolojiler: 11 hasta meme ca, 7 hasta prostat ca, 5 hasta akciğer ca, 3 hasta mesane ca, 6 hasta RCC, 3 hasta MM, 1 hasta kolon ca, 1 hasta kondrosarkom, birer tane hasta , Malign melanom, Synovial sarkom, Anjiosarkom ve Rabdomyosarkom, 4

hasta primeri belli olmayan grupta yer almakta idi. (Tablo 2).

Tablo 1: Patolojik Kırık Anatmik Lokalizasyonları

	SAYI	YÜZDE
Femur Proksimal	32	71%
Femur Diafiz	7	16%
Femur Distal	6	13%

Tablo 2: Histopatolojik tanımlar

PRİMER TANILAR	SAYI	YÜZDE
Meme CA	11	25%
Prostat CA	7	16%
Akciğer CA	5	11%
Mesane CA	3	7%
RCC	6	13%
MM	3	7%
Kolon CA	1	2%
Kondrosarkom	1	2%
Malign melanom	1	2%
Synovial sarkom	1	2%
Anjiosarkom	1	2%
Rabdomyosarkom	1	2%
Primeri belli olmayan	4	9%

Fonksiyonel değerlendirmede Enneking'in MSTS skorumu kullanıldı. Bu sistemde 6 parametre 0-5 puan arasında değerlendirilmektedir. (Tablo3).

Hastalarımızın tüm serilerdeki ortalama postoperatif MSTS skoru % 57.6 (% 26-% 93) idi. Bu oran Femur proksimali için ortalama % 57.3 , Femur diafiz için ortalama % 61.7 , Femur distal için ortalama % 54.6 olarak bulunmuştur.

Tüm seride: Mükemmel: 3 (% 6), İyi: 12 (% 27), Orta: 16 (% 36), Kötü 14 (% 31) sonuç elde edilmiştir. Toplamda tüm serimizde % 33 mükemmel ve iyi sonuç elde edilmiştir.

Femur proksimal patolojik kırığı olan 32 hastamızın 24 tanesine femur proksimal tümör rezeksiyon protezi yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 60.9, 5



Tablo 3: MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) Skorlaması

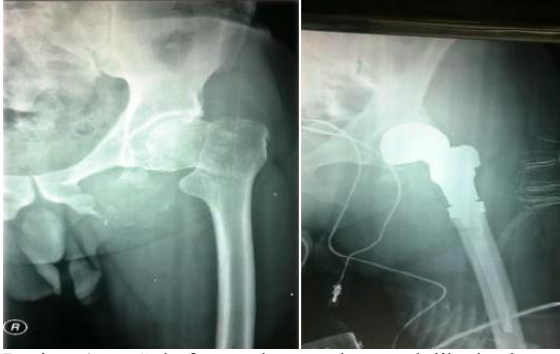
Ağrı	Durum	Sonuç	Puan
	Ağrı yok	İlaç kullanmıyor	5
	İlimli ağrı	İlaç kullanmıyor	4
	Kısıtlayıcı olmayan ağrı	Narkotik olmayan analjezik kullanımı	3
	Hafif-orta dereceli ağrı	Narkotik olmayan analjezik kullanımı	2
	Kısıtlayıcı ağrı	Aralıklı narkotik analjezik kullanımı	1
	Sürekli ağrı	Sürekli narkotik analjezik kullanımı	0
Fonksiyonel kapasite			
	Kısıtlılık yok	Engelli değil	5
	Hafif kısıtlılık	Hafif engelli	4
	Rekreasyonel kısıtlılık	Hafif engelli	3
	İş gücü kaybı hafif	Önemli derecede engelli	2
	Kısmi iş gücü kaybı	Önemli derecede engelli	1
	Sürekli iş gücü kaybı	Engelli	0
Emosyonel durum			
	Gayretli-hevesli	Tavsiye eder	5
	Memnun	Tavsiye eder	4
	Tatmin olmuş	Bir daha olsa tekrar yaptırır	3
	Çekimser	Bir daha olsa tekrar yaptırır	2
	Kabullenmiş	İstemeyerek	1
	Memnuniyetsiz	Yaptırmaz	0
Destek kullanımı			
	İhtiyaç yok	Destek kullanmıyor	5
	Breys ihtiyacı hafif	Aralıklı breys kullanımı	4
	Breys ihtiyacı var	Düzenli breys kullanımı	3
	Baston ihtiyacı hafif	Aralıklı baston kullanımı	2
	Tek bastona ihtiyaç var	Düzenli baston kullanımı	1
	Çift baston-koltuk değneği ihtiyacı	Sürekli baston-koltuk değneği kullanımı	0
Yürüme mesafesi			
	Normal	Ameliyat öncesi gibi	5
	Kısıtlanma yok	Ameliyat öncesi gibi	4
	Kısıtlanma hafif	Engel oluşturmuyor	3
	Kısıtlanma orta	Engel oluşturmuyor	2
	Engelli	Ev içinde hareketli	1
	Hareketsiz-bağımlı	Yardım-tekerlekli sandalye ile	0
Yürüyüş şekli			
	Normal	Ameliyat öncesi gibi	5
	Aksama yok	Ameliyat öncesi gibi	4
	Hafif aksama	Kozmetik bozukluk	3
	Orta derece aksama	Kozmetik bozukluk	2
	Belirgin aksama	Hafif fonksiyonel bozukluk	1
	Engelli	Önemli fonksiyonel bozukluk	0

tanesine İMKK + sementleme yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 42.4, 3 tanesine küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 52.6 olarak bulunmuştur. (Resim 1)

Femur diafiz patolojik kırığı olan 7 hastamızın 4 tanesine İMKK yapılmış olup

ortalama postoperatif MSTS skoru % 59, 2 tanesine küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 54.5, 1 tanesine İntercalar rezeksiyon protezi yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 80 olarak bulunmuştur.





Resim 1: Sol femur boynunda patolojik kırık ve proksimal femur rezeksiyon protezi ile rekonstrüksiyon

Femur distal patolojik kırığı olan 6 hastamızın 4 tanesine küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 53, 1 tanesine İMKK yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 43, 1 tanesine femur distal tümör rezeksiyon protezi yapılmış olup ortalama postoperatif MSTS skoru % 73 olarak bulunmuştur. (Tablo 4)

Sonuç olarak bulgularımızda femur proksimal patolojik kırığı olan hastalarda en iyi fonksiyonel ve cerrahi sonuç tümör rezeksiyon protezi yapılan hastalarda elde edilmiştir.

Femur diafiz patolojik kırığı olan hastalardan sadece interkalar rezeksiyon protezi yapılan 1 hastada MSTS skoru %80 çıkmıştır. Tek hasta olması nedeniyle değerlendirme dışı bıraktığımızda en iyi fonksiyonel ve cerrahi sonucu İMKK+sementleme yapılan hastalar vermiştir. Femur distalde ise sadece tümör rezeksiyon protezi yapılan 1 hastada MSTS skoru % 73 çıkmıştır. Tek hasta olması nedeniyle değerlendirme dışı bıraktığımızda en iyi fonksiyonel ve cerrahi sonucu küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılan hastalar vermiştir.

Hastaların takiplerinde komplikasyon bakımından 12 hastada yüzeysel yara yeri enfeksiyonu gelişmiş olup enfeksiyon kliniği önerileri doğrultusunda tedavi almışlardır. Hastalar debridmana gerek kalmadan iyileşmişler ve adjuvan tedavilerini almışlardır. 3 hastada operasyon sonrası siyatik sinir arazi gelişmiş olup sonraki takiplerinde 1 hastada nörolojik defisit düzeldiği gözlemlenmiştir. Küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılan 1 hastada implant yetmezliği gelişmesi sonucu hasta yeniden opere edilerek İMKK + augmentasyon yapılmıştır.

Tablo 4: Olgularımızda uyguladığımız cerrahi tedaviler ve sonuçları

Proksimal femoral rezeksiyon protezi yapılan 3 hastada kalça luksasyonu gelişmiş olup kapalı redükte olmamaları nedeniyle açık redüksiyon yapmak zorunda kalındı. Bunun dışında kalan proksimal femoral protezlerin hiçbirinde luksasyon, derin enfeksiyon veya gevşeme görülmemiştir.

Takip ettiğimiz 45 hastanın 7 tanesi hayatta iken 38 hasta metastatik hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Yaşayan 7 hastanın 5 tanesi proksimal femur metastazı nedeniyle opere ettiğimiz hasta grubundan olup, 2 tanesi Femur diafiz lokalizasyonundan opere ettiğimiz hasta grubundandır.

4. Tartışma ve Sonuç

Primer malignitelerin yol açtığı kemik metastazlarının sık görülen bir komplikasyonu uzun kemiklerdeki patolojik kırıklardır. Tüm primer malignitelerin yaklaşık olarak % 50 'sinden fazlasında kemik metastazı görülür. Primer malign tümörlerin % 50'si, iskeleti etkileyebilir. (6,7)

Son yıllardaki kemoterapi, radyoterapi ve diğer onkolojik tedavilerdeki gelişmeler nedeniyle kemik metastazı olan hastaların yaşam beklentisi artmıştır. Bu artan yaşam beklentisi kemik metastazlarının insidansının artmasına ve patolojik kırık riskinde artışa yol açmıştır (7). Uzun kemiklerde patolojik kırık insidansı kemik metastazı olan hastalarda yaklaşık % 10 'dur (8,9).

Patolojik kırık gelişen metastatik kemik tümörlü olguların yaklaşık 1.5 yıla yakın olan takip süresinin sonunda %33.3'ü yaşarken, %66.7'si ortalama 6.2 ayda ölmüşlerdir. Meme kanserine sekonder kemik metastazı ve patolojik kırıklarında, üçüncü ayda ortalama yaşama oranı %60, altıncı ayda ortalama yaşama oranı %40, altı ayın üzerinde ise %20'dir (10).

Uzun kemiklerdeki patolojik kırıklar malign sürecin terminal dönem göstergesidir. Primer hastalığındaki progresyon ve ölüm sebebi; bu hastaların büyük bir çoğunluğundaki sınırlı yaşam beklentisidir. Bu nedenle her hastada yaşam beklentisine göre patolojik kırık tedavi stratejisi planlanmalıdır. İleri evre malignitesi olan hastada Uzun bir kemiğin patolojik kırığı özellikle femurdaki, hastayı daha da düşkün hale getirmektedir. Femurda metastaz yerleri



Olgı No	Yaş	Cinsiyet	Primer Tümör	Kırık Lokalizasyonu	Operasyon	Takip süresi (ay)	MSIS Puanı	MSIS Skoru (%)
1	77	E	Prostat CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	6	23	76
2	62	E	Akciğer CA	Femur distal	AR-IF sementasyon	3	10	33
3	69	K	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	9	25	83
4	52	E	Prostat CA	Femur distal	İMKK sementleme	2	13	43
5	77	K	MM	Femur proksimal	ARİF	12	23	76
6	59	K	Meme CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	3	24	80
7	78	E	Prostat CA	Femur proksimal	Küretaj, sementasyon, İMKK	1	10	33
8	31	K	Malign melanoma	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	2	10	33
9	63	K	Anjiosarkom	Femur proksimal	İMKK	18	20	66
10	58	K	Meme CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	20	28	93
11	58	E	Akciğer CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	9	30
12	62	K	Meme CA	Femur proksimal	İMKK sementleme	3	15	50
13	40	K	Meme CA	Femur proksimal	İMKK sementleme	1	9	30
14	77	E	Mesane CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	8	26
15	76	E	Prostat CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	3	14	46
16	74	E	Akciğer CA	Femur diafiz	ARİF sementleme	1	10	33
17	70	K	Meme CA	Femur diafiz	İMKK	4	13	43
18	49	E	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	9	16	53
19	63	E	Prostat CA	Femur diafiz	İntercalar rezeksiyon protezi, augmentasyon	23	24	80
20	60	K	Primeri belli olmayan	Femur diafiz	İMKK	37	25	83
21	80	E	Akciğer CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	2	11	36
22	45	E	Primeri belli olmayan	Femur proksimal	İMKK	2	10	33
23	51	E	Mesane CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	4	16	53
24	73	K	Meme CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	5	26	86
25	52	K	MM	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	11	36
26	62	K	Meme CA	Femur distal	ARİF sementleme	37	25	83
27	26	K	Synovial Sarkom	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	5	18	60
28	70	K	Akciğer CA (scz)	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	4	20	66
29	67	K	Meme CA	Femur proksimal	AR+IF	9	14	46
30	56	E	Kondrosarkom	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	3	19	63
31	63	K	Meme CA	Femur diafiz	İMKK	14	18	60
32	65	E	Mesane CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	13	43
33	70	E	Prostat CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	25	28	93
34	52	K	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	3	18	60
35	57	E	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	18	25	83
36	70	K	Meme CA	Femur diafiz	İMKK	3	15	50
37	77	K	Rektum CA	Femur distal	ARİF	1	10	33
38	46	E	MM	Femur proksimal	ARİF sementleme	3	11	36
39	46	K	Meme CA	Femur distal	Femur distal tümör rezeksiyon protezi	18	22	73
40	59	E	Primeri belli olmayan	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	52	28	93
41	66	E	Prostat CA	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	2	16	53
42	14	E	Rabdomiyosarkom	Femur diafiz	AR+IF	60	26	83
43	66	E	RCC	Femur distal	AR-IF sementasyon	29	19	63
44	52	E	RCC	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	4	26	86
45	51	E	Primeri belli olmayan	Femur proksimal	Femur proksimal rezeksiyon protezi	1	10	33

beş bölgeye ayrılabilir: Femur baş -boyun, Pertrokanterik bölge, Subtrokanterik bölge, femur diafiz ve distal femoral bölge olarak. Patolojik kırıklardaki cerrahi seçenekler anatomik lokalizasyonlarına göre değerlendirilmelidir (8,11,12)

Cerrahi yöntem ve implant seçiminin hasta sağ kalımı açısından rolünü tahmin etmek çok zordur. Birçok faktör hastaların

yaşam süresini etkiler. Yaş, preoperatif genel sağlık durumu, kanserin türü, metastaz yeri, femura soliter yada multipl metastaz yapmasının hasta sağkalımını etkilediği gösterilmiştir (13,14).

Solid tümörü olan hastaların yaklaşık %4'ünde en sık olarak kosta, humerus ve femurda patolojik kırık gelişir. Yük taşımayan kemiklerde hastanın performans durumuna ve



survisine göre non-operabl yaklaşımlar izlenebilmekle birlikte cerrahi dışı yöntemlerle (traksiyon, atel uygulamaları) alt ekstremité metastatik lezyonlarına yaklaşım, hastanın fonksiyon, hayat kalitesi ve ağrı kontrolü üzerine olumsuz etki yapmaktadır.

Aynı zamanda konservatif tedavinin pulmoner emboli, pnömoni, yatak yaraları açılması, osteopeni ve hiperkalsemi gibi hayati yan etkileri olduğu için tedavide cerrahiye ilk planda düşünmek gereklidir. Alt ekstremité kırıklarında %16-35 oranlarında spontan iyileşmeler görülebilse de kırığın anatomik yerleşim yeri ve tümörün histolojisi de bu konu da önemlidir. Örneğin femur boynunun deplase kırıklarının veya akciğer ca metastazına bağlı kırıklarda spontan iyileşme beklenemezken, multiple myeloma'da bu oran 60% 'lara ulaşır (15)

Çalışmamıza toplam 45 hasta dahil edilmiş olup bu hastaların 24 'ü erkek 21 'i kadındı. 38 hasta ilerlemiş metastatik hastalıklar nedeniyle ex olmuş olup bu hastaların ortalama yaşam süreleri 7.9 aydır. Won-Sik Chay ve arkadaşlarının çalışmasında 10.6 ay, Max Zacheri ve arkadaşlarının çalışmasında 12 ay ve Johannes KM ve arkadaşlarının çalışmasında ise altı ve on iki aylık takiplerde tüm hastaların sağkalımı sırasıyla% 45.0 ve% 35.0 idi (16,17,18).

Çalışmamızda femur baş, boyun, trokanterik ve subtrokanterik kırıkları femur proksimal patolojik kırıkları olarak tek bir grupta değerlendirilmiştir. 32 femur proksimal patolojik kırığı olan hastamızın 24 tanesine geniş tümör rezeksiyonu + femur proksimal tümör rezeksiyon protezi, 5 tanesine İMKK + sementleme, 3 tanesine küretaj+ sementleme + internal fiksasyon uygulandı. Won-Sik Chay ve arkadaşları çalışmalarına aldıkları 19 proksimal patolojik kırığı olan hastanın 9'una femur proksimal rezeksiyon protezi 10'una İMKK uygulanmıştır. Johannes KM ve arkadaşlarının çalışmasında femur proksimal kırığı olan 20 hastanın 12 'sine proksimal femoral çivi, 8'ine femur proksimal rezeksiyon protezi uygulanmıştır (16,18).

Hastalarımızın tüm serilerdeki ortalama postoperatif MSTS skoru % 57.6 (% 26- % 93) idi. Bu oran femur proksimali için ortalama % 57.3, femur diafiz için ortalama % 61.7, femur distal için ortalama %54.6 olarak bulunmuştur. Tüm seride: Mükemmel: 3 (% 6), iyi: 12 (% 27), Orta: 16 (% 36), kötü 14 (% 31) sonuç elde edilmiştir. Won-Sik Chay ve

arkadaşlarının çalışmalarında ortalama postoperatif MSTS skoru % 70 bulunmuştur (16).

Çalışmamızda hastaların takiplerinde komplikasyon bakımından 12 hastada yüzeysel yara yeri enfeksiyonu, 3 hastada operasyon sonrası siyatik sinir arazı gelişmiş olup sonraki takiplerinde 1 hastada nörolojik defisit düzeldiği gözlemlenmiştir. Küretaj+ sementleme + internal fiksasyon yapılan 1 hastada implant yetmezliği gelişmesi sonucu İMKK + Augmentasyon yapılmıştır. Proksimal femoral protez yapılan 3 hastada luksasyon gelişmiş olup bu hastalara açık redüksiyon yapılmıştır. Won-Sik Chay ve arkadaşlarının çalışmalarında 1 hastada yüzeysel yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada lokal nüks ve 1 hastada İMKK sonrası implant yetmezliği gelişmiştir. Max Zacheri ve arkadaşlarının çalışmasında 10 hastada cerrahi komplikasyon gelişmiş, 8 tanesine revizyon yapılmıştır. 3 hastada da PTE gelişmiştir (17).

Çalışmamızda femur proksimal, diafiz ve distal grupta yapılan operasyonlarda en iyi cerrahi ve fonksiyonel sonucu tümör rezeksiyon protezi yapılan hastalar vermiştir. Won-Sik Chay ve arkadaşlarının çalışmasında tümör rezeksiyon protezi ve İMKK arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (16).

Patolojik kırıklı olguların çoğunda sistemik hastalığın ilerlemiş olması ve bu duruma bağlı olarak takip sürelerinin kısa olması çalışmamızın limitasyonudur. Kanseri olguların ekstremité şikayetlerinin yakından takibi ve değerlendirilmesi ile hastada patolojik kırık oluşmadan bir ortopedi cerrahisi tarafından değerlendirilmesi, bu tür olguların yaşam kalitesi ve süresinin artmasına katkıda bulunabilir. Bizim kliniğimizin avantajı bu tür hastaların bize kemik korteksinde fazla kayıp olmadan gelebilmeleri ve birçok olguda kapalı sistemlere yönlenebilmiş olmamızdır.

Çalışmamızdaki olgularda en çarpıcı gözlemimiz postoperatif dönemde daha önceki dayanılmaz tümör ağrısındaki meydana gelen dramatik azalma olmuştur. Oysa başka bir sebepten dolayı uygulanan protetik replasmanlarda hastanın ağrısı çoğu kere ancak narkotik analjeziklerle giderilebilmektedir. Keza hastanın en kısa zamanda ayağa kalkacağını biliyor olması ve kimseye muhtaç olmadan kendi işini kendisinin yapabilmesi bu insanların kaybolan yaşam mutluluğunu yeniden kazanmasına olanak sağlamaktadır.



Hastalarımızda tam kür elde edilemese bile tam veya tama yakın ağrı palyasyonu ve başkalarına ihtiyaç duymaksızın kendi işini kendisinin yapabileceği kadar hareket palyasyonu elde edilmesi nedeniyle yaptığımız tedavinin başarılı olduğunu düşünmemize sebep olmaktadır.

Uzun kemik metastazlarının tedavi algoritmasının düzenlenmesi ve uygun cerrahi tedavinin planlanması halen günümüzde önemli bir problemidir. Tedaviye karar vermede hastaların evrelendirilmesinde onkolojinin temel prensipleri uygulanmalı ve multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir. Cerrahi tedavide amaç ağrıyı azaltmak ve sonrasında hastaya yük verebileceği bir ekstremité kazandırmaktır. Gerek internal fiksasyon gerekse endoprotez uygulamaları; metastaza bağlı mevcut kemik destruksiyonunun derecesi ve lokalizasyonun yanı sıra hastanın genel durumu ve beklenen yaşam beklenti süresi ile yakından ilişkilidir. Uzun kemiklerde patolojik kırık mevcudiyeti artık amputasyon için kesin bir endikasyon olarak kabul edilmemekte ve kemoterapi veya radyoterapi uygulamaları sonrası ekstremité koruyucu cerrahi tedaviler yapılabilmektedir.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Hwang S, Panicek DM. The evolution of musculoskeletal imaging. *Radiol Clin North Am*. 2009;47(3):435-453.
2. Schajowicz F. Current Trends in the Diagnosis and Treatment of Malignant Bone Tumors. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1983;180:220-252.
3. Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors. In: Mirra M.S. *Malignant Tumors*. 2nd ed; Bologna. Springer Verlag, Aulo Gaggi Editore, 1999; 469-549
4. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM.: Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease; *Orthop Clin North Am*. 2000;31(4):515-528.
5. Katzer A, Meenen NM, Grabbe F, Rueger JM. Surgery of skeletal metastases. *Arch Orthop Trauma Surg*; 2002(122):251-258
6. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 1998;48:6-29
7. Hage WD, Aboulafia AJ, Aboulafia DM. Incidence, location, and diagnostic evaluation of metastatic bone disease. *Orthop Clin North Am* 2000;31:515-528
8. Böhm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84:521-529
9. Wedin R, Bauer HC, Wersäll P. Failures after operation for skeletal metastatic lesions of long bones. *Clin Orthop Relat Res* 1999:128-139
10. Harrington DK. Management of Lower Extremity Metastasis. *Orthopaedic Management of Metastatic Bone Disease*. edited by Harrington DK. Ed.: Louis S, Washinton OC, Toronto, The C.V. Mosby Company, 1988:141-214.
11. Clarke HD, Damron TA, Sim FH. Head and neck replacement endoprosthesis for pathologic proximal femoral lesions. *Clin Orthop Relat Res* 1998:210-217
12. Capanna R, Campanacci DA. The treatment of metastases in the appendicular skeleton. *J Bone Joint Surg Br*. 2001;83:471-481.
13. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 1990;7(11):1110-1113.
14. Takashi M, Takagi Y, Sakata T, Shimoji T, Miyake K. Surgical treatment of renal cell carcinoma metastasis: prognostic significance. *Int Urol Nephrol*. 1995;7(1): 1-8.
15. Harrington KD. New trends in the management of lower extremity metastases. *Clin. Orthop*. 1982;169-253.
16. Choy WS, Kim KJ, Lee SK, et al. Surgical Treatment of Pathological Fractures Occurring at the Proximal Femur: *Yonsei Med J*. 2015;56(2):460-465
17. Zacherl M, Gruber G, Glehr M, et al. Surgery for pathological proximal femoral fractures, excluding femoral head and neck fractures. *Int Orthop*. 2011;35(10):1537-1543
18. Fakler JKM, Hase F, Böhme J, et al. Safety aspects in surgical treatment of pathological fractures of the proximal femur – modular endoprosthetic replacement vs. intramedullary nailing. *Patient Saf Surg* 2013;7(1):3



Relation between clinical, histopathological properties and microvessel density assessed by CD105 and CD31 in prostate carcinoma

Prostat karsinomunda CD105 ve CD31 ile araştırılan mikrovasküler yoğunluğun klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisi

Egemen Akıncıoğlu¹, İlke Evrim Seçinti², Olcay Kandemir³, Ege Can Şerefoğlu⁴

¹Department Of Pathology, Ufuk University, Ankara, Turkey

²Department Of Pathology, Silifke State Hospital, Mersin, Turkey

³Department Of Pathology, Ankara Oncology Training And Research Hospital, Ankara, Turkey

⁴Department Of Urology, Bağcılar Training And Research Hospital, İstanbul, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi:12/11/2015 Dergiye Kabul Tarihi:12/701/2016 DOI: 10.5505/aot.2016.00719

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmayı, prostat kanserinde, tümör dokusunda ve tümör çevresinde CD105 ve CD31 ile araştırılan mikrovasküler yoğunluğun (MVY) histopatolojik ve klinik bulgularla ilişkisini araştırmak amacıyla planladık.

Yöntem ve Gereçler: Çalışmamızda, Patoloji Bölümünde incelenmiş 100 radikal prostatektomi materyali klinik ve histopatolojik bulguları açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Her bir materyaldeki tümör dokusuna ve tümör çevresine CD105 ve CD31 immünohistokimyasal belirteçleri uygulandı. Tümör ve peritümör CD105 ve CD31 ile MVY ekspresyonu, klinik ve histopatolojik bulgularla karşılaştırıldı.

Bulgular: Tümör dokusunda CD105 ve CD31 ile MVY, tümör çevresindekinden anlamlı olarak fazla bulundu ($p<0.001$). Tümör çevresindeki CD105 ile boyanan damar sayısı, tümör çevresindeki CD31 ile boyanan damar sayısından anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$). Tümör dokusundaki CD105 MVY ile preoperatif serum total PSA düzeyi, tümör hacmi, perinöral invazyon, lenf düğümü metastazı ve lokal invazyon arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $r=0,338$ ve $p<0,001$, $p=0,003$, $p=0,009$, $p=0,044$). Tümör dokusundaki CD31 MVY ekspresyonu ile patolojik evre, cerrahi sınırdaki tümör bulunması ve veziküloseminalis invazyonu arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla $r=0,228$ ve $p=0,022$, $p=0,034$). Tümör çevresindeki CD105 ve CD31 MVY ekspresyonu ile klinik ve histopatolojik bulgular arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$).

Tartışma ve Sonuç: Tümör dokusundaki CD105 ve CD31 MVY'nun, prognostik açıdan önemli klinik bulgularla ilişkili olması, tümör progresyonunda anjiogenezin önemini vurgulamaktadır. Bu bulgu anti-anjiyogenik ajanları içeren yeni tedavi modalitelerinin gelişmesini sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, CD31 Antijeni, CD105 Antijeni, Mikrovasküler yoğunluk

ABSTRACT

Introduction: We designed this study in order to investigate the relation between histopathological and clinical properties in prostatic carcinoma patients and microvessel density (MVD) of tumoral and peritumoral tissue, assessed by CD105 and CD31 expression.

Methods: A total of 100 radical prostatectomy samples, have been evaluated retrospectively with clinical and histopathological findings. Immunohistochemical markers of CD105 and CD31 were applied to the tumoral tissue and surroundings of tumor. Relation between tumoral and peritumoral CD105, CD31 and clinical or histopathological findings was evaluated.

Results: CD105 and CD31 together with MVD have been found more significant in the tumoral tissue than the periphery ($p<0,001$). CD105 expression in the peritumoral tissue was significantly lower than the CD31 expression. A significant correlation has been found between CD105 MVD in the tumoral tissue and the preoperative serum total PSA levels and tumor volume ($r=0.259$, $p=0.009$, $r=0.198$, $p=0.049$, respectively). Tumoral CD105 expression was significantly higher in cases with perineural invasion, lymph node metastasis and local invasion ($p=0.003$, $p=0.009$, $p=0.044$). CD31 expression was significantly correlated with pathological stage ($r=0.228$, $p=0.022$, $p=0.034$, respectively). Cases with seminal vesicle invasion and extracapsular extension had with significantly higher CD31 MVD. No significant correlation was found between peritumoral tissue MVD and clinical or histopathological findings.

Discussion and Conclusion: Finding of association between CD105 and CD31 in the tumoral tissue and prognostic clinical findings, supports the importance of angiogenesis in tumoral progression. This may reveal new treatment modalities for research involving anti-angiogenic agents.

Key words: Prostate Cancer, CD31 Antigen, CD105 Antigen; Microvessel density.



Introduction

Proliferation of tumor cells as well as the support from adjacent cells are required for the tumor tissue to grow. The formation of new vessels inside the tumor is important (1). The newly formed vessels are more fenestrated and have thinner basement membranes than normal vessels which lead to increased permeability and leakage of tumor cells to the circulation. Therefore, angiogenesis is an important prognostic marker for metastasis of malignancies (2).

Prostate cancer is the third most common malignancy worldwide after lung and stomach cancer (3). The risk of prostate cancer in men of every age is 9.7% (4). Taking into consideration the importance of angiogenesis; intratumoral microvessel density (MVD) has first been searched in prostate cancer in 1993 by Weidner et al. (5). Evaluation of the correlation between prognostic parameters and angiogenesis is a topic that needs to be searched. Clinical implications of these studies may result in antiangiogenic treatment options, which may reduce morbidity and mortality of patients.

In order to determine the MVD, antibodies such as CD31, CD34, Factor 8, von Willebrand Factor and CD105 have been used (6, 7), but there is no consensus about which antibodies are best and should be used primarily. CD105 (endoglin) is a transmembrane glycoprotein, which is expressed by active endothelial cells (8). CD31 is a member of the immunoglobulin gene superfamily, that is expressed on the surface of hematopoietic and immune cells (9). While CD105 stains only vessels associated with tumors, CD31 is expressed in vessels both in normal and malignant tissue. CD105 generally stains lesser or no vessels in peritumoral tissues (8).

We aimed to investigate the relationship of MVD of both tumoral and peritumoral tissues stained by CD105 and CD31 with histopathological and clinical findings in prostate cancer.

Materials and Method

For this retrospective study; samples of the patients who had undergone radical prostatectomy with the diagnosis of prostatic

cancer from January 2006 to December 2008 in a research hospital, were examined. Patients who received neoadjuvant radiotherapy or hormonal therapy before surgery, were excluded. Age, preoperative serum total PSA levels and local invasion findings were recorded. Hematoxylin-Eosin stained slides were reevaluated in terms of Gleason grade, tumor volume, extracapsular extension, perineural invasion, seminal vesicle invasion, pathological tumor stage and lymph node metastasis. The pathological stage was determined by using the TNM system, which has been prepared by the 'American Joint Committee on Cancer (AJCC)' and the 'International Union Against Cancer (UICC)' in the year 2002.

The region with highest Gleason score was accepted as tumoral region. CD105 (Endoglin, TGF beta 1/3 receptor): Rabbit polyclonal antibody, 200 µg/ml (Thermo Scientific), 1/25 dilution and CD31 (PECAM-1, Ab-1): Mouse antibody, klon JC/70A (Thermo Scientific), 1/100 dilution antibodies were applied. Tissues of third trimester placentas (syncytiotrophoblast and vascular endothelial cells) and tonsillar tissues (vascular endothelial cells) were used as a control for CD105 and for CD31, respectively.

The slides were evaluated with a light microscope (Olympus, CX31). In order to determine the MVD, the hot spot method was used (5). Areas with the most intense capillaries and small venules inside the tumor tissue and tumor surroundings were determined with small magnification (x40 and x100) and we counted four different areas with big magnification (x400). Brown stained endothelial cells or endothelial cell clusters, that could be separated from the environmental connective tissue or tumor cells, were evaluated disregarding the presence of lumen.

Statistical Analysis: For the analysis of the data the program SPSS 11.5 for Windows was used. Whether the distributions of continuous variables were normally or not was determined by Shapiro Wilk test. While nominal data was shown as number of cases and percentage, mean $\pm$ SD or median (min-max) were used for continuous variables. The differences of tumor volume, gleason score, CD105 and CD31 between the groups, were assessed by Mann Whitney U test. Whether there is a statistical difference within the



number of vessels stained with CD105 and CD31 and the values in the tumor tissue and tumor surroundings, was evaluated by Wilcoxon sign test. Degrees of association between continuous variables were evaluated by Spearman's Rank Correlation analyses. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

In this study we evaluated 100 prostatic cancer patients who meet the criteria. Clinical and histopathological findings of the patients are summarized in Table 1. The mean number of blood vessels showing positive immunoreactivity with CD105 and with CD31 in tumor tissue was 49.29 ± 22.31 and 51.56 ± 26.45 respectively whereas the median blood vessel counts were 46 (15–128) and 49 (0–146). The mean number of blood vessels in peritumoral tissue stained with CD105 and CD31 was 26.25 ± 9.39 and 34.15 ± 14.55 . The median counts of CD 105 and CD31 were 25.5 (0-53) and 30.0 (0-73) in peritumoral tissues. Three cases showed no staining with CD31 inside the tumor tissue but staining in peritumoral tissue whereas one case showed only tumoral staining. One case showed no staining inside the tumor tissue but staining in peritumoral tissue with CD105. Although there was no significant difference between the MVD of two antibodies in tumoral tissues ($p=0.527$); the number of vessels stained with CD105 in the peritumoral tissue were significantly lower than CD31 ($p<0.001$). MVD assessed by CD 105 and CD31 in tumoral tissue was significantly higher than MVD in the peritumoral tissues ($p<0.001$ and $p<0.001$).

Within the histopathological properties tumors with perineural invasion, lymph node metastasis and local invasion showed a significantly higher CD105 staining when compared to the cases without these properties ($p=0.003$, $p=0.009$, $p=0.044$, respectively) (Table 2). CD105 staining showed a statistically significant correlation with the preoperative serum total PSA level and the tumor volume ($r=0.259$, $p=0.009$; $r=0.198$, $p=0.049$). No significant correlation between the CD105 expression and the other characteristics was found. Significant correlation was found between the number of

Table 1. Clinical and histopathological findings of the patients

	No (%)
Mean $\pm$ SD Age (range)	64,94 $\pm$ 5,99
Preoperatif serum total	
0 – 2,5	3 (3)
2,5 – 10	52 (2)
>10	45 (45)
Mean $\pm$ SD tumor	9,84 $\pm$ 17,29
< 5	61
5 – 15	20
15 – 25	9
≥ 25	10
Pathological Stage	
PT2a	17 (17)
PT2b	16 (16)
PT2c	41 (41)
PT3a	11 (11)
PT3b	12 (12)
PT4	3 (3)
Extracapsular Extension	
Present	71
Absent	29
Perineural Invasion	
Present	74
Absent	26
Invasion of the Seminal	
Present	85
Absent	15
Lymph Node Metastasis	
Present	7
Absent	93

vessels in tumoral tissue stained with CD31 and the pathological stage ($r=0.228$, $p=0.022$). The number of blood vessels in



Table 2: Correlation of CD105 MVD with Histopathological Findings

		Number of Cases	Average MVD.	Standard Deviation	Median MVD	Minimum MVD	Maximum MVD
Perineural Invasion	Present	74	52,47	22,18	50	15	128
	N/A	26	40,23	20,45	36	16	101
Lymph Node	Metastatic	7	67,14	16,6	65	50	101
	Reactive	93	47,94	22,17	44	15	128
Local Invasion	Present	3	67,66	3,78	66	65	72
	N/A	97	48,72	22,4	45	15	128

Table 3: Correlation of CD31 with Histopathological Findings

		Number of Cases	Average MVD.	Standard Deviation	Median MVD	Minimum MVD	Maximum MVD
Seminal Vesicle Invasion	Present	15	68,66	36,2	61	26	146
	N/A	85	48,54	23,34	48	0	122

tumoral tissue stained with CD31 was significantly higher in cases with seminal vesicle invasion and extracapsular extension ($p=0.034$ and $p=0.048$) (Table 3). There was no significant correlation between CD31-MVD in tumoral tissue and age, preoperative serum total PSA levels, tumor volume, Gleason score, perineural invasion, lymph node metastasis and local invasion ($p>0.05$). CD105 and CD31-MVD in the periphery was not correlated with clinical and histopathological findings.

Discussion

This study investigated the CD105 and CD31 antibodies and MVD inside the tumor and in the periphery. For both antibodies, the expression was higher inside the tumor compared to the periphery, which supports the presence of increased vascularity inside the prostatic carcinomas.

A number of studies have been carried out to identify the prognostic significance of MVD in prostate cancer. Divergent data about the relation between MVD and clinicopathological parameters in prostate cancer exists. Various antibodies were found to be associated with prognostic factors in some of the studies while some of the studies support the opposing opinions. Miyata et al. explained the reason for this discrepancy with different methodology of measuring MVD in cancers (10). In order to determine the MVD in our study, the hot spot method of Weidner et al., has been used (5). Weidner et al. and Bono et al. evaluated the MVD with a magnification of 200. (5, 11). In order to increase accuracy and the counted areas, we evaluated the MVD with

the same method but with a magnification of 400 and in four different areas.

In the literature, different antibodies were searched for MVD in prostate cancer. In one study the Factor 8 associated antigen was assessed in 98 prostate cancers, 5 prostate adenomas and 20 normal prostate tissues in order to compare the MVDs (12). The MVD in prostatic cancer has been found higher than MVD in prostate adenoma and normal prostate tissue (12). Kaygusuz et al. (13) reported that angiogenesis mediators such as Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), p53 and

Thrombospondin-1 (TSP-1) were expressed more in prostatic tumors than normal prostate tissue unlike basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) which did not differ in tumors. A prostate core biopsy study reported an association with the pathological stage and MVD in prostatectomy specimens (14). They also reported that it would be possible to guess the pathological stage by looking at the MVD in core biopsy (14).

While CD31 stains vessels both associated with tumors and normal tissues, CD105 is more specific to proliferating vessels in tumoral tissues (8). Our study showed that the CD105-MVD in the peritumoral tissue was lower than the CD31-MVD. These findings support that CD105 could be a potential indicator for proliferating epithelium. Moreover, CD105 staining was observed significantly lower after neoadjuvant hormonal therapy (NHT), whereas many CD31 and CD34 positively stained vessels were observed in degenerate area of cancer tissues in patients with NHT (7). As we excluded the patients



who had neoadjuvant therapy, we can't make a comment on the effect of therapies on MVD and relation with immunohistochemical agents. There are studies reporting lack of CD31 expression in some of the tumors (2, 15) as we also observed in three cases. But CD105 stained the tumor tissue in all of the samples.

The serum PSA level is an important tumor marker used in the diagnosis and follow-up of prostate cancer (16). From the clinicopathological parameters searched, we found a positive correlation between preoperative serum total PSA and CD105-MVD inside the tumor tissue. Similarly, El-Gohary et al. reported the same correlation between MVD detected by CD105 in prostate tumors and the preoperative serum total PSA level in their study (2). Also finding of higher CD105 staining in tumors with perineural invasion, lymph node metastasis and local invasion compared to the cases without these properties support the prognostic significance of CD105-MVD. Other studies also reported an association between CD105 and Gleason score, the local tumor stage and metastasis (2, 17).

Regarding CD31-MVD, Silberman et al. found out that cases with a Gleason score of 5-7, MVD, determined via CD31, is related to the progression of the disease (18). Another study however reported that CD31 does not provide additional information with respect to Gleason score and pathological stage in terms of disease progression evaluation (19). In the study that compared CD31 and MVD of needle biopsy and radical prostatectomy material of 61 cases, a correlation between microvessel density, pathological stage and the Gleason score has been found (20). We found that CD31-MVD was significantly associated with seminal vesicle invasion, extracapsular extension and the pathological stage.

As a conclusion, we found higher MVD in tumoral tissue compared to peritumoral region. Staining with CD105 and CD31 in the prostatic carcinomas is related to the some of the clinicopathological properties of patients and this finding makes these markers promising markers for future treatment modalities.

Acknowledgements: Surgical procedures were performed by M.F.K., R.O., G.T., A.T.T. and N.B.. M.K., I.U., and N.B collected data

and performed the analysis and the interpretation of data. Manuscript preparation was performed by M.F.K., M.K., and G.K. Drafting the article or revising it critically for important intellectual content was performed by all authors. All authors have approved the final version of the manuscript. No financial funding exists in preparing the manuscript or acquiring data.

Conflict of interest: None

Kaynaklar

1. Weidner N. The importance of the tumor angiogenesis, *Am J Clin Pathol.* 2004;122:675-7
2. El- Gohary YM, Silverman JF, Olson PR, Liu YL, Cohen JK, Miller R. Endoglin (CD105) and vascular endothelial growth factor as prognostic markers in prostatic adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(4):572-9
3. Humphrey PA. Prostate Gland Development and Anatomic Structure. Humphrey PA. Prostate Pathology. American Society for Clinical Pathology: Chicago, 2003:3-29
4. Epstein JI, Algaba F, Allsbrook WC, Bastacky S, Boccon-Gibod L, De Marzo AM . Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours International Agency for Research on Cancer (IARC): Lyon, 2004:158-92
5. Weidner N, Carroll P, Flax J, Blumenfeld W, Folkman J. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol.* 1993;143:401-9
6. Rubin MA, Buyyounouski M, Bagiella E, Sharir S, Neugut A, Benson M. Microvessel density in prostate cancer: lack of correlation with tumor grade, pathologic stage and clinical outcome. *Urology.* 1999;53(3):542-7
7. Miyata Y, Mitsunari K, Asai A, Takehara K, Mochizuki Y, Sakai H. Pathological significance and prognostic role of microvessel density, evaluated using CD31, CD34, and CD105 in prostate cancer patients after radical prostatectomy with neoadjuvant therapy. *Prostate.* 2015;75:84-91
8. Nikolaos AD, Shaija S, Ling X, Fan F, Michael G, Sherry JL. Endoglin (CD105): A Marker of Tumor Vasculature and Potential Target for Therapy. *Clin Cancer Res.* 2008; 14(7):1931-7
9. Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(12):2514-23
10. Miyata Y, Sakai H. Reconsideration of the clinical and histopathological significance of angiogenesis in prostate cancer: Usefulness and limitations of microvessel density measurement. *Int J Urol.* 2015;22(9):806-15
11. Bono AV, Celato N, Cova V, Salvatore M, Chinetti S, Novario R. Microvessel density in prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(2):123-7



12. Strohmeier D, Rössing C, Strauss F, Bauerfeind A, Kaufmann O, Loening S. Tumor angiogenesis is associated with progression after radical prostatectomy in pT2 / pT3 prostate cancer. *Prostate*. 2000;42(1):26-33
13. Kaygusuz G, Tulunay O, Baltacı S, Gogus O. Microvessel density and regulators of angiogenesis in malignant and nonmalignant prostate tissue. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(3):841-50
14. Rogastch H, Hittmair A, Reissigl A, Mikuz G, Feichtinger H. Microvessel density in core biopsies of prostatic adenocarcinoma: a stage predictor? *J Pathol*. 1997;182(2):205-10
15. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI, Georgoulas V, Gatter KC, Harris AL. Intratumoral angiogenesis: a new prognostic indicator for stage I endometrial adenocarcinomas? *Oncol Res*. 1999;11(4):205-12
16. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1991;145(5):907-23
17. Wikström P, Lissbrant IF, Stattin P, Egevad L, Bergh A. Endoglin (CD105) is expressed on immature blood vessels and is a marker for survival in prostate cancer. *Prostate*. 2002;51(4):268-75
18. Silberman MA, Partin AW, Veltri RW, Epstein JI. Tumor angiogenesis correlates with progression after radical prostatectomy but not with pathologic stage in Gleason sum 5 to 7 adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 1997;79(4):772-9
19. Acar C, Sözen S, Erdem Ö, Gürocak S, Yılmaz G, Bozkırlı İ. Prostat kanserinde mikrodamar yoğunluğu, Ki-67 ve P53 ekspresyonu ile klinikopatolojik ölçütler ve hasta prognozu arasındaki ilişki. *Türk Üroloji Dergisi*. 2006;32(4):478-85
20. Dugonjic AS, Usaj SK, Eri Z, Latinovic LT. Significance of microvessel density in prostate cancer cor biopsy. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(4):317-27



Invasive Device Related Nosocomial Infections in Adult Intensive Care Unit of an Oncology Hospital: Evaluation of Five Years

Onkoloji Hastanesi Erişkin Yoğun Bakım Ünitesinde İnvaziv Araçla İlişkili Hastane Enfeksiyonları: Beş Yıllık Değerlendirme

Gülşen İskender¹, Sabahat Çeken¹, Mustafa Cihat Oğan¹, Habip Gedik², Fazilet Duygu¹, Mustafa Ertek¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

²Dr.sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:03/12/2015 Dergiye Kabul Tarihi:19/01/2016 Doi 10.5505/aot.2016.48030

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları sürveyansının enfeksiyon kontrol önlemlerinin planlanmasında önemli rolü vardır. Bu çalışmada amacımız, 2009-2013 yılları arasında yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonlarının değerlendirilmesi ve malignite varlığının mortalite oranları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Hastanemiz yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonlarına yönelik aktif sürveyans yapılmaktadır. Hastalara ait veriler Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı Ağı kayıtlarından alınmıştır. Mikroorganizma tanımlaması klasik yöntemlerle yapılmış, VITEK 2 otomatize sistem ile teyit edilmiştir. Hastane enfeksiyonu tanısı “Centers for Diseases Control and Prevention” kriterlerine göre konulmuştur.

BULGULAR: Yoğun bakım ünitesinde hastane enfeksiyonu insidansı bu dönem içinde ortalama 40,75/1000 hasta günü olup, %85-100’ünü invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları oluşturmuştur. Santral venöz kateter kullanım oranı ile santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu hızlarında beş yılda anlamlı azalma saptanmıştır (p= 0,0005). Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları ve ventilatör ilişkili pnömonilerde Gram negatif basiller daha fazla izole edilmiş ve özellikle *Acinetobacter spp*’nin önemli sorun teşkil ettiği gözlemlenmiştir. Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında Gram negatif basiller ve kandidalar en çok izole edilen mikroorganizmalar olmuştur. İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu gelişen maligniteli hastalarda yoğun bakım mortalite oranı 2013 yılında, diğer hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p= 0,010).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hastanemizde santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu hızlarında bir miktar gerileme varken diğer invaziv araç ilişkili enfeksiyonların yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir. Yoğun bakım ünitemizde *Acinetobacter spp* enfeksiyonlarının ciddi bir problem oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu olan hastalarda malignite varlığının yoğun bakım mortalite oranlarını artırdığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv araç, hastane enfeksiyonları, yoğun bakım ünitesi, mortalite, malignite

ABSTRACT

INTRODUCTION: Surveillance of invasive device related nosocomial infections is important for planning infection control procedures. We aimed to evaluate these infections in intensive care unit patients during the period between 2009 and 2013 and the effect of malignancy on mortality rates in this group.

METHODS: Surveillance of nosocomial infections is done prospectively in our intensive care unit. The data of patients were recorded from our national surveillance system. The causative microorganisms of nosocomial infections were classified by conventional methods and verified by VITEK 2 automated system. “Centers for Diseases Control and Prevention” criteria were used to diagnose nosocomial infections.

RESULTS: Mean nosocomial infection incidence in this period was 40,75/1000 patient days and 85-100% of them were invasive device related nosocomial infections. We found that the usage of central venous catheter and catheter related bloodstream infection rates were declined significantly during this period (p: 0,0005). Gram negative bacilli, especially *Acinetobacter spp* were the most common microorganisms that caused catheter related blood stream infections and ventilator associated pneumoniae. Gram negative bacilli and *Candida spp.* were the most common microorganisms causing catheter related urinary tract infections. Intensive care unit mortality rates were statistically higher in patients with malignancy than the others in 2013 (p:0,010).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We observed that catheter related blood stream infection rates were decreased during the study period while catheter related urinary tract infections and ventilator associated pneumoniae rates did not change during the study period. *Acinetobacter baumannii* is a serious problem in our intensive care unit. We observed that intensive care unit mortality rate is higher in patients with invasive device related nosocomial infections in the presence of malignancy.

Keywords: Invasive device, nosocomial infections, intensive care unit, mortality, malignancy

Giriş

İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları, santral/periferik venöz kateter, üriner sistem kateteri ve mekanik ventilasyon gibi invaziv uygulamalardan 48 saat sonra başlayan enfeksiyonlardır (1).İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları (İAİHE), yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir (2). Malignite gibi altta yatan ağır hastalıklar, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve invaziv girişimler YBÜ'lerindeki enfeksiyon oranlarını artırmaktadır. Enfeksiyon kontrol tedbirleri ile bu enfeksiyonların önemli bir kısmı önlenabilir. YBÜ'lerinde İAİHE aktif sürveyansı yapılmasıyla aynı hastanede ve hastaneler arasında, hastane enfeksiyonlarının karşılaştırması ve uygun kontrol önlemlerinin planlanması mümkün olabilmektedir. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) ve National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) tarafından önerilen formüllere göre hesaplanmış hastane enfeksiyonu insidans dansitesi (HEİD) ve İAİHE hızları, benzer kurumlar arasında karşılaştırma yapmada iyi bir ölçüt oluşturmaktadır (3,4). Sağlık Bakanlığı Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) birimi tarafından açıklanan yıllık sürveyans raporları da ülkemizdeki hastanelerin raporlarını gözlemlene ve kıyaslama imkanı sağlamıştır. Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım ünitesinde 2009 - 2013 yıllarında saptanan invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları ve malignite varlığının mortalite oranları üzerindeki etkisi retrospektif olarak irdelenmiştir.

Yöntem ve Gereçler

Hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'sinde yatan hastalarda 2009-2013 yıllarında gelişen İAİHE' ları hastaya ve laboratuvara dayalı aktif sürveyans yöntemi ile enfeksiyon kontrol hemşireleri ve enfeksiyon kontrol hekimi tarafından izlenmiş ve kaydedilmiştir.Hastane enfeksiyonu tanıları CDC tanım kriterlerine göre konulmuştur. Yatan hasta sayısı, yatış günü, mekanik ventilatör (MV) günü, üriner kateter (ÜK) günü ve santral venöz kateter (SVK) günü, gelişen enfeksiyon sayısı ve tipi ile ilgili veriler hesaplanmıştır.

Hastane enfeksiyonu insidansı: HE sayısı / hasta yatış günü x 1000

İnvaziv araç kullanım oranları: invaziv araç kullanım günü / hasta yatış günü

İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu hızları: yıllık araç ilişkili HE sayısı / invaziv araç kullanım günü x1000

Hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen mikroorganizmalar Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda tanımlanmıştır.Etkenlerin tanımlanması için konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra VITEK 2 (Biomérieux, France) tam otomatize bakteri tanımlama sistemi kullanılmıştır. Hastaların tanısı (malignite tanısı olan ve olmayan) ve tedavi sonucu (yoğun bakımdan taburcu veya yoğun bakımda ölüm) yoğun bakım ünitesi kayıtlarından alınmıştır.

Aralık 2012'den itibaren yoğun bakım ünitesinde invaziv araç bakımında "bundle" sistemi uygulaması başlatılmıştır. Bu uygulamaya göre intravenöz kateterlerde, aseptik şartlara uyulması, temas öncesi el hijyeni, pansumanın aseptik kurallara uygunluğu, intravenöz tedavilerin aseptik kurallara uygun olarak yapılması ve her gün kateterin gerekliliği kontrol edilmiştir. Mekanik ventilatör uygulanan hastalarda ise "bundle" uygulamasında ağız bakımı, yatak başının 30-45 derece yüksek olması, peptik ülser ve derin ven tromboz profilaksisi, aspirasyonun uygun ve aseptik yapılması, ventilatör devrelerinin temizliği, subglotik tüp uygulanmasının kontrolü ve kaf basıncının monitorizasyonu, üriner kateter bakımı ile ilgili ise uygun torba pozisyonu, kateterin bacağı sabitlenmesi, konumunun uygunluğu, torbanın yere değmemesi ve uygun boşaltılması kontrol edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, SPSS 16.0 (Chicago, IL) programına kaydedilmiş, verilerin dağılımına göre parametrik ve non-parametrik testler yapılmıştır. İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu gelişen hastalarda mortalite oranları malignitesi olan ve olmayan hastalar arasında ve yıllara göre kıyaslanmıştır. Hazard ratio mortal olan ve olmayan hastalarda risk faktör (malignite) varlığı karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

Bulgular

Hastanemiz Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'si 12 yataklı olup hematolojik/solid organ malignitesi ve malignite dışı tanısı olan hastalar takip edilmektedir. Çalışmanın yapıldığı yıllarda gün içinde her 2 hastaya bir hemşire, gece nöbetleri ve hafta sonlarında ise 3 hastaya bir hemşire bakım vermiştir. Bu ünite 2009-2013 yılları arasında yıllık ortalama 3400 hasta günü ile hasta takip edilmiştir.

Hastane enfeksiyonları insidansı YBÜ' sinde 2009 yılında 40,17/1000, 2010 yılında 42,35/1000, 2011 yılında 43,42/1000, 2012 yılında 37,87/1000 ve 2013 yılında ise 39,98/1000 hasta günü olarak hesaplanmıştır. Beş yıllık ortalama hastane enfeksiyonu insidansı 40,75/1000 hasta günü olarak bulunmuştur. YBÜ' sinde en sık saptanan enfeksiyonlar kan dolaşımı enfeksiyonları, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonları olmuştur. Hastane enfeksiyonlarının %85-100'ini invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları oluşturmuştur, İAİHE/HE oranlarının yıllara göre dağılımı tablo 1'de sunulmuştur.

Yoğun bakım ünitesinde invaziv araç kullanım oranları ve İAİHE hızı yıllara göre ve National Healthcare Safety Network (NHSN) ve UHESA persentilleri ile kıyaslamalı olarak tablo 2'de sunulmuştur. Mekanik ventilasyon kullanım oranı ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hızları, üriner kateter kullanımı ve kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (Kİ-ÜSE) hızlarında yıllara göre anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Santral venöz kateter (SVK) kullanım oranı ile santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (SVKİ-KDE) hızlarında beş yılda anlamlı azalma saptanmıştır ($p=0,0005$).

İzole edilen mikroorganizmalar incelendiğinde; invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonlarında beş yılda Gram negatif bakteriler %75 oranlarla Gram pozitiflere (%15,3) üstünlük göstermiş olup, kandidalar ise %9,4 oranında izole edilmiştir. İAİHE'lerinden izole edilen mikroorganizmalar tablo3-5'te gösterilmiştir. İnvaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu gelişen malignite tanısı olan ve malignite tanısı olmayan hastaların sayısı tablo 6'da verilmiştir.

Yoğun bakım ünitesinde İAİHE gelişen hastalarda yoğun bakım mortalite oranlarının

beş yıllık seyri Grafik 1'de görülmektedir. Malignite tanısı olan hastalarda yoğun bakımda mortalite gelişimi, malignite tanısı olmayan hastalara göre 2012 yılı dışında daha yüksek olup, 2013 yılında bu oran istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p: 0,010$, hazard ratio: 3,63 %95 confidence interval: 1,4- 9,44).

Yoğun bakım ünitemizde invaziv araç bakımında "bundle" sistemine uyum değerlendirildiğinde, 2012 yılında uygulamaya uyum %90, sonraki yıllarda ise SVK bakımında uyum %100, mekanik ventilasyonda kaf basıncının monitorizasyonu yapılamadığından uyum %90, üriner kateter bakımında ise zaman zaman idrar torbasının uygun şekilde boşaltılmadığı ve uyumun %80'e düştüğü tespit edilmiştir.

Tartışma

Yoğun bakım hastaları, altta yatan ciddi hastalıkları olan, konak savunma mekanizmaları bozulmuş, invaziv girişimlerin sık olarak uygulandığı hastalardır. Bu nedenle diğer hastane birimlerine göre bu ünitelerde enfeksiyonlar 5-10 kat daha fazla görülmekte ve daha ciddi sonuçlara yol açabilmektedirler (5). Bizim çalışmamızda HE insidansı 2009-2013 arasında ortalama 40,75/1000 hasta günü olup, bu enfeksiyonların %85-100'ünü İAİHE'leri oluşturmuştur. Ülkemizdeki YBÜ'lerinde yapılan çalışmalarda HE hızları %5.3 ile %56.1 arasında değişmektedir (5-9). Hastanemizin, YBÜ'sinde yatan hastaları genellikle komplike onkolojik cerrahi girişimler yapılmış, kemoterapi / radyoterapi almış veya almakta olan, hematolojik maligniteli hastalar veya kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalar oluşturmaktadır. Dolayısıyla hastaların çoğunun immün sisteminin baskılanmış olması, invaziv araç ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının sık ve süresinin uzun olması, yoğun iş yükü nedeniyle enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumun azalması, bu yüksek enfeksiyon oranlarını açıklayabilir.

Ülkemizde yayınlanan bazı çalışmalarda ve EPIC II çalışmasında, YBU'lerinde en sık görülen HE türleri pnömoni, bakteremi ve ÜSE olarak sıralanmaktadır. (1,10,11). Hastanemiz YBÜ'sinde İAİHE'lerine bakıldığında 2009 ve 2010 yıllarında sıklık açısından sırayla SVKİ-KDE > Kİ-ÜSE > VİP gelmekteyken, 2011-2013 yıllarında bu

sıralama VIP > Kİ-ÜSE > SVKİ-KDE şeklinde değişmiştir (Tablo 1). Bu sıralama farklı merkezlerde değişiklik göstermektedir. Bu durum, her hastanenin sürveyans verilerine dayanarak kendi enfeksiyon kontrol politikasını geliştirmek ve önceliklerini belirlemek zorunda olduğunun bir kanıtıdır (12, 13). Merkezimiz yoğun bakım ünitesinde Aralık 2012'den itibaren invaziv araç bakımında "bundle" sistemi uygulaması başlatılmıştır. Verilerimize bakıldığında bu uygulama ile birlikte SVK kullanım oranı ve SVKİ-KDE hızında başarılı bir düşüş sağlanmışken üriner kateter ve ventilatör kullanım oranları ve enfeksiyon hızlarında aynı başarı elde edilememiştir (Tablo 2). Bunun nedenleri; yoğun iş yükü ve bazen malzeme eksikliği (örn; mekanik ventilasyonda kaf basıncının monitorizasyonunun yapılamaması) nedeniyle "bundle" uygulamasının özellikle gece ve hafta sonu nöbetlerinde bakım veren hemşireler tarafından tam yerine getirilememesi, yoğun bakım ünitemizde yatan hastaların çoğunlukla komplike malignite tanılı olmaları ve uzun süre yoğun bakım yatışı nedeniyle hastane enfeksiyonu etkeni olan dirençli mikroorganizmalar ile kolonizasyonu ve ileri evre malignite tanısı olan hastaların palyatif bakım servisinde yatak sayısının kısıtlı olmasından dolayı Anestezi ve Reanimasyon YBÜ'sine endikasyon dışı yatırılması sayılabilir.

Yoğun bakım ünitelerinde birçok çalışmada İAİHE'lerinde Gram negatif mikroorganizmaların daha baskın olduğu bildirilmiştir. (13,14). Bizim çalışmamızda da YBU'sinde 5 yılda elde edilen tüm İAİHE etkenlerinde Gram negatifler Gram pozitiflere üstünlük göstermiştir.

Enfeksiyon etkenlerinin spesifik bölgelere göre dağılımına bakıldığında; beş yıllık sürede SVKİ-KDE'lerinde Gram negatif mikroorganizmalar Gram pozitif mikroorganizmalardan daha fazla izole edilmiş ve özellikle *Acinetobacter spp.*'nin önemli sorun teşkil ettiği gözlemlenmiştir. Halbuki ülkemizde yapılan pek çok çalışmada Gram pozitif kokların bu enfeksiyon türünde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15,16)

Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarında; Gram negatif mikroorganizmalar ve kandidalar en çok izole

edilen mikroorganizmalar olmuştur. Benzer şekilde ÜSE ataklarında Gram negatif basiller ve kandida türlerinin baskın olduğunu bildiren bir çok çalışma vardır (7,13,16, 17). VIP'de Gram negatif mikroorganizmalar çoğunlukla izole edilmiş ve 2009'dan başlayan beş yıllık periyotta *A. baumannii* etken olarak ilk sırada yer almıştır. *Acinetobacter* türlerinin sıklığı hastanemizde olduğu gibi ülkemizde ve diğer ülkelerdeki bazı merkezlerde de giderek artış göstermektedir (5,16,18)

Yoğun bakım ünitesinde malignite varlığının mortalite üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bir çalışmada ileri evre ve genel durumu kritik olan maligniteli hastalarda malignite tanısı olmayanlara kıyasla YBÜ'nde mortalite oranı daha yüksek bulunmuştur ve palyatif tedavi aşamasına gelmiş ileri evre maligniteli hastalarda yoğun bakım servisine yatışın tartışmalı bir konu olduğu düşünülmüştür (19).

Bir cerrahi YBÜ'nde yapılan diğer bir çalışmada ise malignite varlığı 12 ay sağ kalımı etkilemediği, ileri yaş, taburculukta SAPS (simplified acute physiology score) indeksin yüksekliği ve uzun süre YB yatışı, sağ kalımı etkileyen faktörler olarak bildirilmiştir (20). Tayland'da yapılan bir araştırmada YBÜ'ne yatırılan hematolojik maligniteli hastalarda tedavi sonucu ve erken mortalite risk faktörleri değerlendirilmiş, mortalite oranı %55,2 bulunup, nötropeni, mekanik ventilasyon, vazopresör kullanımı, kreatinin yüksekliği ve APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) skorunun yüksek olması mortaliteyi etkileyen önemli risk faktörleri olarak belirlenmiştir (21). Brezilya'da 28 YBÜ'sinde mekanik ventilasyon (invaziv veya non invaziv) ihtiyacı olan yetişkin kanser hastalarında yapılan bir prospektif kohort çalışmasında mortaliteyi etkileyen faktörler ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. İnvaziv mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda mortalite oranı yüksek (%73) bulunmuş ve ileri evre malignitenin, sonucu kötü etkilediği bildirilmiştir. Merkezimiz YBÜ'sinde genelde malignite tanısı olan hastalarımızda mortalite oranı malignite tanısı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olup, 2013 yılında bu fark istatistik olarak da anlamlı bulunmuştur.

Tablo 1: Yoğun bakım ünitesinde yıllara göre İnvaziv Araç İlişkili Hastane Enfeksiyonu / Hastane Enfeksiyonu oranları

HE tipi	2009 İAİHE/HE (%)	2010 İAİHE/HE (%)	2011 İAİHE/HE (%)	2012 İAİHE/HE (%)	2013 İAİHE/HE (%)
SVKİ-KDE/KDE	48/52 (92,30)	48/53 (90,56)	35/35 (100)	30/35 (85,71)	23/27 (85,18)
VİP/Pnömoni	30/31 (96,77)	36/36 (100)	59/59 (100)	53/53 (100)	76/76 (100)
Kİ-ÜSE /ÜSE	26/26 (100)	35/35 (100)	48/48 (100)	43/43 (100)	47/48 (97,91)
Diğer	0/4 (0,00)	0/8 (0,00)	0/8 (0,00)	0/3 (0,00)	0/6 (0,00)
Toplam	104/113 (92,03)	119/132 (90,15)	142/150 (94,66)	126/134 (94,02)	146/157 (92,99)

HE: Hastane Enfeksiyonu, İAİHE: İnvaziv Araç İlişkili Hastane Enfeksiyonu, SVKİ-KDE: Santral Venöz Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, KDE: Kan Dolaşımı Enfeksiyonu, VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni, Kİ-ÜSE: Kateter İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu, ÜSE: Üriner Sistem Enfeksiyonu

Tablo 2: İnvaziv araç kullanım oranları ve invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonları hızlarının yıllara göre dağılımı. NHSN ve UHESA persentilleri ile kıyaslamalı

Yıl	MV kullanım oranı	VİP hızı	ÜK kullanım oranı	Kİ-ÜSE hızı	SVK kullanım oranı	SVKİ-KDE hızı
2009 NHSN UHESA	0,61 >90 75-90	17,46 >90 50-75	0,94 >90 50	9,86 >90 >90	0,74 >90 50-75	23,01 >90 >90
2010 NHSN UHESA	0,63 >90 50	18,23 >90 75	0,95 >90 25	11,86 >90 >90	0,78 >90 75	19,74 >90 >90
2011 NHSN UHESA	0,71 >90 75	24,10 >90 75	0,95 >90 25	14,57 >90 >90	0,83 >90 75-90	12,15 >90 >90
2012 NHSN UHESA	0,73 >90 75	20,39 >90 75	0,95 >90 25	12,81 >90 >90	0,74 >90 75	11,50 >90 75-90
2013 NHSN UHESA	0,69 - 50-75	28,14 - >90	0,93 - 10-25	12,83 - >90	0,63 - 50	9,35 - 75

MV: Mekanik Ventilator, VİP: Ventilator İlişkili Pnömoni, ÜK: Üriner Kateter, Kİ-ÜSE: Kateter ilişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu, SVK: Santral Venöz Kateter, SVKİ-KDE: Santral Venöz Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

Tablo 3: Santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı

Mikroorganizma	2009 N(%)	2010 N(%)	2011 N(%)	2012 N(%)	2013 N(%)
<i>Acinetobacter spp</i>	10 (20,83)	12(25)	5 (14,29)	7 (23,33)	10 (43,47)
<i>Pseudomonas spp</i>	7 (14,58)	4(8,33)	3 (8,58)	2 (6,67)	0 (0,00)
<i>Ecoli</i>	8 (16,66)	2(4,16)	1 (2,85)	2 (6,67)	1 (4,34)
<i>Klebsiella spp</i>	6(12,51)	11(22,91)	3 (8,58)	2 (6,67)	1 (4,34)
<i>S.aureus</i>	3 (6,25)	0 (0,00)	1 (2,85)	0 (0,00)	1 (4,34)
KNS	4 (8,34)	11(22,91)	14 (42)	11 (36,66)	6 (26,14)
<i>Enterococcus spp</i>	4 (8,33)	4(8,33)	2 (5,71)	2 (6,67)	1 (4,34)
<i>Candida spp</i>	5 (10,41)	0(0,00)	1 (2,85)	4 (13,33)	2 (8,69)
Diğer	1 (2,09)	4(8,33)	5 (14,28)	0 (0,00)	1 (4,34)
Toplam	48(100)	48(100)	35 (100)	30 (100)	23 (100)

KNS: Koagülaz negatif stafilkoklar, Diğer: *Serratia spp*, viridans sterptokoklar, *Proteus spp*, *Stenotrophomonas spp*, *Enterobacter spp*

Tablo 4: Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı

Mikroorganizma	2009 N(%)	2010 N(%)	2011 N(%)	2012 N(%)	2013 N(%)
<i>Acinetobacter spp</i>	2 (7,71)	7 (20)	7 (14,58)	14 (32,55)	4 (8,51)
<i>Pseudomonas spp</i>	8 (30,76)	9 (25,71)	2 (4,16)	2 (4,65)	3 (6,38)
<i>Ecoli</i>	6 (23,07)	3 (8,57)	12 (25)	6 (13,95)	7 (14,89)
<i>Klebsiella spp</i>	1 (3,84)	4 (11,42)	7 (14,58)	2 (4,65)	6 (12,78)
<i>Enterococcus spp</i>	3 (11,53)	0 (0,00)	5 (10,41)	4 (9,3)	9 (19,15)
<i>Candida spp</i>	4 (15,38)	10 (26,55)	9 (18,75)	8 (18,62)	16 (34,04)
Diğer	2 (7,71)	3 (8,57)	6 (12,50)	7 (16,28)	2 (4,25)
Toplam	26 (100)	35 (100)	48 (100)	43 (100)	47 (100)

Diğer: *Serratia spp*, viridans sterptokoklar, *Proteus spp*, *S.aureus*, koagülaz negatif stafilkoklar, *Stenotrophomonas spp*, *Enterobacter spp*

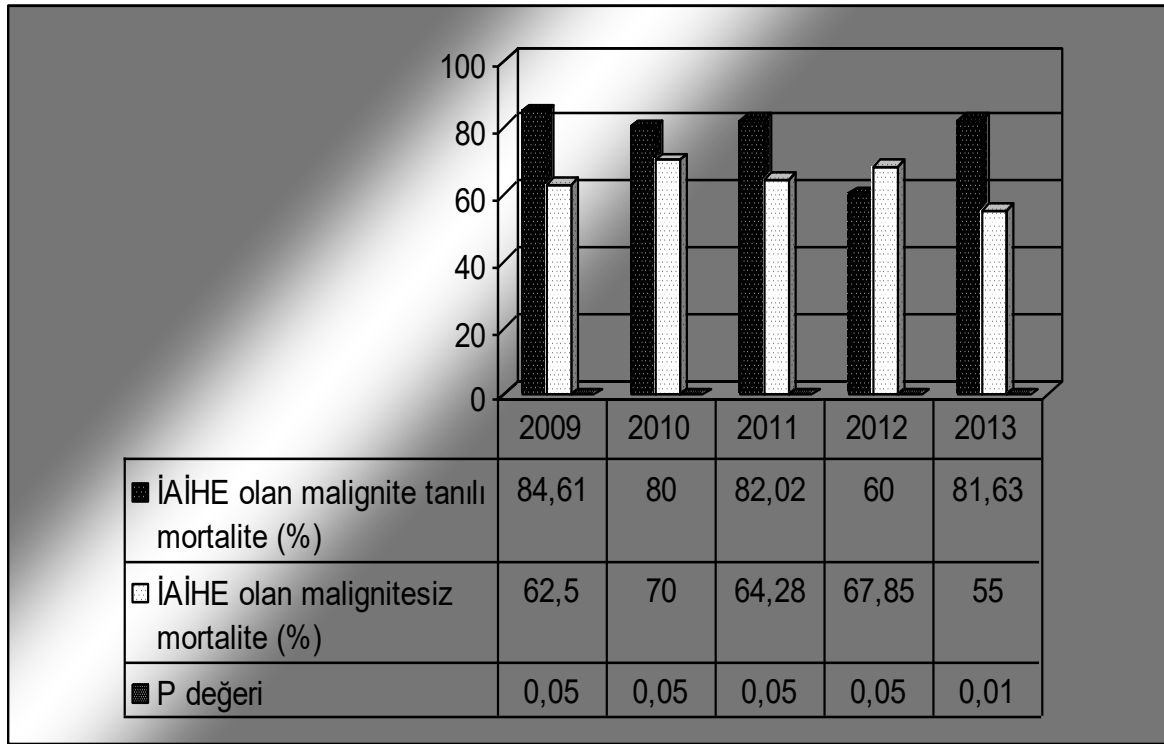
Tablo 5: Ventilator ilişkili pnömonilerden izole edilen mikroorganizmaların yıllara göre dağılımı

Mikroorganizma	2009 N(%)	2010 N(%)	2011 N(%)	2012 N(%)	2013 N(%)
<i>Acinetobacter spp</i>	13 (43,34)	17 (47,23)	32 (53,23)	35 (66,03)	39 (51,31)
<i>Pseudomonas spp</i>	10 (33,34)	8 (22,22)	10 (16,94)	10 (18,90)	14 (18,42)
<i>Klebsiella spp</i>	1 (3,33)	6 (16,66)	5 (8,47)	3 (5,66)	11 (14,49)
<i>Candida spp</i>	1 (3,33)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (3,94)
Diğer	5 (16,66)	5 (13,88)	12 (20,33)	5 (9,43)	9 (11,84)
Toplam	30 (100)	36 (100)	59 (100)	53 (100)	76 (100)

Diğer: *Serratia spp*, viridans sterptokoklar, *Proteus spp*, *S.aureus*, Koagülaz negatif stafilkoklar, *Enterococcus spp*, *Stenotrophomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Aspergillus spp*

Tablo 6: Yoğun bakım ünitesinde invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu saptanan maligniteli ve malignitesiz hasta sayısı

YIL	Maligniteli hasta sayısı	Malignitesiz hasta sayısı	Toplam hasta sayısı
2009	26 (%52)	24	50
2010	15 (%33)	30	45
2011	39 (58)	28	67
2012	40 (58,8)	28	68
2013	49 (%55)	40	89



G

rafik 1: Yoğun bakım ünitesinde invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu saptanan malignite tanılı ve malignitesiz hastalarda yıllar içinde mortalite oranları
İAİHE: İnvaziv Araç İlişkili Hastane Enfeksiyonu

Sonuç

Hastanemizde SVKİ-KDE hızlarında bir miktar gerileme varken VİP ve Kİ-ÜSE hızlarının yüksek seyrettiği gözlemlenmiştir ayrıca hastanemiz YBÜ'sinde *Acinetobacter spp* enfeksiyonlarının ciddi bir problem oluşturduğu ortaya çıkmıştır. Mekanik ventilatör ve üriner kateter bakımında “bundle” uygulamasına dikkatlice uyulması ve

bu konuda uzmanların ve yoğun bakım personelinin sürekli eğitim ve denetimi gerektiğini düşünmekteyiz. Elde ettiğimiz sonuçlara göre invaziv araç ilişkili hastane enfeksiyonu olan yoğun bakım hastalarında, malignite varlığı sağkalımı etkilemektedir.

Çıkar çatışması: Çalışmacılar arasında çıkar çatışması yoktur, çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 2009; 302: 2323-9
2. Gaynes R, Richards C, Edwards J, et al. Feeding back surveillance data to prevent hospital-acquired infection. *Emerging Infect Dis*. 2001;7: 295-8
3. Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2011, Device-associated module. *AJIC*. 2013; 41: 286-300
4. Dudeck MA, Weiner LM, Bridson KA, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. *AJIC*. 2013; 41: 1148-1166
5. Dizbay M, Baş S, Gürsoy A, ve ark. Invasive device-related infection surveillance in intensive care units of Gazi University Hospital in 2006-2007. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2009; 29: 140-5
6. Akalın H. Infections in intensive care units: risk factors and epidemiology. *Turkish Journal of Hospital Infections*. 2001; 5: 5-16
7. Motor VK, Evirgen O, Yula E, ve ark. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi yoğun bakım ünitesinde 2011 yılında sağlık hizmeti ile ilişkili infeksiyonların değerlendirilmesi. *Aknem Derg*. 2012; 26: 137-42
8. Akin A, Coruh AE, Alp E ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde beş yıl içerisinde gelişen nozokomiyal infeksiyonlarda antibiyotik direncinin değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Derg online*. 2011; 33: 1-6
9. İnan D, Saba R, Keskin S ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yoğun bakım ünitelerinde hastane infeksiyonları. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2002; 2: 129-35
10. Göktaş U, Yaman G, Karahocagil MK ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde hastane infeksiyonu etkenleri ve direnç profillerinin değerlendirilmesi. *J Turk Soc Int Care Med*. 2010; 8: 13-7
11. Gurbuz A, Sungurtekin H, Gurbuz M ve ark. Anestezi yoğun bakım ünitesinde görülen hastane infeksiyonları. *J Turk Soc Int Care Med*. 2010; 8: 6-12
12. Kaya S, Yılmaz G, Cakır E, et al. Device associated hospital infections in neurology- neurosurgery intensive care unit of technical university faculty of medicine. *J.Neurol.Sci.[Turk]*. 2010; 27: 377-85
13. Akgül A, Karataş M, Öztürk B, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Erişkin Yoğun bakım Ünitelerinde 5 yıllık İnvasiv Araçla İlişkili Hastane Enfeksiyonları Sürveyansı. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2014; 12: 13-24
14. Leblebicioğlu H, Rosenthal VD, Arkan OA, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect*. 2007; 65: 251-7
15. Ak O, Batırel A, Ozer S, et al. Nosocomial infections and risk factors in the intensive care unit of a teaching and research hospital: A prospective cohort study. *Med Sci Monit*. 2011; 17: 29-34
16. Oncul A, Koculu S, Elevli K. Bir Devlet Hastanesi'nin yoğun bakım ünitelerinde kazanılan hastane enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2012; 46: 61-2
17. Geyik MF, Ustun C, Hoşoğlu S ve ark. Dicle Üniversitesi Hastanesinde alet ilişkili hastane infeksiyonları. *Ankem Derg*. 2007; 21: 150-4
18. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Fernández-Hinojosa E, et al. Acinetobacter baumannii ventilator associated pneumonia: epidemiological and clinical. *ICM*. 2005; 31: 649-55
19. Markou N, Demopoulou E, Myrianthefs P. The critically ill patient with cancer - indications for Intensive Care Unit admission and outcomes. *J BUON*. 2008; 13: 469-78
20. Weiler N, Waldmann J, Bartsch DK, et al. Outcome in patients with long-term treatment in a surgical intensive care unit. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 ; 397: 995-9
21. Khwankeaw J, Bhurayanontachai R. Mortality correlation factors in patients with lymphoma and acute myeloid leukemia admitted into the intensive care unit at a referral center in the south of Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2014 ; 97: 77-83

Prostat Kanseri Duodenum Metastazı: Nadir Olgu Sunumu

Duodenum Metastasis of Prostate Cancer: A Rare Case Presentation

Ferit Aslan¹, Emine Benzer², Mustafa Cengiz³, Havva Yeşil Çinkır¹, Fatma Buğdaycı Başal¹, Hüseyin Kanmaz¹, Fatih Yıldız¹, Emrah Eraslan¹, Necati Alkış¹, Berna Öksüzöğlü¹, Umut Demirci¹

¹Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Ankara Dr Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:17/04/2015 Dergiye Kabul Tarihi:20/06/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.47965

ÖZET

Prostat kanseri erkeklerde çok sık görülen bir kanserdir. En sık metastaz yerleri lenf nodu ve kemiklerdir. Ancak uzun sağ kalım süresi olan hastalarda nadir olarak hipofiz, larinks ve cilt tutulumu da olabilmektedir. Gastrointestinal sistem tutulumları da ancak vaka sunumu şeklinde literatürde bildirilmiştir. Duodenum metastazı, 2014 yılına kadar 3 vakada bildirilmiştir. Biz de yaygın kemik metastatik olan bir hastada gelişen izole duodenum metastazlı hastayı sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, Metastaz, Duodenum.

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common cancer in males. The most common metastatic regions for prostate cancer are the lymph nodes and bone. Unexpected metastasis sites, such as the pituitary gland, larynx, and skin, have been reported which is associated with long survival. Gastrointestinal system involvement has been also reported as case presentations. Until 2014, duodenum metastasis was reported in three patients. Herein, we aimed to present a patient who had widespread bone metastasis, as well as isolated duodenum metastasis at diagnosis.

Keywords: Prostat cancer, Metastasis, Duodenum

Introduction

Prostate cancer is the most common cancer in males. In the US, it is estimated that there will be 233,000 new diagnoses, and approximately 29,480 mortalities in 2014 (1). According to the 2009 cancer statistics in Turkey, it is the second most common cancer after lung cancer. It has an incidence of 36.1/100,000 (2).

Twenty percent of the patients are metastatic at diagnosis. The most common metastatic regions for prostate cancer are the lymph nodes and bone (3). Unexpected metastasis sites, such as the pituitary gland, larynx, and skin, have been reported in advanced stages of the metastatic disease, which is associated with long survival (3-7). Gastrointestinal system (GIS) involvement has been also reported as case presentations (8-13). Until 2014, duodenum metastasis was reported in three patients (14). Herein, we aimed to present a patient who had widespread bone metastasis, as well as isolated duodenum metastasis at diagnosis.

Case Report

A 62-year-old male patient was admitted with pain in his right leg. The physical examination revealed that the patient had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score of 2, and had limited and painful movement in his right leg. Other system examinations were normal. Magnetic resonance imaging of right hip showed a lesion mass, with an approximate diameter of 6.5x7.5 cm in the right superior acetabulum and in the iliac bone. Bone scintigraphy showed activity involvement that was associated with widespread bone metastasis in bilateral costa bilateral iliac bone, right sacroiliac area, right acetabulum, and the femoral head. Thorax computerized tomography (CT) showed mediastinal and right hilar lymphadenopathies (LAP), the largest being 26 mm in size, and lesions destructing the right seventh and ninth costa. Abdominal CT showed wall thickening (approximately 20 mm) on the level of the stomach fundus, and 14 mm paraceliac LAP,



while the prostate gland was 50x38 mm, and had a homogenous structure.

The biopsy of the expansile mass in the left seventh costa showed fibrous stromal cords and a tumor consisting of small groups and having local contusion artefacts. Tumor consisted of atypical epithelial cells with hyperchromatic nuclei, narrow cytoplasm, and high mitotic activity. Tumor cells were infiltrated in the bone tissue in a certain area. Immunohistochemical (IHC) staining for CK, CK7, PSA, and NSE (focal) showed positive staining, whereas LCA, synaptophysin, chromogranin, TTF-1, PSMA, CDX2, and CK20 were negative. Histomorphological and IHC studies were consistent with prostate carcinoma metastasis (Fig. 1). Total PSA level was 3.9 ng/ml, and total testosterone level was 129 ng/ml.

Endoscopy was planned as the patient had decreased oral feeding, and complaints of nausea. Upper GIS endoscopy showed erosive gastritis, gastritis and duodenal ulcers, and narrow pylor canal. The gastric biopsy had benign features. Duodenum biopsy showed tumor tissue consisting of atypical epithelial cells; these cells had a monotonous appearance, hyperchromatic nuclei, narrow cytoplasm, and were highly mitotic. The tumor comprised the lamina propria, muscularis mucosa, and submucosal areas, and caused local erosions; it was mostly solid, had defined boundaries, and caused local infiltrations in the form of irregular solid islands. The Ki-67 proliferation index was 40%, and local lymphovascular tumor embolism was observed. The IHC staining of the duodenum sections showed positive staining for NSE, CK7 (faint), and PSA (focal, faint). On the other hand, sections stained negative for CK20, PSMA, synaptophysin, chromogranin, CD56, and TTF-1 (Fig. 2). The tumor had similar morphological and IHC features to the specimen that was collected from the costa, and was interpreted as prostate cancer. A prostate biopsy was planned, but the patient refused. Due to local pain, 10x300 cGy palliative radiotherapy was administered to the sacroiliac region. The patient was started on a treatment regime involving leuprolide (a LHRH agonist; 11.25 mg; every three months), and zoledronic acid (intravenous; every 28 days).

Figure 1a. Metastatic tumor islands neighbouring bone lamel, Hematoxylin-Eosin x 200

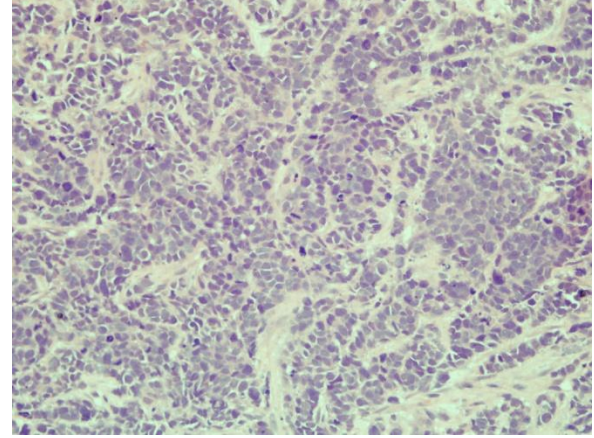


Figure 1 b. Tumoral tissue consisting of atypical epithelial cell islands

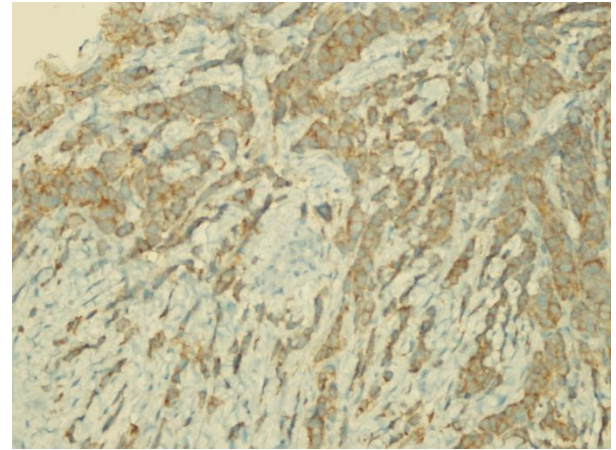


Figure 1c. Immunohistochemical staining of PSA in tumor cells, PSA-IHC x400

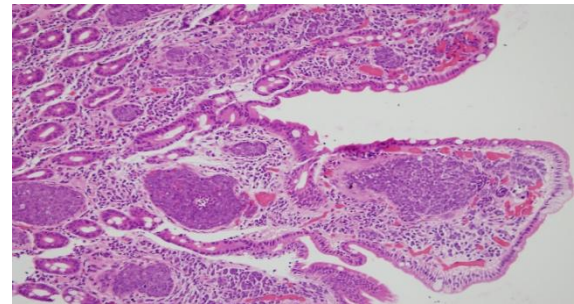


Figure 2a. Metastatic tumor islands in duodenum lamina propria, Hematoxylin-Eosin x 200.



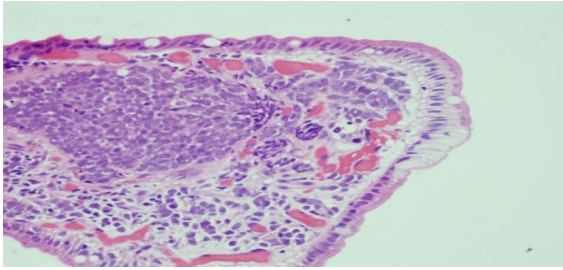


Figure 2b. Tumor tissue with villus structure, and epithelial character, Hematoxylin-Eosin x 400

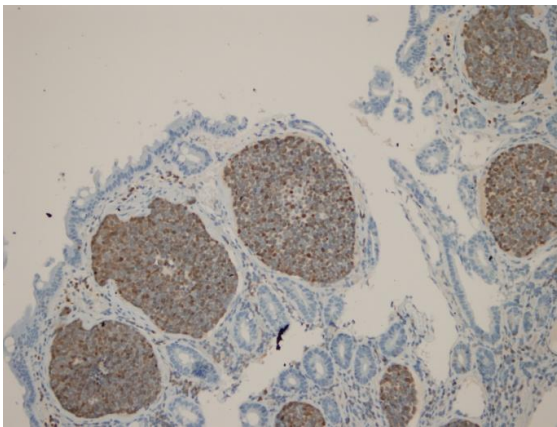


Figure 2c. Immunohistochemical staining of PSA in tumor cells, PSA-IHC x200

Discussion

Prostate cancer metastasizes most frequently to the lymph nodes and bone, but is also capable of metastasizing to almost all parts of the body, including parotis gland and skin (4-7). According to an autopsy study on 191 prostate cancer patients in 2008, the most frequent metastasis sites are neighboring lymph nodes (26.2%), bone (19.7%), distant lymph nodes (18.4%), lungs (12.8%), and the liver (7.8%) (3). GIS involvement in prostate cancer is a rare event (8-13). In many cases, GIS metastases are detected during tumor recurrence. Rectum involvement usually occurs via neighborhood (13). Contrary to the literature, a study in 2004 showed that 2 of 30 patients with prostate cancer had small intestine metastasis (9).

The frequency of metastasis to the duodenum is highest in lung cancer, renal cell carcinoma, malignant melanoma, and breast

cancer (14). There are a limited number of case reports of duodenum metastasis in prostate cancer. Duodenum metastasis was reported in three patients between 1966 and 2014 (14). The diagnosis of duodenum metastases can be challenging. They can appear in various forms, including a lesion in the small intestine, a mucosal defect, or invagination (9). They are mostly asymptomatic, while symptomatic cases share certain symptoms, including abdominal pain, nausea, vomiting, and gastrointestinal bleeding. The clinical symptoms are nonspecific, and since the symptoms are associated with chemotherapy and radiotherapy side effects, or liver metastasis, the diagnosis is usually omitted or delayed (15).

Conclusion

In conclusion, our patient with metastatic prostate cancer who had duodenum metastasis is a rare example, and is especially important due to the detection of duodenum metastasis at diagnosis, and normal PSA level.

Conflict of interest statement

None declared.

References:

1. National Cancer Institute. US National Institutes of Health. www.cancer.gov/cancertopics/types/prostate (page accessed July 2014).
2. Türkiye Halk Sağlığı kurumu .Kanser Daire başkanlığı. <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-istatistikleri.html>(2009)
3. Disibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. Arch Pathol Lab Med. 2008;132:931-9.
4. Patel N, Teh BS, Powell S, et al. Rare case of metastatic prostate adenocarcinoma to the pituitary. Urology 2003;62:352.
5. Kirkali Z, Koyuncuoglu M, Pabuccuoglu U, Guneri A, Mungan U. Prostatic carcinoma presenting with painless parotid mass. Urology. 1995;46:406-7
6. Park YW, Park MH. Vocal cord paralysis from prostatic carcinoma metastasizing to the larynx. Head Neck. 1993;15:455-8.
7. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, et al. Cutaneous metastasis to the chest wall from prostate cancer. Int J Dermatol 2006;45:946-8.
8. Christoph F, Grunbaum M, Wolkers F, Muller M, Miller K. Prostate cancer metastatic to the stomach. Urology. 2004;63:778-9.
9. Macvicar GR, Shah R, Kalikin LM, Rubin MA, Smith DC, Pienta KJ. Update of the rapid autopsy study for



- procurement of metastatic prostate cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2004;45:1034.
10. Nakamura T, Mohri H, Shimazaki M, Ito Y, Ohnishi T, Nishino Y, et al. Esophageal metastasis from prostate cancer: diagnostic use of reverse transcriptase-polymerase chain reaction for prostate-specific antigen. *J Gastroenterol.* 1997;32:236-40.
 11. Kabeer MA, Lloyd-Davies E, Maskell G, et al. Metastatic prostate cancer masquerading clinically and radiologically as a primary caecal carcinoma. *World J Surg Oncol* 2007;5:2.
 12. Lee SW, Lee TY, Yeh HZ, et al. An unusual case of metastatic small intestinal tumor due to prostate cancer. *J Chin Med Assoc* 2009;72:271-4.
 13. Malhi-Chowla N, Wolfsen HC, Menke D, et al. Prostate cancer metastasizing to the small bowel. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:439-40.
 14. Kaswala DH, Patel N, Jadallah S, Wang W. Metastatic prostate cancer to the duodenum: a rare case. *J Family Med Prim Care.* 2014;3:166-8
 15. DiSibio G, French SW. Metastatic patterns of cancers: results from a large autopsy study. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:931-9.



Tiroid Bezinde Eş Zamanlı Papiller Karsinom ve Medüller Karsinom

Concurrent Thyroid Papillary Carcinoma and Medullary Carcinoma in The Thyroid

Uygar Olgen¹, Gülay Dilek², Cihangir Özasan¹

¹Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

²Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:28/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi:15/10/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.946

ÖZET

Tiroid bezinde papiller tiroid karsinomu ve medüller tiroid karsinomunun birlikte oluşumu nadir bir durumdur. Papiller tiroid karsinomu folliküler hücrelerden kaynaklanırken medüller tiroid karsinomu parafoliküler hücrelerden kaynaklanır. Bu olgu sunumunda tiroidekteki nodülden ince iğne aspirasyon biopsisi sonucu folliküler neoplazi olması nedeniyle total tiroidektomi yapılan ve operasyon sonrası patolojik incelemesi papiller karsinom ve aynı lobda medüller karsinom olarak raporlanan 65 yaşında erkek hasta sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Papiller karsinom, medüller karsinom, tiroid, eş zamanlı

ABSTRACT

Papillary thyroid carcinoma and medullary thyroid carcinoma in the thyroid gland is a rare condition. Papillary thyroid carcinoma originates from follicular cells, medullary thyroid carcinoma originates from parafollicular cells. We report the case of a 65 years old man who developed a thyroid follicular neoplasia. The patient was operated to our department with total thyroidectomy. In the pathological examination of the specimen showed papillary carcinoma and medullary carcinoma in the right lobe.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, medullary thyroid carcinoma, thyroid, concurrent

Giriş

Tüm yaş gruplarında papiller tiroid kanseri insidansı artış göstermekte olup, en fazla artış görülme oranı üreme çağındaki kadınlardadır (1,2).Tiroid foliküler hücrelerinden köken alan bu karsinomda radyasyon en iyi bilinen risk faktörü olup, çocukluk çağında radyasyona maruz kalma ile papiller tiroid kanseri arasında kesin bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir.

Olguların % 50'sinde boyun lenflerine yayılım görülmektedir. Diğer malignitelerin tersine boyun bölgesine lenfatik yayılım sağkalımı etkilememektedir (3). Uzak metastaz olguların % 20'sinde gelişebilir, en sık metastaz akciğer, kemik, beyin ve karaciğere olur (4). Rekürrens % 10-15 arasında olup, sıklıkla tümör çapı, tiroid kapsülünü aşma, lenf metastazı ve agresif histolojik tipte ilişkilidir. (5,6,7). Mortalite papiller tiroid kanserli hastalarda 5 yıllık takipte % 2, 10 yıllıkta % 4, 20 yıllık takipte ise % 5'tir (8). İnce iğne aspirasyon biopsisi tanıda altın standart olup, deneyimli ellerde duyarlılık % 98, pozitif prediktif değeri ise % 99 oranlarındadır(3).

Medullar tiroid kanser (MTK) bir nöroendokrin tümör olup, tiroidin parafoliküler (C hücreleri) hücrelerinden köken alır . Tiroid

kanserlerinin yaklaşık % 2-5'ini oluşturur (8). Kadın erkek oranı 1.5/1 olup, en sık görülme 50-60 yaşlarındadır (4). Prognozu ise papiller kansere göre daha kötüdür.

Olgu Sunumu

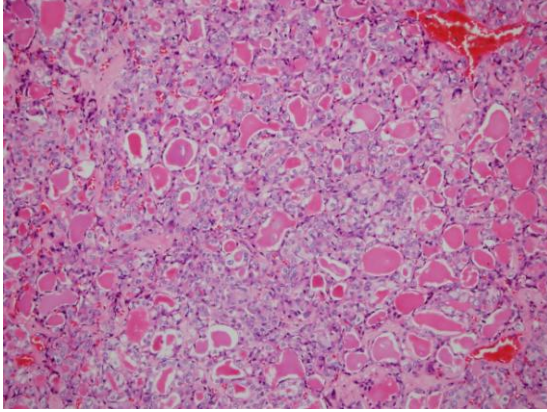
65 yaşında erkek hasta, genel cerrahi polikliniğine boyunda şişlik şikayeti ile başvurdu. Hastanın radyasyona maruziyet öyküsü ve eşlik eden yandaş hastalığı yoktu. Yapılan tetkiklerinde tiroid fonksiyon testleri normaldi, tiroid bezinin ultrasonografik görüntülemesinde tiroid sol lob orta arka kesimde 15x9mm boyutlarında heterojen ekoda semisolid nodül ve sağ lob üst ön kesimde 20x10mm subkapsüller ortasında kistik alan ve punktat kalsifikasyonlar olan, dopplerde periferik tip kanlanma gösteren heterojen nodüler lezyon gözlemlendi. Ultrasonografide boyunda patolojik lenf nodu raporlanmadı. 20mm boyutlu nodülden yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi sonucu foliküler neoplazi olarak raporlandı. Hastaya total tiroidektomi operasyonu uygulandı.

Operasyon sonrası klinik takibi sorunsuz şekilde geçen hasta taburcu edildi. Postoperatif patoloji sonucunda; total tiroidektomi materyalinde sağ lobun 6x4x2.5



cm, istmusun 1.8x1.5x0.7cm sol lobun 4.5x4x2.5 cm ölçüldüğü belirtildi. Sağ loba yapılan kesitlerde sağ lob üst polde yerleşmiş makroskopik olarak 1.8x1.5x1 cm boyutlarında kesi yüzü yer yer kanamalı krem renkli ve kapsüle oldukça yakın izlenen nodüler lezyon görüldü.

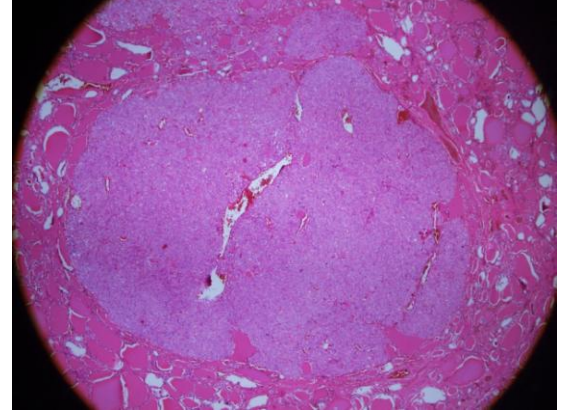
Makroskopik olarak belirgin bir kapsül yapısı bulunamadı. Ayrıca bu lezyonun inferiorunda tiroidin santraline yakın alanda yerleşmiş en büyük çapı 0.5cm olan krem renkli nodüler bir alan daha saptandı. Sağ lob üst pol komşuluğunda bulunan 1.8x1.5x1 cm boyutundaki lezyona ait kesitlerde foliküler yapılar oluşturmuş, iri nükleusları fokal alanlarda buzlu cam görünümünde olan hücrelerle döşeli lezyon izlendi. Bu lezyonda belirgin papiller yapı, psammom kalsifikasyonlar görülmedi. (Resim 1)



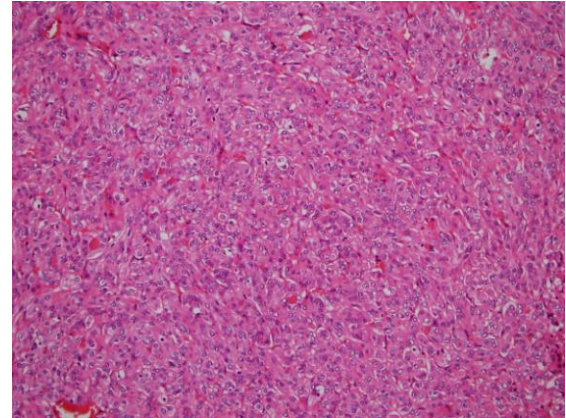
Resim1: Papiller Tiroid Karsinomu, Foliküler Varyant; x200 H-E

Bu alana yapılan immünohistokimyasal çalışmada HBME1 ile diffüz sitoplazmik membranöz ; CK19 ile fokal sitoplazmik boyanma vardı. Galektin, kalsitonin, mCEA ve kromogranin ile boyanma olmadı. Bu lezyon foliküler varyant papiller tiroid karsinomu olarak değerlendirildi. Lezyon tiroid içinde sınırlı olup ekstratiroidal yayılımı görülmedi. Sağ lobda ikinci olarak tariflenen 0.5cm çapındaki lezyon kesitlerinde ise nodüler gelişim gösteren, içinde fokal alanlarda tiroid folikülleri bulunan ve çevre tiroid dokusuna minimal infiltrasyon oluşturmuş, solid büyüme paternine sahip lezyon olarak görüldü.

Lezyonun oval yuvarlak ya da iğsi şekilli ve nükleer clearing gösteren hücrelerden oluştuğu izlendi.(Resim 2-3)

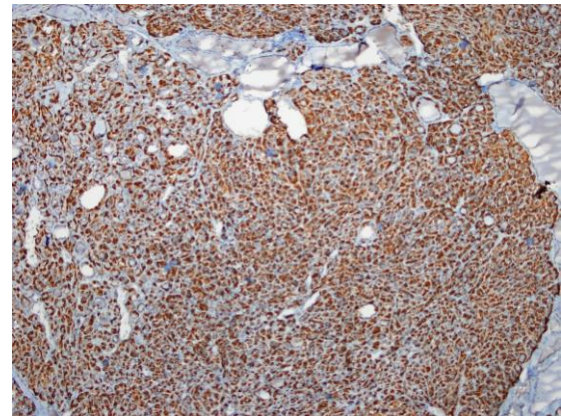


Resim2: Medüller Tiroid Karsinom, x40 H-E



Resim3: Medüller Tiroid Karsinom, x200 H-E

Bu alana yapılan immünohistokimyasal çalışmada kalsitonin, mCEA, kromogranin ve sinaptofizin ile yaygın sitoplazmik boyanma oldu. Tiroglobin, p63, HBME1 ve galektin ile boyanma olmadı. (Resim 4) Bu lezyon boyutu nedeniyle mikromedüller karsinom olarak değerlendirildi. Bu lezyonun da tiroid içinde sınırlı olduğu gözlemlendi.



Resim4: Medüller tiroid karsinomunda Kalsitonin ile Pozitif Boyanma x100



Tartışma

Tiroid kanserleri bütün kanserler içinde yaklaşık % 1 oranında görülmekte olup, özellikle kadınlarda son yıllarda artış göstermektedir. Bu oran, tüm maligniteler içinde kadınlarda % 2, erkeklerde % 0.5 sıklığındadır (4). Diğer kanserlerle karşılaştırıldığında en iyi kür, uzun sağkalım oranı ve genellikle iyi diferansiye histolojik özellikler gösteren kanserler olarak bilinmektedir. Papiller tiroid kanseri en sık görülen tip tiroid kanseri olup, tiroid kanserlerinin yaklaşık % 80'ini oluşturur (4,9,10). Papiller tiroid kanseri lenfatik olarak yayılmaya eğilimlidir. Tiroid içi lenfatik yayılım sonucu, multifokal ve bilateral kanser olgularının % 20'sinde görülür (3,11). Bu hastalıkta genetik bozukluğun nerede olduğu henüz saptanılmamıştır. Klinik olarak ailesel form sporadik formdan daha agresif seyreder. Papiller tiroid kanserinde erken dönemde genetik değişiklik kromozom yapısında görülür ve RET proto onkogeni içerir. Bu onkogen 10. kromozomda yerleşmiş olup, tirozin kinaz reseptörlerini kodlar ve birçok büyüme faktörü- nün reseptöre bağlanmasından sorumludur (4). RAS mutasyonu ise papiller tiroid kanserlerinde seyrek görülmektedir (12). RET proto onkogenindeki değişiklik MAP kinaz yolağını aktive eder. Birçok çalışmada ise BRAF mutasyonunun papiller tiroid kanserinde gösterilmesi ile tümör yayılımı, rekürrensi ve klinik olarak şiddeti arasında ilişki gösterilmiştir. Papiller tiroid kanserinde en önemli prognostik faktörler yaş, tümör çapı, yumuşak doku ve çevre dokuya invazyon ile uzak metastazdır (13,14). Yaşın 45'in üzerinde olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yumuşak doku ve çevre dokuya invazyonda mortalite 5 misli fazla görülmektedir. Uzak metastazlarda sağkalım farklılık göstermektedir. Akciğer metastazında 10 yıllık sağkalım % 30-50 arasında iken, beyin metastazında ortalama sağ kalım 1 yıl olarak görülmektedir. Medüller tiroid kanseri sıklıkla boyunda palpe edilen kitle ve servikal lenfadenopatiyle kendini gösterir (4). Tiroid kanserinde tanı İİAB yapılarak konulabilir, tanı değeri % 50-80 arasındadır. Medüller tiroid kanserlerinin yaklaşık % 25'i herediter olup RET proto onkogeninde patoloji vardır. Multipl endokrin neoplazi (MEN) olarak adlandırılan bu hastalığın 3 ayrı tipi bulunur, MEN2a (medullar tiroid kanseri,

feokromasitoma, hiperparatiroidizm) ve MEN2b'de (meduller tiroid kanseri, feokromasitoma, ganglionöroma) görülür, bunların dışında tek ailevi tiroid kanseri de bulunmaktadır(15). Ender olarak boyunda radyoloji ile kalsifikasyon gösterilir. Tümörün yaptığı hormonal sekresyon sonucu sistemik semptomlar gelişebilir. Kalsitonin, kalsitonin gen related peptid salgılanması sonucu diare ve flashing, kortikotropin (ACTH) salgısı sonucu ise Cushing Sendromu görülebilir. Meduller tiroid kanserinde prognostik faktörler; yaş: 5 ve 10 yıllık sağkalım sırasıyla 40 yaş altında % 95, % 65, 40 yaş üstünde ise % 75 ve % 50'dir, hastalığın genişliği (lenf nodu ve uzak metastaz), erkek cins, tümör çapı, tiroid dışı yayılım, damar invazyonu, kalsitonin immunreaksiyonu ve tümör dokusunda amiloidin bulunması, ameliyat sonrası rezidü, ameliyat sonrası kalsitonin yüksekliği olarak belirtilmektedir (8). Diğer faktörler tiroid dokusunda galektinin gösterilmesi, yüksek kan CEA seviyesi, prokalsitonin/kalsitonin oranının yükselmesidir.(16). Literatürde eş zamanlı aynı tiroid bezinde papiller ve medüller karsinomun görüldüğü olgu sunumları mevcuttur. Hatta aynı olguda tiroid bezinde papiller, foliküler ve medüller karsinomun görüldüğü olgu bildirilmiştir. (17). Machens ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 727 tiroid medüller karsinomlu hastaların 26 tanesinde eş zamanlı tiroid papiller karsinomunun bulunduğu ve bunların 6 tanesinde medüller karsinomun herediter olduğu 20 tanesinde ise sporadik olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu birlikteliğin Medüller karsinomun sporadik veya herediter oluşu ile anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır. . Papiller tiroid karsinomunun eşlik ettiği medüller karsinomlu olgularda medüller karsinom boyutu ortalama 11 mm bulunmuştur.(18). Bu olgularda tedavi öncelikle papiller tiroid karsinomuna yönelik olarak verilmiştir. Bizim olgumuzda da papiller karsinoma eşlik eden medüller karsinomun çapı 5mm ölçüldü ve hastamızın tedavisi papiller tiroid karsinomuna yönelik düzenlendi.

Conflict of interest statement

None declared.



Kaynaklar:

1. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996; time trends and age period-cohort effects. *Brit J Cancer* 2001;85:1335-1339.
2. Haselkorn T, Bernstein L, Preston MS, Cozen W, Mack WJ. Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County, 1972-1995. *Cancer Causes and Control* 2000;11:163-170.
3. Malloy MK, Cunnane FM. Pathology and cytologic features of thyroid neoplasms. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:57-70.
4. Lal G, Clark HO. Thyroid, parathyroid, adrenal. In: Burinardi F Charles eds. *Schwartz's Principles of Surgery*. McGraw Hill Company, Tenth Edition, Newyork 2015:1521-1556
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-1214.
6. Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. *Lancet Oncology* 2007;8:148-156.
7. Schlumberger M, Sherman SI. Clinical trials for progressive differentiated thyroid cancer; patients selection, study design, and recent advances. *Thyroid* 2009;19:1393-1400.
8. Ball WD. Medullary thyroid cancer: Monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007;36:823-837.
9. Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:297-306.
10. Guerrero AM, Clark HO. Controversies in the management of papillary thyroid cancer revisited. *ISRN Oncology* 2011;1-5.
11. McCarthy RP, Wang M, Jones TD et al. Molecular evidence fort he same clonal origin of multifocal papillary thyroid carcinomas. *Clin Cancer Res* 2006;12:2414-2418.
12. Vasko V, Ferrand M, Cristofaro J, Carayon P et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003;88:2745- 2752.
13. Eustatia CF, Corssmit EP, Biermasz NR, et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:313- 319.
14. Tuttle RM. Risk adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14:764-774.
15. Jimenez C, I-Nan Hu M, Gagel FR. Management of medullary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab clin N Am* 2008;37:481-496
16. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007;142:289-293.
17. Verdi D , Pennelli G , Galuppini F, Pelizzo MR, Toniato A. Synchronous medullary, papillary and follicular carcinomas in the same thyroid: case report and review of literature. *Updates surg.* 2013;65:329-332
18. Machens A, Dralle H. Simultaneous medullary and papillary thyroid cancer: A novel entity? *Ann Surg Oncol.* 2012;19:37-44.



Acoustic Neuroma Related Eye Involvement and Its Treatment

Akustik Nörinoma İle İlişkili Göz Tutulumu Ve Tedavisi

Tuğba Göncü¹, Sevin Çakmak¹, Fatih Mehmet Adıbelli¹, Ali Akal¹, Mehtap Kocatürk²

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, Şanlıurfa

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30/04/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 23/07/2015 DOI: 10.5505/aot.2016.5238

ÖZET

Akustik nörinom, vestibulokohlear sinirin vestibüler kısmından köken alan serebellopontin açıda en sık rastlanan iyi huylu bir tümördür. Kırk altı yaşında kadın hasta sağ göz kapağını kapatamama, dışa bakamama şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Beş yıl önce akustik nörinom nedeniyle ameliyat geçirdiği öğrenilen hastanın yapılan muayenesinde sağ periferik fasyal paralizi, ezotropeya, sağ dışa bakış kısıtlılığı ve korneada his kaybı tespit edildi. Hastaya fasyal sinir felci bulgularını düzeltmek için orta yüz kaldırma ve levator menteşe yöntemi ile levator geriletme ameliyatı yapıldı. Abdusens felci için ise Foster sütür ile Hummelsheim split tendon transpozisyonu uygulandı. Ameliyat sonrası bulgularında belirgin düzelme izlendi. Bu olguda akustik nörinom cerrahisi sonrası ortaya çıkan göz şikayetlerine yaklaşım tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: akustik nörinom, kranyal sinir felci, fasyal paralizi, abducens paralizi

ABSTRACT

Acoustic neuroma is the most common benign tumor of cerebellopontine angle which is originated from vestibular portion of the vestibulocochlear nerve. Forty-Six year-old female patient was admitted to our clinic with complaints of inability to close her right eye. She had history of a acoustic neuroma operation 5 years ago. Her ophthalmic examination revealed right peripheral facial paralysis, right esotropia, underactivity of the left lateral rectus muscle and impaired corneal sensation. Therefore, mid-face lift combined with levator hinge procedure was performed for facial nerve paralysis. Hummelsheim split tendon transfer with Foster modification was performed for abducens paralysis. After these procedures, a satisfactory result was achieved. In this report, acoustic neuroma related eye involvement and its treatment was discussed.

Key words: Acoustic neuroma, cranial nerve palsies, facial paralysis, abducens paralysis

Giriş

Akustik nörinom, vestibulokohlear sinirin vestibüler kısmının kılıfındaki myelin kılıf hücrelerinden köken alan iyi huylu bir tümördür. Vestibüler şvannom daha doğru ifade eden bir tanımlamadır (1). Epidemiyolojik çalışmalarda, insidansı 1-1.5/100.000 olarak bildirilmektedir (1). Serebellopontin açıda en sık görülen tümör olup bu lezyonların %75-90'ını oluşturmaktadır (2,3). Vestibulokohlear sinirin etkilenmesi ya da komşu beyin sapı bölümüne bası sonucu klinik bulgular oluşmaktadır. İlerleyici nörosensoriyal işitme kaybı, baş dönmesi, çınlama en sık başvuru şikayetleridir (1,4). Tümör boyutları arttıkça temporal kemiği harabiyete uğratar ve büyüyen tümör internal akustik kanalı doldurur. Zamanla internal akustik meadın çıkarak koklear sinir, trigeminal sinir, fasyal sinir ve komşu beyin sapı ve beyinciğe bası yapar. Daha büyük tümörler abducens, glossofaringeus, vagus sinirleri hatta daha alt kafa çiftlerine de bası

yapabilmektedir (5-7). Tümörün cerrahi olarak eksizyonu sonrasında da iyatrojenik kranyal sinirlerde hasar olabilmektedir. Büyük tümörlerde (> 2 cm) komplikasyon oranı daha yüksek bildirilmektedir (8,9). Akustik nörinom olgularında, trigeminal sinir tutulumuna bağlı göz kırpma refleksinde azalma, fasyal sinir tutulumuna bağlı açıkta kalmaya bağlı oküler yüzey problemleri, abducens sinir tutulumuna bağlı çift görme ve şaşılık gibi oftalmolojik problemler ortaya çıkabilmektedir.

Biz bu yazımızda, akustik nörinoma bağlı trigeminal, abducens, fasyal ve vestibulokohlear sinir felçleri olan hastamızı tedavi ve takip sonuçlarıyla tartışmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

Kırkaltı yaşında kadın hasta sağ gözünü kapatamama ve sağ gözde dışa bakamama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın hikayesinden 5 yıl önce Suriye'de akustik nörinom nedeniyle ameliyat geçirdiği



öğrenildi. Ameliyatla ilgili detaylar öğrenilemedi. Hastanın değerlendirilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği Snellen harf eşeli ile sağ gözde 2 metreden parmak sayma düzeyinde iken sol gözde tamdı. Direkt ve indirekt ışık refleksleri her iki gözde pozitif, rölatif afferent pupilla defekti yoktu. Sikloplejik refraksiyon değerleri sağ göz için +2,0 aks 115° sol göz için +0,25 +0,50 aks 180° idi. Biyomikroskopik muayenesinde sol göz doğal olarak izlenirken sağ gözde korneada açıkta kalma keratopatisine bağlı korneal skar saptandı. Fundus muayenesinde her iki göz fundus bulguları doğaldı. Yapılan ortoptik muayenede Krimsky testi ile primer pozisyonda 80 prizma diyoptri (PD) sağ ezotrophia mevcuttu ve sağa bakışta kayma daha da artmaktaydı. Sağ gözde dışa bakışta -5 kısıtlılık vardı. Diğer göz hareketleri doğaldı. (Şekil 1) Nöroloji bölümü tarafından yapılan ayrıntılı kraniyal sinir muayenesinde sağ göz kornea duyarlılığında azalma mevcuttu ve trigeminal sinir tutulumu olduğu düşünüldü. Bell fenomeni pozitif olarak saptanan hastanın sağ gözünü kapatamadığı görüldü. Ayrıca sağ gözde lagofthalmus vardı. Bu bulgularla sağ periferik fasiyal paralizi düşünüldü. (Şekil 2a ve 2b) Sağ kulağı ile işitme problemi olan hastanın vestibulokohlear sinirinin de etkilendiği düşünüldü. Yapılan beyin manyetik rezonans görüntülemesi sonucu, sağ serebellopontin açıda geçirilmiş cerrahiye bağlı bulgular izlenirken, kalmış tümör dokusu izlenmedi. Hastaya geçirilmiş akustik nörinom cerrahisine bağlı sağ trigeminal, abduzens, fasiyal ve vestibulokohlear sinir felci tanısı konuldu.



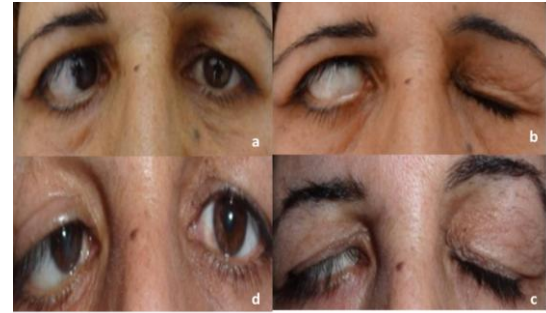
Şekil 1: Olgunun göz hareketleri. Primer pozisyonda geniş açılı sağ ezotrophia ve sağ gözde dışa bakışta -5 kısıtlılık vardı. Diğer göz hareketleri genel olarak doğaldı

Durumu hakkında bilgi verilen hasta kozmetik açıdan rahatsız olduğunu ve sosyal ilişkilerinin etkilendiğini belirtti. Fasiyal sinir paralizi

bulgularını düzeltmek için orta yüz kaldırma ve

levator menteşe yöntemi ile levator gerileme ameliyatı yapıldı. Cerrahi teknikler kısaca şu şekildeydi:

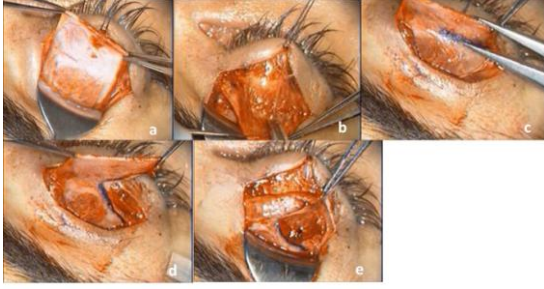
Orta yüz kaldırma: Lateral kantotomi ve kantolizis ile alt göz kapağı serbestleştirilip konjonktival yol ile orbita alt kenarına ulaşıldı. Periost alt orbita kenarının 4-5 mm altı hizasından tüm orbita kenarı boyunca ve lateralde zigomatik arka kadar kesildi. Daha sonra subperiostal diseksiyon gingival fornikse kadar ilerletilerek yanak dokusu serbestleştirildi. Periost ve orbiküler okülü altı yağ dokusundan, 3/0 polipropilen sütür geçirilip orbita kenarına ve temporal fasyaya sütüre edilerek orta yüz kaldırma gerçekleştirildi. Alt kapağı yükseltmek için sert damak grefti alınarak konjonktivada yapılan kesi ve tars arasına sütüre edildi. Daha sonra lateral kantal askılama işlemi yapıldı.



Şekil 2: a,b) Hastanın göz kapak ameliyatı öncesi gözü açıkken ve kapalıyken göz kapaklarının durumu. c,d) Kapak ameliyatı sonrası gözü açıkken ve kapalıyken göz kapaklarının durumu. Lagofthalmusta belirgin gerileme dikkati çekmektedir.

Levator menteşe prosedürü: Diğer göz kapağı ile simetrik olacak şekilde sağ üst kapak kıvrımından insizyon hattı işaretlendi. Lokal anestezi için cilt altına lidocaine hidroklorid-epinefrin (1:100,000) solüsyonu verildi. Cilt ve orbiküler kas kesisi yapıldıktan sonra orbital septum açılarak ve preapönrotik yağ dokusu retrakte edilerek Whitnall ligamentine kadar tüm levator aponörozunu açığa çıkarıldı. (Şekil 3a) Levator aponörozunu tarsi yapıştığı yerden ayrılarak Müller kası diseke edildi. (Şekil 3b). Aponörozun dış 1/3-1/2'si 5-6 mm genişlikte kesilerek bir flep oluşturuldu. (Şekil 3c,d) Bu flep aşağı doğru 90 derece döndürülerek tarsın üst kenarına 6/0 vikril ile dikildi. (Şekil 3e)





Şekil 3: Levator menteşe yöntemi ile levator geriletme ameliyatının basamakları. **a,b)** Müller kasından ayrılan levator aponörozun iç ve dış boynuzları forsepsle tutulmuş olarak görülüyor. **c,d)** Levator aponörozun alt kenarından bir flep hazırlanmaktadır. **e)** Hazırlanan flep tars üst kenarına sütüre edilmiştir.

Cilt kesisi, aponörozdan da geçecek şekilde derin 3 veya 4 ilave dikiş de olmak üzere 6/0 vikril ile dikildi. Topikal antibiyotik pomad uygulanarak kapatıldı. Ameliyat sonrası 48 saat buz uygulandı.

Hastanın ameliyat sonrası 3.ay kontrolünde kapak aralığı belirgin olarak azalmış ve lagofthalmusu düzelmişti. (Şekil 2c ve 2d). Sağ gözündeki kaymadan da rahatsız olan hastaya Abducens felci bulguları için Foster sütür ile Hummelsheim split tendon transpozisyonu ameliyatı yapıldı. Cerrahi kısaca şu şekildeydi: Hastanın sağ gözüne iç rektus kasına ayarlanabilir sütür ile geriletme ile birlikte, dış rektus kasına transpozisyon cerrahisi uygulandı. Alt ve üst rektusun dış yarıları Tillaux halkasına uygun olacak şekilde dış rektusun üst ve alt kenarına transpoze edildi ve Foster sütürleri kondu. Cerrahi sonrası ilk gün sol gözde dışa bakış kısıtlılığı -3 olarak değerlendirildi, primer pozisyonda Krinsky testi ile sağ gözde 15 PD hipotropeya, sola bakışta 10 PD hipotropeya ve 20 PD ezotropeya mevcuttu. (Şekil 4) Sonrasında mülteci olan hasta ülkesine döndüğü için kontrollere gelemedi.



Şekil 4: Şaşılık ameyatından sonraki 1.gün görünümü. Primer pozisyonda sağ gözde hafif

hipotropeya mevcut iken, ezotropeya izlenmemektedir.

Tüm hasta bilgileri ve resimleri hastadan onam alınarak sunulmuştur.

4. Tartışma ve Sonuç

Çok sayıda kranial sinir felci gelişimi pek çok nörolojik ve sistemik hastalığın sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bunlar sarkoidoz, intrakraniyal kanamalar, menenjit ve kafa içi tümörler olarak sayılabilir. Serebellopontin açıda en sık görülen tümör olan akustik nörinom olgularında cerrahi öncesi ya da cerrahiye bağlı olarak sıklıkla vestibulokohlear sinir ve fasyal sinir etkilenebilir, nadiren trigeminal sinir, abducens sinir ve daha alt kafa sinirlerin etkilendiği de bildirilmiştir (6,10,11). Bizim olgumuzda tümör basısına ya da cerrahi sırasında oluşan sinir hasarına bağlı olarak 4 kranial sinirde paralizisi izlendi. Trigeminal ve fasyal sinirin hasarlanmasına bağlı olarak her ne kadar hasta ameliyattan sonra göz damlalarını düzenli kullandığını söylese de gözün yeterli kapanamamasına bağlı keratopati gelişmiş ve hastanın görmesi 2 m'ye kadar düşmüştü. Mulhern ve ark özellikle 5.sinir hasarına bağlı korneal duyu kaybı ve 7.sinir hasarına bağlı lagofthalmus olmasının görme kaybı açısından daha riskli olduğunu ve bu tarz hastaların hayat boyu tedavi gereksinimi olduğunu belirtmişlerdir (10). Akustik nörinoma bağlı en çok etkilenen kranial sinir fasyal sinirdir (12). Bu probleme bağlı hastalar hem fonksiyonel anlamda hem de kozmetik anlamda sıkıntı çekebilmektedir. Akustik nörinoma bağlı nadiren abducens paralizileri de bildirilmiştir (5,6). Bu duruma bağlı çift görme ve şaşılık hastaları rahatsız edebilmektedir. Bizim olgumuzda keratopatiye bağlı sağ gözü az gördüğü için diplopi mevcut değildi. Olgumuzda ilave olarak işitme kaybı (vestibulokohlear sinir hasarı) ve kornea duyusunda azalma (trigeminal sinir hasarı) mevcuttu fakat hastanın en önemli yakınması kozmetik ve sosyal ortamlarda rahatsızlıktı. Hasta fasyal paralizisiye bağlı gözünü kapatamama ve yüzünde mimik kasların çalışmamasından ve sağ gözdeki şaşılıktan rahatsızdı. Bu nedenle olgumuza fasyal sinir hasarına bağlı bulguları düzeltmek için levator menteşe yöntemi ile levator geriletme ve yüz



kaldırma cerrahisi yapıldı. Sonrasında da geniş açılı ezotropyası ve dışa bakış kısıtlılığı için aynı göze ayarlanabilir sütür ile medial rektus geriletme ve Foster sütür ile Hummelsheim split tendon transpozisyonu uygulandı. Ameliyat sonrası erken dönemde tatmin edici sonuç alındı ve hasta görünümünden memnun olduğunu belirtti.

Akustik nörinom hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrasında göz fonksiyonlarını ilgilendiren kraniyal sinir hasarları ile yakından ilişkili bir problemdir. Bu nedenlerle akustik nörinom takibinde ve tedavisinde göz doktorları mutlaka sürece dahil olmalıdır. Özellikle geri dönüşümsüz görmeyi azaltan kornea problemleri oluşmadan engellenmeli, hastaların hayat kalitesini azaltan kozmetik yakınmalarına çözüm aranmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Tos M, Charabi S, Thomsen J. Clinical experience with vestibular schwannomas: epidemiology, symptomatology, diagnosis, and surgical results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1998;255:1-6
2. Nadol JB. Cerebellopontine angle tumors. In: Nadol BN, Schuknecht HF, eds. *Surgery of the ear and temporal bone*. New York: Raven Press, Ltd;1993:391-412
3. Mertol T, Güner M, Atabay H, Diren B, Pınar T. Akustik nörinomlarda Manyetik rezonans görüntüleme. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 1990;1:157-161
4. Johnson EW. Auditory test results in 500 cases of acoustic neuroma. *Arch Otolaryngol* 1977;103:152-8
5. Ro LS, Chen ST, Tang LM, Wei KC. Concurrent trigeminal, abducens, and facial nerve palsies presenting as false localizing signs: case report. *Neurosurgery*. 1995;37:322-5
6. Rogers NK, Brand CS. Acoustic neuroma and the eye. *Br J Neurosurg*. 1997;11:292-7
7. Uzun C. Akustik nörinom ve travmatik fasiyel sinir paralizilerinde Tos ve thomsen'in translabrinter yaklaşımı: Olgu sunumları. *Balkan medical Journal* 2009;26:159-162
8. Sanna M, Taibah A, Russo A, Falcioni M, Agarwal M: Perioperative complications in acoustic neuroma (vestibular schwannoma) surgery. *Otol Neurotol* 2004;25:379-386
9. Chen Z, Prasad SC, Di Lella F et al. The behavior of residual tumors and facial nerve outcomes after incomplete excision of vestibular schwannomas. *J Neurosurg*. 2014;120:1278-87
10. Mulhern MG, Aduriz-Lorenzo PM, Rawluk D, Viani L, Eustace P, Logan P. Ocular complications of acoustic neuroma surgery. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:1389-92
11. Bosch MM, Boltshauser E, Harpes P, Landau K. Ophthalmologic findings and long-term course in patients with neurofibromatosis type 2. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:1068-1077
12. Falcioni M, Fois P, Taibah A, Sanna M: Facial nerve function after vestibular schwannoma surgery. Clinical article. *J Neurosurg* 2011;115:820-826



The report of tumor resection prosthesis infection due to *Sphingomonas paucimobilis*: A case report

Sphingomonas paucimobilis kaynaklı tümör rezeksiyon protezi enfeksiyonu: Vaka sunumu

Recep Öztürk¹, Murat Aydın², Murat Arıkan¹, Güray Toğral¹, Güle Aydın³, Bedii Şafak Güngör¹

¹Department Of Orthopaedics And Traumatology, Oncology Training And Research Hospital, Ankara, Turkey

²Afyonkarahisar Sıhıt Public Hospital Medicine Department Of Orthopedics And Traumatology, Afyonkarahisar, Turkey

³Department Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases, Afyonkarahisar State Public Hospital Afyonkarahisar, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27/09/2015 Dergiye Kabul Tarihi: 04/10/2015 15 DOI: 10.5505/aot.2016.5707

ÖZET

Sphingomonas paucimobilis genellikle altta yatan bir komorbid hastalık ile beraber patojenite gösteren fırsatçı bir enfeksiyon ajanıdır. *Sphingomonas paucimobilis* bakteriyemi, ventilatör ilişkili pnömoni, intravasküler kateter ilişkili enfeksiyonlar, menenjit, peritonit, osteomyelit, septik artrit, postoperatif endoftalmit, plevral ampiyem, splenik apse, üriner trakt enfeksiyonları ve bilier trakt enfeksiyonları da dahil olmak üzere çok çeşitli enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir.

Bu vaka takdiminde osteosarkoma nedeni ile endoprostetik tümör rekonstrüksiyonu yapılan bir olguda, *Sphingomonas paucimobilis*'in neden olduğu prostetik eklem enfeksiyonu bildirilmiştir. Bu olgu *S. paucimobilis*'in neden olduğu, tümör rezeksiyon protezi eklem enfeksiyonu raporudur.

Anahtar Kelimeler: *Sphingomonas paucimobilis*, Endoprostetik enfeksiyon, Osteosarkoma

ABSTRACT

Sphingomonas paucimobilis is an opportunistic infectious agent that generally shows its pathogenicity by accompanying an underlying comorbid disease. It is recognized that *Sphingomonas paucimobilis* associated with many infections, including: bacteremia, ventilator related pneumonia, intravascular related catheter infections, meningitis, peritonitis, osteomyelitis, septic arthritis, postoperative endophthalmitis, pleural empyema, splenic abscess, urinary tract infections and biliary tract infections.

The present report described a prosthetic joint infection, caused by *Sphingomonas paucimobilis*, in a patient who had endoprosthetic tumor reconstruction due to osteosarcoma. It chronicles the prosthetic joint infection with endoprosthetic tumor reconstruction in the literature caused by *S. paucimobilis*.

Key words: *Sphingomonas paucimobilis*, Endoprosthetic infection, Osteosarcoma.

Introduction

As a result of repetitive surgical interventions and elongated antibiotic use, the treatment of prosthetic joint infections is a complication with high morbidity and mortality. Bacteriological diagnosis is a very important aspect of treatment success with prosthetic joint infections. A disease caused by microorganisms, cultured via bacteriological diagnosis, may be investigated by the definition of the species, which have caused prosthetic infection, and by its antibiotic susceptibility (1). Clinical failure rates are high in interventions performed under empirical treatments without clinicians culturing the causative agent (2).

The present case is a report of a patient who had a prosthetic joint infection after the tumor

resection, caused by *Sphingomonas paucimobilis* bacillus, and who was cured after appropriate antibiotic use. *Sphingomonas paucimobilis* bacillus was cultured microbiologically, following long and challenging procedures.

Case Report

A twenty-two year old male patient applied to our hospital with a purulent discharge through a sinus tract in the anteromedial incision line on his left knee. In the physical examination, there was a sinus tract, and a tibial component of tumor resection prosthesis in depth with a prolene mesh over it, which remained from the previous operation (Figure - 1). The patient's vital signs were within normal limits. There was no sensorial deficit in his feet dermatomes in the neurological examination, but he had a



dropped foot due to a peroneal nerve motor lesion. In the radiological examination, along-stemmed tumor resection prosthesis in his knee joint was evident (Figure - 2). Stability of the connection and its components was adequate in both the physical and radiological examinations. The erythrocyte sedimentation rate was 36 mm/h, C-reactive protein was 28 mg/dl and the hemogram and biochemical tests were within normal limits.

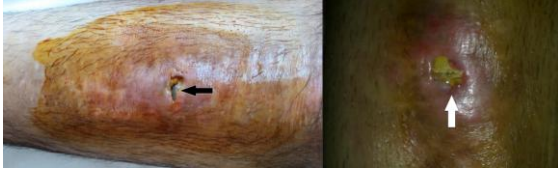


Figure 1: Local skin changes involving sinus tract on the incision line and prolene mesh in the depth of sinus tract are observed, seen as white and black arrow



Figure 2: Radiological findings of the prosthetic joint developed after tumor resection, and distal femoral and also tibial proximal tumor prosthesis implantation,

The patient had had an incisional biopsy, from which followed a diagnosis of destructive lesion in the proximal of his left tibia, at another center 24 months previously, and he was diagnosed with telangiectatic osteosarcoma after histological examination. He received three courses of neoadjuvant chemotherapy, after which an extensive tumor resection and reconstruction with a tumor resection prosthesis was performed. He received one course of adjuvant chemotherapy following the operation. After the adjuvant chemotherapy, hyperemia, increased temperature and then a purulent discharge were observed at the incision line. The first

laboratory results of the case were ESR=84 mm/h, CRP= 58 mg/dl. In the microbiological examination, *Corynebacterium* sp. was grown as the causative agent in swab culture obtained from the wound site. When the same procedure was performed 10 days later to rule out skin contamination, no microorganism was grown, and the growth of *Corynebacterium* sp. was accepted as skin contamination. No culture growth was determined in other swab cultures taken from the sinus tract at the same time. As no pathogen was grown, wide spectrum antibiotic treatment was started with teicoplanin 1*400 and ciprofloxacin 2*200, and maintenance treatment was given for six weeks. However, there was no clinical recovery, despite the wide-spectrum antibiotic treatment, and the discharge continued.

As there was no clinical recovery, the same center planned a two-stage debridement plus antibiotic spacer application and revision endoprosthesis operation. Prosthetic implants were removed and a manufactured antibiotic impregnated spacer was implanted during the same operation. No sign of local infection was determined during the periodical postoperative examinations, and sedimentation and CRP returned to normal values.

As postoperative ESR and CRP values were normal three times during postoperative controls, the manufactured spacer was removed and endoprosthetic implant reconstruction was performed in the second operation.

When the patient applied to our clinic on the postoperative Day 20, he had wound discharge and a purulent sinus tract. As there was no culture growth in previous swab samplings, it was decided to obtain the tissue sample for culture under the sterile operating room conditions. Under deep sedation, biopsy materials were obtained from the sinus tract, and tissue biopsy was performed from deep layers using blunt incisions. Also a piece of the prolene mesh, which had been used to close the fascia defect, was biopsied. Both samples were inoculated immediately into an appropriate microbiological culture media for microbiological examination.

In the microbiological examination, *Sphingomonas paucimobilis* was grown in EMB agar. An antibiogram test revealed that the causative species was resistant to piperacillin, third generation cephalosporin, sulbactam from beta lactamase inhibitors, and



fluoroquinolones, and it was moderately sensitive to fourth generation cephalosporin, carbapenem, and meropenem. It was sensitive to aminoglycosides, polymyxins and imipenem. Antibiotic treatment of the patient was specified to the target with the help of infectious diseases consultation, and it was ordered as meropenem 3*1 g, teicoplanin 1*400 mg intravenous infusion. After 10 days, it was observed that the discharge volume had decreased, but nevertheless it was continuing. On Day 18 of the treatment, ESR was 18 mm/h, and CRP was 16 mg/dl. Ciprofloxacin 2*1 750 mg was started as intravenous infusion on treatment Day 10. Discharge at the wound site was decreased, but continued until treatment Day 20, and ESR was 11 mm/h, and CRP was 9 mg/dl. Therefore, ciprofloxacin and meropenem were stopped, and teicoplanin at the same dose with colistin 150 mg 2*1 were administered as an intravenous infusion. The discharge stopped after 10 days of treatment with colistin, and local signs were completely recovered (Figure - 3). After the first culture, no growth was reported in swab samples obtained from the sinus tract. The latest ESR was 16 mm/h, and CRP was 6 mg/dl. After the discharge was stopped at the wound site, and the patient made a complete clinical recovery, and a venous flap grafting was performed at the wound site by the plastic and reconstructive surgery clinic.

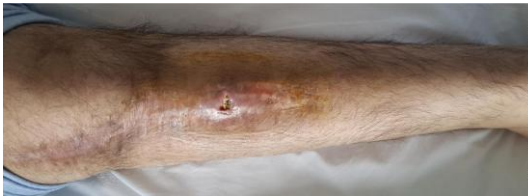


Figure 3: It is observed that wound tissue has nearly complete recovered except 1*1 cm² area on the first wound following the appropriate antibiotic treatment after the antibiogram but local infection signs have totally recovered.

4. Tartışma ve Sonuç

The most common and important causative agents in prosthetic joint infections are gram-positive cocci *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Coagulase negative *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) are responsible for 30-43%, and *S. aureus* is responsible for 12-23% of prosthetic infections. Streptococci, enterococci,

gram-negative bacilli, anaerobic bacilli are the other causative microorganisms (3).

There are three basic milestones to achieve the successful treatment of an infected prosthesis. These are: eligible patient selection, and evaluation of patient related factors, appropriate surgical technique, and selection of the most appropriate antibiotics (4). In the present case, clinical success could not be achieved despite the appropriate surgical technique, because the causative agent could not be cultured.

There are many treatment options in treating infected prosthesis. These can be named as: suppression by using antibiotics, debridement and prosthesis protection, single stage revision, double stage revision, resection arthroplasty, arthrodesis and amputation (5). In the presented case, initially antibiotic suppression was tried, and then when the case did not respond, a two-stage revision operation was performed.

Sphingomonas paucimobilis is a gram-negative aerobic non-fermentative bacillus without spores, which was oxidase and catalase positive, and had yellow pigments, and was previously known as *pseudomonas paucimobilis* (6). *S. paucimobilis* is widely dispersed in nature, especially in water and soil. It is present in the water system, on respiratory treatment equipment, and in humidifying systems (7). It has been reported that *S. paucimobilis* is associated with many different infections including bacteremia, ventilator related pneumonia, intravascular catheter infections, meningitis, peritonitis, osteomyelitis, septic arthritis, postoperative endophthalmitis, pleural empyema, splenic abscess, urinary tract infections, and biliary tract infections (8).

It has been reported that the microorganism has been isolated from various clinical samples, such as blood, urine, sputum, and cerebrospinal fluid (9). In the presented case, *Sphingomonas paucimobilis* was grown in the culture of the tissue biopsy sample obtained from the sinus tract. In the literature review, it was determined that *S. paucimobilis* infection had always been defined as accompanying different comorbidities, such as malignancy, diabetes mellitus, alcoholism, hepatic cirrhosis, late stage renal failure, chronic obstructive pulmonary disease, burn wounds, and acquired immune deficiency syndrome (10). In the presented case, the



comorbidity was tibial proximal osteosarcoma, in addition to secondary immune suppression due to the previous chemotherapy.

In the literature review, there are four cases in which *S. paucimobilis* has caused bone and joint infections. It was reported that two out of four cases with bone and joint infections were immunosuppressed, and two were immunocompetent, while there was septic arthritis in one case, and osteomyelitis in three, and secondary septic arthritis accompanied by osteomyelitis in one case (9,11,13-15) and besides these a few cases was reported with orthopedic implants which was caused by *S. paucimobilis* specified with primary prosthetic joint implantation (16-17).

As yet there is no standard procedure for antibiotic sensitivity of *S. paucimobilis*. Based on in-vitro sensitivity studies, case specific antibiotherapy indication was required, because antibiotic resistance was reported differently in many articles (9). Our case was resistant to piperacillin, third generation cephalosporin, sulbactam, fluoroquinolone; moderately susceptible to fourth generation cephalosporin, and meropenem from carbapenem; and susceptible to aminoglycosides, polymyxins, and imipenem.

In conclusion, *S. paucimobilis* is a rare but opportunistic pathogen that may appear as nosocomial or a population based infectious pathogen; and although it has low virulence and is non-fatal, it may cause serious problems such as prosthetic joint infection. The presented case is the prosthetic infection case with endoprosthetic tumor reconstruction caused after an orthopedic bone and joint replacement surgery by *S. paucimobilis*.

Conflict of Interest: None

References

1. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:871-882
2. Bjerke-Kroll BT, Christ AB, McLawhorn AS, Sculco PK, Jules-Elysee KM, Sculco TP. Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years: an evolving microbiology profile. *J Arthroplasty* 2014;29:877-82
3. Yabuuchi E, Yano I, Oyaizu H, Hashimoto Y, Ezaki T, Yamamoto H. Proposals of *Sphingomonas paucimobilis* gen. nov. and comb. nov., *Sphingomonas parapaucimobilis* sp. nov., *Sphingomonas yanoikuyae* sp. nov., *Sphingomonas adhaesiva* sp. nov., *Sphingomonas capsulata* comb. nov. and two genospecies of the genus *Sphingomonas*. *Microbiol Immunol* 1990; 34: 99-119
4. Gil-Diaz A, Estevez-Dominguez R, Daryanani-Daryanani R, Gil-Reyes J, Monzon-Moreno C. Fever of unknown origin in a young man. *Ir J Med Sci* 2014;183(3):461-2
5. Cheong HS, Wi YM, Moon SY, et al. Clinical features and treatment outcomes of infections caused by *Sphingomonas paucimobilis*. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol* 2008;29:990-992
6. Pascale R, Russo E, Esposito I, Leone S, Esposito S. *Sphingomonas paucimobilis* osteomyelitis in an immunocompetent patient. A rare case report and literature review. *New Microbiol* 2013;36(4):423-6
7. Lin JN, Lai CH, Chen YH, et al. *Sphingomonas paucimobilis* bacteremia in humans: 16 case reports and a literature review. *J. Microbiol. Immunol Infect* 2010;43:35-42
8. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg* 2014;27(5):399-406
9. Fink B. Revision of late periprosthetic infections of total hip endoprostheses: pros and cons of different concepts. *Int J Med Sci* 2009;6:287-95
10. Parvizi J, Zmistowski B, Adeli B. Periprosthetic joint infection: treatment options. *Orthopedics* 2010;33:659
11. Deveci MA, Şener E, Şimşek SA, Two-stage revision in the treatment of prosthesis-related infections *TOTBİD Journal* 2011;10(4):312-318
12. Souto A, Guinda M, Mera A, Pardo F. Septic arthritis caused by *Sphingomonas paucimobilis* in an immunocompetent patient. *Reumatol. Clin.* 8, 378-37
13. Pascale R, Enrico E, Esposito I, Leone S, Esposito S. *Sphingomonas paucimobilis* osteomyelitis in an immunocompetent patient. A rare case report and literature review. *New Microbiologica.* 2013; 36:423-426, 2013
14. Charity RM, Foukas AF. Osteomyelitis and Secondary Septic Arthritis Caused by *Sphingomonas paucimobilis*, *Foukas Infection* 2005; 33: 93-95
15. Araújo O, Vidal F, Tapiol J, Richart C. Osteomyelitis caused by *Sphingomonas paucimobilis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18(5):247
16. Lass R, Giurea A, Kubista B, Hirschl AM, Graninger W, Presterl E, Windhager R, Holinka J. Bacterial adherence to different components of total hip prosthesis in patients with prosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2014;38(8):1597-602
17. Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martín-de-Hijas NZ, Kinnari TJ, Fernandez-Roblas R. Evaluation of quantitative analysis of cultures from sonicated retrieved orthopedic implants in diagnosis of orthopedic infection. *J Clin Microbiol.* 2008;46(2):488-92



An Acral lentiginous melanoma case with typical dermoscopy findings

Tipik dermatoskopik bulguları olan Akral lentiginöz malign melanom vakası

Hamza Aktaş¹, Ahmet Şiyar Ekinci², Onur Eşbah²

¹Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Diyarbakır

²Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Diyarbakır

Dergiye geliş tarihi:14/02/2015 Dergiye kabul tarihi:30/04/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.33043

ÖZET:

Akral lentiginöz malign melanom (ALMM) nadir görülen ve kötü prognozlu bir malign melanom alt tipidir. Sıklıkla ileri evrede tanı alır. Karakteristik dermatoskopik bulguları olan bir ALMM vakası sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Akral lentiginöz melanom, dermatoskopi, kötü prognoz

ABSTRACT:

Acral lentiginous malignant melanoma (ALMM) a rare subtype of malignant melanoma with poor prognosis. It is often diagnosed at advanced stage. We present a ALMM case with characteristic dermoscopy findings.

Keywords: Acral lentiginous melanoma, dermoscopy, dermatoscopy, poor prognosis

Giriş-Amaç

Malign melanom (MM); melanositlerden köken alan, deri ve mukozanın agresif tümörlerindendir (1). MM'nin insidansı diğer kanser türlerine göre giderek daha fazla artmaktadır (2). Bununla birlikte mortalite oranı yaşlılarda daha fazladır. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi mortalite açısından önemlidir (3).

MM'de dermatoskopik incelemede üç özellik benign malign ayırımında önemlidir. Bunlar; asimetri, atipik pigment ağı ve mavi-beyaz yapılarıdır. Bu kriterlerden 2 veya 3 tanesi pozitif olursa lezyonun çıkarılması ve histopatolojik inceleme yapılması önerilir. Bununla birlikte patern analizi, ABCDE kuralı, Menzies metodu, yedi özellik kontrol listesi gibi birçok değerlendirme algoritması da bulunmaktadır (1).

Anatomik lokalizasyona, tümörün büyüme ve histopatolojik tipine göre dört ana tip tanımlanmıştır. En sık yüzeysel yayılan tip görülürken daha sonra sırasıyla, nodüler, lentigo ve akral lentiginöz malign melanom (ALMM) görülür (1,2). ALMM MM'nin 4 ana tipinden biridir. Oldukça nadir görülen bir tiptir ve çoğunlukla 60-70 yaşlarında görülür. Tüm MM'ler içerisinde ortalama %2-3 oranında görülür ve etnik gruplar arasında

görülme sıklığı birbirine benzerdir (2,3). Biz bu raporda 79 yaşında, lenf nodu tutulumu olan, geç tanı almış karakteristik dermatoskopik bulguları olan bir hasta sunmaktayız.

Olgu

Yetmiş dokuz yaşında erkek hastada, yaklaşık olarak yedi ay önce sol ayak plantar yüzde 1-2 mm boyutunda koyu renkli bir lezyon ortaya çıkmıştı. Lezyon total eksize edilmiş, ancak histopatolojik inceleme yapılmamıştı. Üç ay sonra aynı bölgede lezyon nüks etmişti. Bu şikayet ile polikliniğimize başvuran hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde, sol ayak plantar yüzde 12x10 cm boyutlarında, medial bölge ve arkus bölgesinde maküler zemin üzerinde yer yer ülserle mavi-siyah nodüller mevcuttu (Resim 1). Lezyonun dermatoskopik özellikleri incelendiğinde; atipik pigment ağı, mavi-beyaz alanlar, irregüler nokta ve globüller, atipik vasküler ve hemorajik alanlar olmak üzere MM'nin birçok dermatoskopik özelliği tespit edildi (Resim 2-4). Hastada displastik veya kongenital nevüs öyküsü yoktu, hastanın ifadesinde soy geçmişinde herhangi bir özellik yoktu.

Lezyon histopatolojik inceleme amacıyla total eksize edildi ve kalınlığı 1.5 cm, Clark evre V

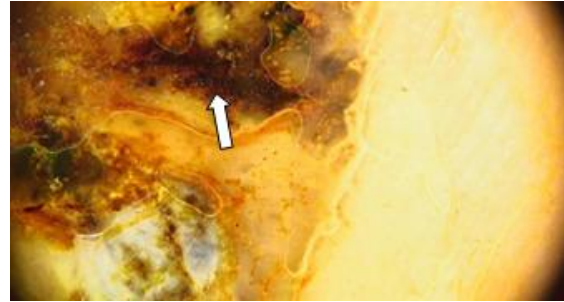


MM olarak raporlandı. İğsi hücrelerin olduğu, ancak lenfositik infiltrasyonun olmadığı tespit edildi. Satellit nodülün olmadığı saptandı. Mitotik hızı 6/10 büyük büyütme alanı olarak tespit edildi, lenfatik/vasküler boşluk invazyonu vardı. Tümör yan cerrahi sınırlarda negatif, ancak taban cerrahi sınırında mevcuttu. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücreleri Melan A, ve S-100 ile negatif iken, ancak sadece HMB-45 ile pozitif saptandı. Sağ inguinal bölgeden en büyüğü 3.5 cm uzun eksene sahip 18 adet lenf nodu diseke edildi, yapılan histopatolojik incelemede 12 nodülde

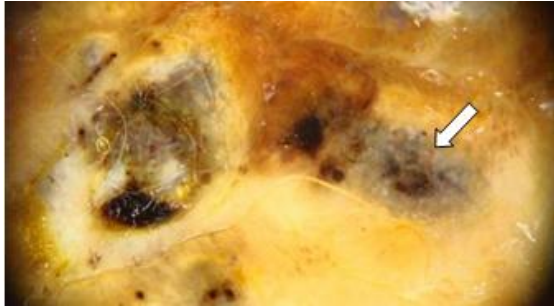
MM metastazı tespit edildi. Hemogram, biyokimyasal tetkikler, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein normal saptandı. Görüntüleme tetkiklerinde metastaz saptanmadı. Amerikan Kanser Komitesi Birliğinin belirlemiş olduğu kriterlere göre tümörün TNM evresi IIIC (T2N3M0) olarak tespit edildi. Hastanın ileri yaşı ve yan etki profili göz önüne alınarak hastanın da kabul etmemesi nedeniyle adjuvan tedavi uygulanmadı. Hastanın 6 ay sonraki izleminde herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Hastanın takibi devam etmektedir.



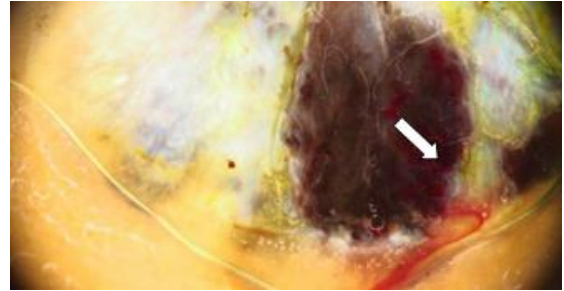
Resim 1: Maküler zeminde ülsere, nodüler lezyon.



Resim 3: Atipik dot ve globüller



Resim 2: Mavi-beyaz peçe görünümü.



Resim 4: Ülsere alan.

Tartışma

ALMM ilk olarak 1976 yılında Reed tarafından tanımlanmıştır (3). Tipik olarak renk varyasyonları gösteren, düzensiz kenarlı, asimetrik, kahverengiden siyaha değişebilen renkte bir makül olarak kendini gösterir. Bu melanom tipi palmoplantar ve subungual bölgeye yerleşir. Radial veya 'lentiginöz' büyüme fazı vardır. Lezyon 3 cm'nin üzerine çıktığında nodüler formasyon oluşmaya başlar. Özellikle başparmakta olmak üzere subungual yerleşim yaygın görülür. Tırnakta kahverengi veya siyah bant görünümü, tırnak distrofisi ve Hutchinson bulgusu sık görülen klinik bulgularıdır. ALMM kutanöz melanomun nadir görülen bir tipidir. İleri evrede tanı aldığı için kötü bir prognoza sahiptir (1,3).

Pigmentli deri lezyonlarının tanısında, ayırıcı tanısında ve izlemlerinde oldukça önemli bir yöntem olan dermatoskopi, klinik tanı ile histopatolojik değerlendirme arasında önemli veriler sağlayan bir yöntem olarak önem kazanmıştır (4). İnvaziv olmayışı, pratik ve çabuk sonuç vermesi, hem hasta hem de doktor açısından zararsız olması son yıllarda kullanım alanlarının artmasını sağlamıştır (5).

Dermatoskopinin en önemli rolü özellikle erken dönemdeki malign melanomu benign pigmentle lezyonlardan ayırt edebilmesidir. Klinik olarak melanom düşünülmeyen olgularda iyi bir dermatoskopik değerlendirme ile melanoma özgü değişikliklerin gösterilmesi ve erken tedavi olanağı doğmaktadır. Bu da melanom ile melanositik nevus ayırımını sağlamakta, melanomda tanı doğruluğunu %90'lara kadar



çıkarmakta ve 5 yıllık yaşam şansını arttırmaktadır (4).

ALMM'de tipik dermatoskopik görüntü paralel sırt paternidir. Bununla birlikte multi komponent patern, irregüler diffüz pigmentasyon, atipik pigment ağı akrall melanomda görülen diğer dermatoskopik bulgulardır(1). Histopatolojik incelemede; dermo-epidermal bileşkede melanosit proliferasyonu, atipik melanositler, irregüler epidermal hiperplazi ve invaziv evrede dermiste iğsi hücrelerin varlığı tanı koydurucudur (1).

MM şüphesi taşıyan bir lezyonda ideal tedavi 1-3 mm cerrahi sınırla lezyonun total eksizyonudur. Histolojik tanıyı takiben Breslow kalınlığına göre belirlenen uygun cerrahi sınırla yeniden eksizyon uygulanmalıdır. İn-situ lezyon için cerrahi sınır 0.5-1 cm iken, 1 mm'nin altındaki bir lezyon için 1 cm, 1-2 mm'lik bir lezyon için 1-2 cm, 2-4 mm'lik lezyon için 2 cm olmalıdır. Yapılan çalışmalarda 2 cm'nin üzerinde sağlam deriyi almanın lokal rekürrens oranını azaltmadığı bildirilmiştir (6,7).

Gerekirse yüzeysel fasyayı içine alacak şekilde bütün lenfatik kanallar cerrahi olarak çıkarılabilir. Derin fasyada tümör invazyonu yoksa çıkarılmasının yaşam süresi ya da nüks üzerine etkisi yoktur. Genellikle yara primer olarak kapatılır. Geniş doku kaybı varsa greft veya flep ile yara kapatılır (7,8,9).

Bölgesel lenf nodu tutulumu kötü prognoz işaretidir. Tedavi amacıyla yapılan lenf nodu diseksiyonu yüzeysel lenf nodlarını, klinik gereklilik halinde inguinal lenf nodlarını içermelidir(10). Sonuç olarak; ALMM, tanısı geç konulan ve prognozu kötü bir MM tipidir.

Erken tanı ve doğru yaklaşımlar tedavi şansını artırabilir.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Situm M, Buljan M, Kolic M, Vucic M. Melanoma-Clinical, Dermatoscopic, and Histopathological Morphological Characteristics. Acta Dermatovenerologica Croatica 2014;22(1):1-12
2. Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. CA Cancer Journal for Clinicians. 2000; 50: 215-236
3. Reed R. Acral lentiginous melanoma. in New Concepts in Surgical Pathology of the Skin, W. Hartmann and R. Reed, Eds. JohnWiley & Sons, New York, NY, USA, 1976; 89-90
4. Güneş AT, Avcı O, Özkan Ş. Dermatoskopi. II: Dermatolojide Gelişmeler Sempozyumu. Sempozyum kitabı, Ankara 1993;192-200.
5. MacKie RM. An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin. Br J Dermatol 1971;85(3):232-8
6. Hudson DA, Krige J EJ, Stubbings H. Plantar melanoma: results of treatment in three population groups. Surgery. 1998; 124: 877-882
7. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology. <http://www.nccn.org>
8. Balch CM, Soong SJ, Smith T. et al. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2 cm vs. 4 cm excision margins for 740 patients with 1-4mm melanomas. Annals of Surgical Oncology. 2001; 8(2): 101-108
9. Hansen S, Mathes S, Young D. Skin and subcutaneous tissue. in Schwartz's Principles of Surgery, Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, and Pollock RE, Eds., pp., McGraw-Hill, New York, NY, USA, 8th edition, 2005;1297-1315
10. Hughes TMD, A'Hern RP, Thomas JM. Prognosis and surgical management of patients with palpable inguinal lymph node metastases from melanoma. British Journal of Surgery. 2000; 87: 892-901.



Supra- and Infratentorial Cystic Metastases of Breast Cancer: Case Report

Meme Kanserinin Supra- ve İnfratentorial Kistik Metastazları: Olgu Sunumu

Necati Tatarlı¹, Yusuf Emrah Gergin¹, Selçuk Özdoğan¹, Bilgehan Solmaz¹, Mehmet Tiryaki¹,
Dilek Yavuzer², Tufan Hiçdönmez¹

¹Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İstanbul

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

Dergiye Ulaşma Tarihi:29/03/2015 Dergiye Kabul Tarihi:13/11/2015 Doi: 10.5505/aot.2016.87004

ÖZET

Meme kanserinin kranial metastazları; kemik, dura veya beyin parankimine olmaktadır. Semptomlar metastazın lokalizasyonuna göre değişir. Kitleler; solid, kistik veya parsiyel kistik şekilde olabilirler. Meme kanserinin kistik intrakranial metastazları oldukça nadirdir. Cerrahi sonrası radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanır. Kırksekiz yaşında bayan olgu, baş ağrısı ve generalize tonik-klonik nöbet şikayetleri ile başvurdu. Sekiz yıl önce sol meme kanseri nedeniyle sol total mastektomi ve sol koltukaltı lenfadenektomi ameliyatı yapılmış. Patolojisi adenoid kistik karsinom olarak gelmiş. Lenf nodlarında metastaz tespit edilen olguya adjuvan kemoterapi uygulanmış. Meme ameliyatından sekiz yıl sonra yapılan kranial MRG'sinde (Manyetik Rezonans Görüntüleme) sol frontalde ve serebellar orta hatta büyük kistik kitle lezyonları tespit edildi. Yapılan PET-CT (Pozitron Emisyon Tomografi) incelemesinde, başka herhangi bir organında metastaz tespit edilmedi. Meme açısından yapılan genel cerrahi konsültasyonunda herhangi bir patoloji bulunmadı. Her iki kranial lezyon nedeniyle bir hafta arayla iki kez ameliyat edilen olgunun yapılan patolojik incelemesinde, kistik meme kanseri metastazı tespit edildi. Ameliyat sonrasında olguya tüm beyin radyoterapi uygulandı. Kemoterapi uygulanmadı. Bu olgu dolayısıyla kranial kistik metastazlarda, ender de rastlansa meme kanseri metastazlarını ayırıcı tanıda düşünmemiz gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar Kelimeler: Kistik intrakranial metastaz, meme kanseri, kistik metastaz, beyin metastazı

ABSTRACT

Breast cancer is most frequently metastasize dura, bone and parenchyma in cranial tissue. Symptoms vary according to the location of the metastasis. Masses may be solid, cystic and partial cystic form. Cystic intracranial metastases of breast cancer is very rare. Radiotherapy and/or chemotherapy could be performed after surgery. Forty-eight-year-old female patient was admitted with complaints of headache and generalized tonic-clonic seizure. Patient underwent surgery for cancer of the left breast for eight years ago. Left total mastectomy and left axillary lymphadenectomy was performed. Pathology was determined as adenoid cystic carcinoma. Adjuvant chemotherapy was applied to patients with lymph nodes metastasis detected. Cranial MRI (Magnetic Resonance Imagination) was performed after eight years after breast surgery. In the left frontal and cerebellar midline, large cystic mass lesions were detected in cranial MRI. PET-CT (Positron Emission Tomography) examination was not detected in any other organ metastases. There was no pathology in terms of breast surgery consultation. Both cranial lesions were underwent surgery twice in one week. In the pathological examination of the patient, cystic breast cancer metastasis was detected. Whole brain radiotherapy was performed to the patient after surgery. We want to emphasize that in cranial cystic metastasis, rarely come across if breast cancer metastasis should be considered in differential diagnosis.

Keywords: Cystic intracranial metastasis, breast cancer, cystic metastasis, brain metastasis

Giriş

Beyine metastaz yapan tümörler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta meme kanseri görülür (1). Meme kanserinin kranial metastazları; kemik dura veya beyin parankimine olmaktadır. Bulgular, metastazın lokalizasyonuna göre değişir. Kitleler; solid, kistik veya parsiyel kistik şekilde olabilirler.

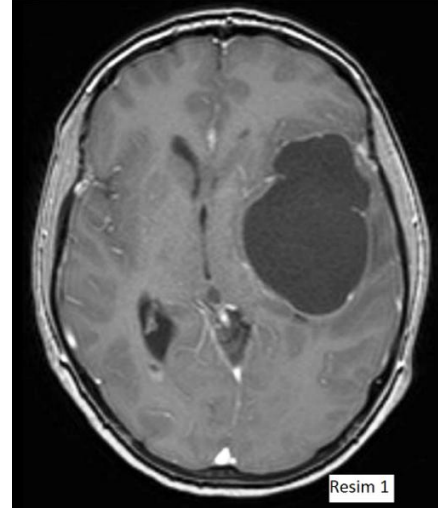
Meme kanserinin kistik intrakranial metastazları oldukça nadirdir(2). Baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet, bulantı, kusma gibi şikayetlerle başvururlar (3). Metastazın lokalizasyonuna göre hemiparezi, ataksi, afazi gibi bulgular oluşabilir (4). Teşhisten sonra tedavi, cerrahi olarak mümkün olduğunca kitleleri çıkarmaktır. Cerrahi sonrası radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanır.



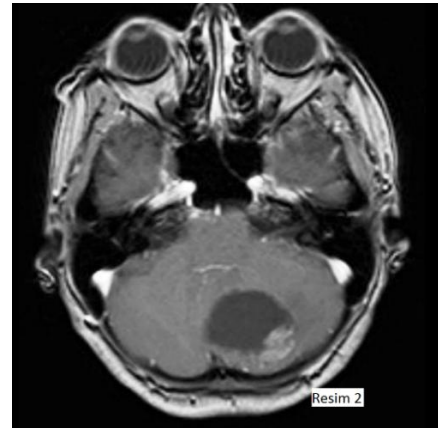
Olgu Sunumu

Kırksekiz yaşında bayan olgu, baş ağrısı ve generalize tonik-klonik nöbet şikâyetleri ile başvurdu. Sekiz yıl önce sol meme kanseri nedeniyle sol mastektomi ve sol koltukaltı lenfadenektomi ameliyatı yapılmış. Patolojisi adenoid kistik karsinom olarak gelmiş. Lenf nodlarında metastaz tespit edilen olguya adjuvan kemoterapi uygulanmış.

Meme ameliyatından sekiz yıl sonra yapılan kranial MRG'sinde (Manyetik Rezonans Görüntülemesi), sol frontalde ve serebellar orta hatta büyük kistik kitle lezyonları tespit edildi (Resim 1,2,3). Yapılan PET-CT (Pozitron Emisyon Tomografi) incelemesinde, başka herhangi bir organında metastaz tespit edilmedi. Meme açısından yapılan genel cerrahi konsültasyonunda herhangi bir patoloji bulunmadı. Meme kanseri teşhisinden sekiz yıl sonra oluşan iki kranial lezyon için, olgu 1 hafta arayla iki kez ameliyat edildi. Olgunun yapılan patolojik incelemesinde; 3-4 mm kesitler ile H+E (Hematoksilen + Eozin) boyama yapıldı ve ışık mikroskopu ile bakıldı. Nöroglial dokuyu infiltrate eden epitelyal tümör gözlemlendi. Dokuya; CK (cytokeratin-sitokeratin), GCDPF-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein-15), Mamoglobin ve Östrojen Reseptörü uygulandı ve hepsi pozitif olarak geldi. Progesteron ve HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) reseptörleri ile boyanma tespit edilmedi. Olgunun patolojisi, meme kanseri metastazı olarak değerlendirildi (Resim 4,5,6,7). Ameliyat esnasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmeyen olguya, daha sonraki dönemde tüm beyin radyoterapi uygulandı. Kemoterapi uygulanmadı.



Resim 1: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı aksial MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) kesitinde çevresel ödemi bulunan sol temporal kistik lezyon görülmekte.

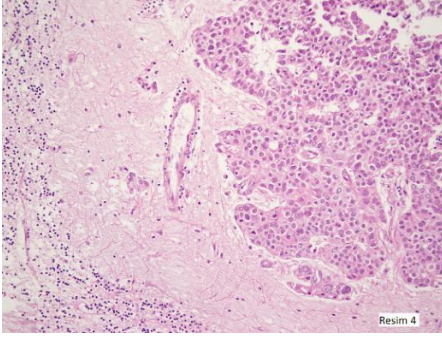


Resim 2: Kranial T1 ağırlıklı kontrastlı aksial MRG kesitinde serebellar kistik lezyon izlenmekte.

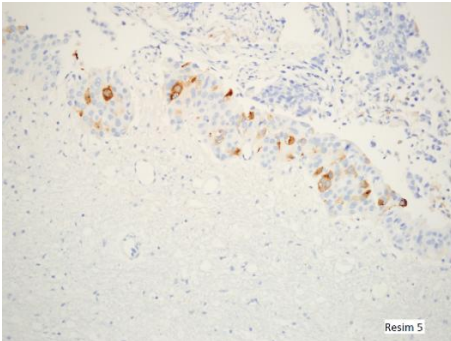


Resim 3: Kranial T2 ağırlıklı aksial MRG kesitinde hafif çevresel ödemi bulunan serebellar kistik lezyon görülmekte.

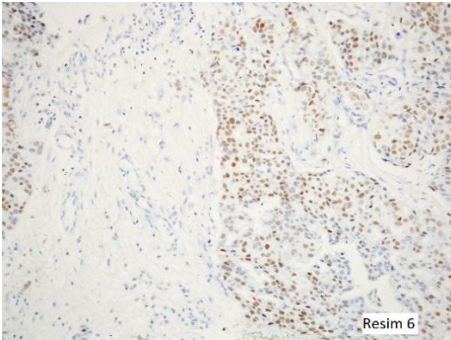




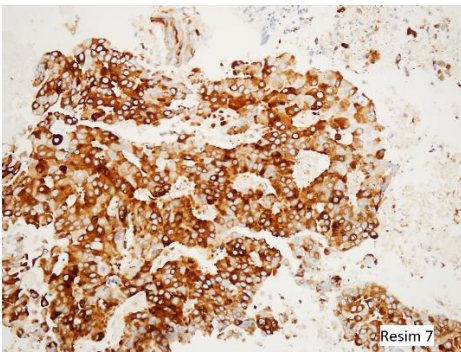
Resim 4: H+E (Hematoxilen + Eosin) ile boyanan ve nöroglial dokuyu infiltrate eden epitelyal tümör gözlenmektedir (X200, H+E).



Resim 5: GCDP-15 (Gross Cystic Disease Fluid Protein-15) ile pozitif boyanan tümör hücreleri izlenmektedir (X200, GCDP-15).



Resim 6: Östrojen ile pozitif boyanan epitelyal tümör hücreleri görülmektedir (X200, +Östrojen).



Resim 7: Mammogloblin ile pozitif boyanan tümör hücreleri izlenmektedir (X200, Mammogloblin).

Tartışma

Yapılan bir çalışmada meme kanserli 650 olgunun otopsisinde, 36 olguda intrakranial metastaz tespit edilmiştir(1). Sistemik kanseri olan olguların (akciğer, meme, gastrointestinal sistem, melanom, ürogenital sistem, tiroid) %20-25'inde intrakranial metastaz oluşma olasılığı vardır (2,3,4). Beyin metastazlarının %20-30'u serebellar metastaz olarak görülür (2). Erişkinde serebellar kitlelerin çoğunluğu metastazdır. Serebellar metastazların %44'ü tek lezyon iken, %56'sı ise birden çok lezyon barındırır. %64 olguda başağrısı, yürüme bozukluğu, bulantı, kusma veya başdönmesi gibi semptomlar mevcuttur (2,3,4).

Akciğer kanserinden sonra en sık intrakranial metastaz yapan kanser, meme kanseridir ve tüm metastazların % 20'sidir (5). Meme kanseri genellikle solid kitle tarzında metastaz yapar (6). Meme kanserinin serebellar kistik metastazı literatürde oldukça nadirdir (7).

Meme kanserinde adjuvan terapiler ile primer hastalığın kontrolünün iyi yapılması sonucunda, rölatif olarak kemorezistan olan intrakranial metastaz insidansı artmaktadır. Ortalama sağkalım yaklaşık 12 ay, bir yıllık sağkalım oranı ise %57'dir (1).

Leavens ve ark., MD Anderson Kanser Merkezi'nde soliter metastazektomi ile beraber radyoterapi uygulanmış 33 olgu üzerindeki çalışmalarını yayınlamışlardır (6). Ortalama sağ kalım 15 aydır. Olguların tümü solid metastazlardır.

Pieperve ark., 1983-1992 yılları arasında tedavi edilmiş 63 olguluk bir seride; cerrahi ile beraber radyoterapi uygulanmış bu olgularda ortalama sağ kalımı 16ay, beş yıllık sağkalım oranını ise %17olarak bildirmişlerdir (8). Sağ kalımın uzun olmasının faktörlerini ise; yaş, menopozal durum, postop radyoterapi görmeleri, preop iyi nörolojik tabloya sahip olmaları ve sistemik hastalığın kontrol altında olması olarak sıralamışlardır. Olguların hiçbirinde kistik metastaz yoktur.

De Ieso ve ark., HER-2 pozitif olan olgularda, HER-2 negatif olan olgulara göre ortalama sağkalım daha yüksek olup, daha agresif lokal tedavi uygulanması gerektiğini vurgulamışlardır (9). Leone ve ark., meme kanserinin teşhis anındaki evresi yüksek oldukça, teşhis ile beyin metastazı gelişmesi arasındaki sürenin o kadar kısa olduğunu göstermişlerdir (10). Nishimura ve ark., beyin



metastazı gelişen meme kanseri olgularının opere edildikten ve ardı sıra tüm beyin radyoterapisi aldıktan sonra, olgulara sistemik kapesitabin ve trastuzumab ile kemoterapi uygulanmasının ortanca sağkalımı anlamlı şekilde uzattığını bildirmişlerdir (11).

Bu olgu dolayısıyla kranial kistik metastazlarda, ender de rastlansa meme kanseri metastazlarını ayırıcı tanıda düşünmemiz gerektiğini vurgulamak istedik.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

1. Ahmad A, Hart IR. Mechanisms of metastasis. Crit Rev Oncol Hematol. 1997;26(3):163-73
2. Bentson JR, Steckel RJ, Kagan AR. Diagnostic imaging in clinical cancer management: brain metastases. Invest Radiol. 1988;23(5):335-41
3. Dela Monte SM, Hutchins GM, Moore GW. Influence of age on the metastatic behavior of breast carcinoma. Hum Pathol. 1988;19(5):529-34
4. Fadul C, Misulis KE, Wiley RG. Cerebellar metastases: diagnostic and management considerations. J Clin Oncol. 1987;5(7):1107-15
5. Galicich JH, Arbit E, Wronski M: Metastatic brain tumors. In: Wilkins RH, Rengachary SS, eds. Neurosurgery (vol 1, 2nd ed). New York; McGraw-Hill; 1996:807-21
6. Leavens ME, Moser RP, Obbens EAMT, Iwata, KI. Surgical treatment of metastatic brain tumors. The Cancer Bulletin 1986;38:38:9
7. Stadnik T, Deroover J, Gosens A, Michotte A, Freson M, Osteaux M. Calcified, cystic brain metastases. Eur J Radiol. 1997;25(1):36-40
8. Pieper D, Hess KR, Sawaya RA. The role of surgery in the treatment of brain metastases in breast cancer patients (abstract). Society of Surgical Oncology Fourth Annual Cancer Symposium, 1996, p 31
9. De Ieso PB, Schick U, Rosenfelder N, Mohammed K, Ross GM. Breast cancer brain metastases - A 12 year review of treatment outcomes. Breast. 2015;24(4):426-33
10. Leone JP, Lee AV, Brufsky AM. Prognostic factors and survival of patients with brain metastasis from breast cancer who underwent craniotomy. Cancer Med. 2015. [Epub ahead of print]
11. Nishimura A, Nishi T, Morohashi S, Okano K, Hakamada K. The case of a long-surviving patient with breast cancer and brain metastases treated using multidisciplinary therapy. Gan To Kagaku Ryoho. 2014;41(12):1897-9

