

Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) and Mean Platelet Volume (MPV) In Patients with Colorectal Carcinoma [Izmir Oncology Group(IZOG) Study]

Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Kolorektal Karsinomlu Hastalardaki Prognostik Değeri [İzmir Oncoloji Grubu (IZOG) Çalışması]

Utku Oflazoğlu¹, Ahmet Alacacioğlu¹, Işıl Somalı², Melike Yüce¹, Abdullah Murat Buyruk², Umut Varol¹, Tarık Salman¹, Halil Taşkınatan¹, Yaşar Yıldız¹, Yüksel Küçükzeybek¹, İlhan Öztıp², Mustafa Oktay Tarhan³

¹ Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Resarch Hospital, Izmir, Turkey

² Department Of Medical Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

³ Department Of Medical Oncology, Institute Of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.07.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 18.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.09609

ÖZET

Giriş ve Amaç: Önceden kolorektal kanser(KRK) genel sağkalım ve rekürrense etki edebilecek çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Ancak bunların birkaçı prognostic marker olarak kabul edilir. Mevcut çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı(NLO), trombosit/lenfosit oranı(TLO) ve ortalama trombosit hacminin(OTH) KRK li hastalarda bir biobelirteç olarak potansiyelini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Retrospektif olarak tanı anında metastatik olmayan ve en az 12 aylık takip periyodu sonrasında rekürrens gelişen, 2008-2014 yılları arasında tanı almış 336 KRK tanılı hastanın klinik ve demografik verilerini inceledik. NLO, TLO ve OTH değerlerini belirlemek için ROC eğrisi analizi kullanıldık.

Bulgular: Hastalar nüks eden ve etmeyen olarak 2 gruba kategorize edildi. 89 hastada (%26,5) da takip periyodunda nüks gelişti. $NLO \leq 3.39$ olan grupta hastalıksız sağkalım 55.5 bulunurken $NLO > 3.39$ olan grupta hastalıksız sağkalım 82.8 ay bulundu ($p < 0.0001$). $TLO \leq 183$ olan grupta hastalıksız sağkalım 57.8 ay bulunurken $TLO > 183$ olan grupta ise hastalıksız sağkalım 78.7 ay bulundu ($p: 0.016$). $OTH \leq 8.3$ olan grupta hastalıksız sağkalım 59.7 ay bulunurken $OTH > 8.3$ olan grupta ise hastalıksız sağkalım 59.7 ay olarak bulundu ($p: 0.057$)

Tartışma ve Sonuç: Bizim çalışmamız NLO, TLO ve OTH seviyelerinin KRK tanılı hastalarda güvenilebilecek prognostic biobelirteçler olabileceğini göstermiştir. Yeni tanı almış KRK Tanılı hastalardaki NLO, TLO ve OTH değerlerinin artan sitokin seviyesini ve buna bağlı olarak değişimleri yansıması olabilir.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, ortalama trombosit hacmi, trombosit/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, biobelirteç

ABSTRACT

Introduction: There are various factors that have been determined to affect recurrence and survival in colorectal cancer (CRC). However, few of them exhibit so high a prognostic marker. The present study aimed to investigate the potential of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) as prognostic markers in patients with CRC.

Methods: We retrospectively examined the demographic and clinical data of 336 patients with colorectal adenocarcinoma in 2008-2014, which recurred after a 12-month follow-up period; the patients had non-metastatic cancer at the time of diagnosis. In order to find out NLR, PLR, and MPV cut-off values, ROC curve analysis was used.

Results: Patients were categorized into two groups according to positive relapse and negative relapse. 89 patients (26.5%) experienced a relapse in the follow-up period. The group $NLR \leq 3.39$ had 55.5 months of disease-free survival ($p < 0.0001$) while the group $NLR > 3.39$ had 82.8 months ($p < 0.0001$). The group $PLR \leq 183$ had 57.8 months, the group $PLR > 183$ had 78.7 months ($p = 0.016$); the group $MPV \leq 8.3$ had 59.7 months, the group $MPV > 8.3$ had 87.2 months; the group $MPV > 8.3$ had 87.2 months and the group $MPV < 8.3$ had 59.7 months ($p = 0.057$).

Discussion and Conclusion: Our study demonstrated that NLR, PLR and MPV levels can actually be relied on as a prognostic factor in patients with CRC. MPV, NLR and PLR values displayed by recently diagnosed patients with CRC may be a reflection of an increased cytokine level and thereby change depending on it.

Keywords: Colorectal cancer, mean platelet volume, platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, biomarker

Introduction:

Colorectal cancer (CRC) represents the most prevalent cancer of the gastrointestinal system and ranks fourth among cancer cases in developed countries. The risk assessment factors for patients with colorectal cancer rely on the surgical pathology result. Although numerous factors have been determined to affect recurrence and survival, none of them exhibit so high a prognostic value as tumor stage. As these prognostic data are obtained through a costly process that requires surgical materials, more affordable, conveniently derivable and feasible new serum biomarkers will contribute to the risk identification.

In this context, new parameters that can be obtained through routine complete blood count, including neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV), have recently and frequently been studied in various types of cancer. There is a complex interaction between local characteristics of a tumor and the host's inflammatory response which could predict earlier tumor relapse and mortality (1). Some studies focused on NLR and PLR, which are considered among the markers of systemic inflammatory response, and demonstrated that their levels might be associated with disease progression in operated patients with CRC (1,2). Other studies further demonstrated that preoperative NLR levels higher than 4 or 5 were associated with negative outcome in a variety of cancers such as lung and ovary cancers apart from the CRC and increased PLR could represent a negative prognostic factor (1,3-5). MPV is an indicator of early platelet activation and it was measured to be higher in preoperative patients compared to healthy controls (6).

The present study aimed to investigate the prognostic effects of NLR, PLR and MPV on patients with CRC.

Materials and Methods:

The study included 336 patients who were diagnosed with colorectal adenocarcinoma at Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital and Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Medical Oncology Clinic between 2008 and 2014, and with a follow-up period of minimum 12 months. Metastatic patients at the time of diagnosis were excluded. Informed written consent was obtained from the participants.

We retrospectively analyzed the patient files to obtain data including age, gender, detailed disease history, curriculum vitae, date of operation, primary tumor location, histopathological characteristics of the tumor (histology, stage, grade, vascular invasion, lymphatic invasion, perineural invasion), and preoperative neutrophil, lymphocyte, platelet and mean platelet volume values. The preoperative data reflect the values measured at the time of examination. The neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio were calculated by dividing the neutrophil value with the lymphocyte value and the platelet value with the lymphocyte value, respectively.

All statistical analyses were performed with the SPSS 20.0 (Chicago, Illinois) package software. We used Chi-Square and Mann-Whitney U Tests to analyze the data and $p < 0.05$ value was taken to indicate statistical significance. We analyzed the ROC (receiver-operating characteristic) curve to find out NLR, PLR, and MPV cut-off values (*Figure 1*) according to all patients, their stages and tumor grade. For the all patients, NLR cut-off value was 3.39 ($p < 0.0001$), PLR cut-off value was 183 ($p = 0.024$), and MPV cut-off value was 8.3 ($p = 0.028$). In stage 2 and 3 patients, the NLR cut-off value was 3.26 ($p = 0.007$) and 3.02 ($p < 0.0001$), PLR cut-off value was 181.9 ($p = 0.055$) and 173 ($p = 0.14$), and MPV cut-off value was 8.05 ($p = 0.051$) and 8.27 ($p = 0.026$). The disease-free survival (DFS) ratio and survival curves were compared by using the

Kaplan-Meier method and long-rank test, respectively.

Results:

Of 336 patients, 211 (62.8%) were male and 125 (37.2%) were female. Mean age of the patients was 62.2 ± 11.8 years (33-86 years). Regarding tumor location, 270 (80.3%) of the patients had a tumor in the colon and 66 (19.6%) had a tumor in the rectum. A great majority of patients were comprised of Stage II

(160 patients, 47.6%) and Stage III (149 patients, 44.3%) cases. We used the TNM staging recommended by AJCC 6 (American Joint Committee on Cancer Recommendations) for this purpose. A pathological examination revealed that 85 patients (25.3%) had a well-differentiated tumor while 207 (61.6%) exhibited moderately-differentiated and 44 (13.1%) presented poorly-differentiated tumors. Patient characteristics are shown in *Table 1*.

Table 1. Clinical characteristics of the patients with colorectal cancer

Characteristics of the patients	n (%)
Age (years), Mean (range)	62.2 ± 11.8 (33-86)
Gender	
Male	211 (62.8)
Female	125 (37.2)
TNM stage	
Stage 1	27 (8.0)
Stage 2	160 (47.6)
Stage 3	149 (44.4)
Degree of differentiation	
well-differentiated	85 (25.3)
moderately-differentiated	207 (61.6)
poorly-differentiated	44 (13.1)
Disease status at last follow-up	
Evidence of disease (ED)	89 (26.4)
No evidence of disease (NED)	247 (73.6)
Tumor localization	
rectal	66 (19.6)
colon	270 (80.3)
The type of adjuvant Chemotherapy	
XELOX	224(%66.6)
FOLFOX	41(%12.2)
Capesitabine	44(%13.1)
None	27(%8)

The patients were divided into two groups based on their relapse status. Eighty-nine (26.4%) patients experienced a relapse, which was observed most frequently in liver (31 out of 89 patients had relapse in liver). It was followed by the anastomotic line (20 patients, 6%) and lung (17 patients, 5.1%).

In the group of patients with $NLR \geq 3.39$ had 55.5 months of disease-free survival (DFS) ($p < 0.0001$) while the patients with $NLR > 3.39$ had 82.8 months ($p < 0.0001$) (Figure 2). The group $PLR \geq 183$ had 57.8 months, the group $PLR > 183$ had 78.7 months ($p = 0.016$); the group $MPV \geq 8.3$ had 59.7 months, the group $MPV > 8.3$ had 87.2 months ($p = 0.057$). In stage 3; patients with $NLR \geq 3.02$ had 49.5 months of DFS while the patients with $NLR > 3.02$ had 94.6 months ($p < 0.0001$), the patients with $PLR \geq 173$ had 54.8 months, the patients with $PLR > 173$ had 88.1 months ($p = 0.033$), the patients with $MPV \geq 8.27$ had 55 months, the patients with $MPV > 8.3$ had 88.1 months ($p = 0.15$). In stage 2; the patients with $NLR \geq 3.26$ had 56.6 months of DFS while the patients with $NLR > 3.26$ had 70.2 months ($p < 0.012$), the patients with $PLR \geq 181.9$ had 60 months, the patients with $PLR > 181.9$ had 69 months ($p = 0.11$), the patients with $MPV \geq 8.05$ had 62.3 months, the patients with $MPV > 8.3$ had 63.5 months ($p = 0.19$).

In multivariate analysis, we examined the patients' subgroups according to their NLR value, PLR value, MPV value, age, gender, grade, vascular invasion, lymphatic invasion, perineural invasion. The multivariate analysis demonstrated that NLR value and female gender were good prognostic factors in terms of DFS ($p < 0.0001$ and $p: 0.031$, respectively). Prognostic factors affecting DFS were seen in Table 2.

Table 2: Prognostic factors affecting DFS (multivariate analysis)

Prognostic Factors	Loss Chi-square	Sig.
Neutrophil/lymphocyte ratio	16,275	0,000
Gender	4,662	0,031

Discussion:

The relationship between carcinogenesis and inflammation is well known with many types of cancer and inflammation represents a key stage in cancer progress (7). The complex interaction between local characteristics of a tumor and the host's inflammatory response could predict earlier tumor relapse and mortality (1). Taking this idea into account, some studies focused on NLR and PLR which are considered among the markers of systemic inflammatory response.

It is suggested that the physiological response of circulating leukocytes to stress triggers an increase in the number of neutrophils and a decrease in lymphocytes through the generation of granulocyte colony stimulating factor, tumor necrosis factor alpha as well as myeloid growth factors including interleukin-1 and interleukin-6 in the cancerous tissue (8), such an increased neutrophil concentration suppresses the lymphocyte activity and inhibits antitumor response, thereby resulting in tumor growth and metastasis (9,10). Although it has been suggested that an imbalanced NLR or PLR could be associated with tumor growth and metastasis and it might play a prognostic role, their prognostic and predictive roles are demonstrated by a limited number of studies and this role remains a matter of debate. Compared to the control group, the patients with CRC presented significantly higher MPV, NLR and PLR levels in the preoperative period. Moreover, such levels were reported to have decreased significantly in the postoperative period, which was considered to be associated with the disappearance of inflammation after surgery (11). Other studies on CRC reported that low NLR was related to better disease-free survival (DFS) outcome compared to the patients with higher ratios, whereas high NLR was associated with the independent prognostic factor and poor prognosis (12,13,14). Contrary to a large number studies that concluded increased NLR and PLR as a negative prognostic factor, we found that high preoperative NLR and PLR levels correlated with better disease-free survival on a statistically significant level. The relationship between increased lymphocyte ratio on the tissue level and good prognosis has

been theoretically demonstrated; however, it is likely that neutrophil and lymphocyte levels measured by instant complete blood count might not be reflecting the actual values on the tissue level. In addition, increased cytotoxic T lymphocytes in the tissue might be due to an indirect decrease in the peripheral blood level. As a result of this might lead to increased NLR and PLR. These findings could have been interpreted more accurately if it was possible to analyze the actual lymphocyte ratio on the tissue level or in the tumor bed.

Figure 1: ROC Curves of NLR, PLR and MPV for preoperative patients MPV, mean platelet volume; NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; PLR, platelet/lymphocyte ratio; ROC (receiver-operating characteristic.)

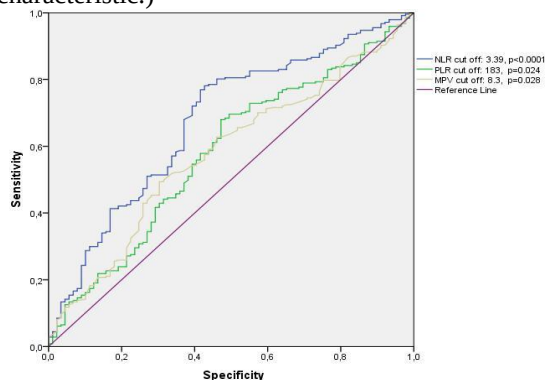
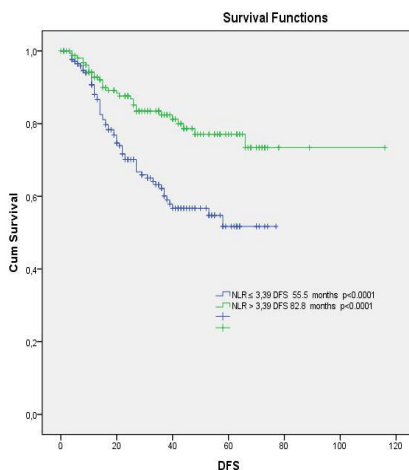


Figure 2: Kaplan-Meier Survival Curve for Disease-Free Survival according to the Neutrophil/Lymphocyte Ratio



Thrombocytosis occurs after megakaryocytes stimulated by pro-inflammatory cytokines such as IL-1 and IL-6 and is considered an indicator of inflammation severity (15). Activated platelets release angiogenic growth factors and contribute to tumor angiogenesis and

progression (16). Based on this idea, platelets are thought to play a significant role in cancer growth and metastasis (17), as a result of which MPV is considered a parameter that indicates inflammation (18) and is used for early detection of platelet activation (19). Recent studies revealed that MPV levels were relatively higher in tumor patients than in normal controls and associated with poor prognosis in some gastrointestinal neoplasms (2,6,20). However, other studies have reported no difference between patients and controls in terms of MPV levels (21). In the present study, we found that patients with higher MPV levels displayed better DFS outcome in comparison to those with lower levels. Given the severity of preoperative inflammation, the immune systems of these patients could get be activated to a higher degree to produce a better outcome. However, high MPV is reported to indicate poor survival in malignant diseases which remains controversial (19, 22).

Although our study was conducted retrospectively, it has significance in two aspects. On the one hand, we showed that NLR, PLR and MPV, which can be obtained in a cost-effective and convenient way, might have a prognostic affect and thus reflect inflammation. Contrary to the relevant literature, high preoperative NLR, PLR and MPV levels could indicate a better disease-free survival. On the other hand, we presented a hypothesis that includes a possible discordance between actual levels measured by complete blood count and tissue levels.

This study investigated the hypothesis that MPV, NLR and PLR levels of recently diagnosed colorectal cancer patients might be the reflections of increased cytokine levels and the related inflammation and to present a prognostic marker to reveal such an inflammation in both a convenient and cost-effective way. As a conclusion, we demonstrated that preoperative high NLR, PLR and MPV levels can actually be relied on as a prognostic factor in patients with CRC. Without doubt, given the relevant research in this field, prospectively designed studies examining lymphocyte levels on the tissue level will shed more light on this matter.

Conflict of Interest: None

References

1. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al: Neutrophil – lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 2005; 91: 181-4
2. Kurt M, Onal IK, Sayılır AY et al: The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology*, 2012; 59: 1580-1582.
3. Cho H, Hur HW, Kim SH et al: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*, 2009; 58: 15-23
4. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O et al: High preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2010; 13:170-176
5. Yao Y, Yuan D, Liu H et al: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2013; 62:471-479
6. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O et al: Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014; 25(8):592-4.
7. Balkwill F, Mantovani A.: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357: 539-45
8. Feng JF, Huang Y, Chen QX: Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014;12: 58
9. Coussens LM, Werb Z.: Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420: 860-7
10. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD.: Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol*. 1985; 134: 230-4
11. Kılınçalp S, Çoban Ş, Akinci H, et al: Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev*. 2015 Jul;24(4):328-33
12. Gennaro Galizia, Eva Lieto, Anna Zamboli, et al: Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis *Surgery*. 2015 Jul;158(1):112-20
13. Malietzis G, Giacometti M, Askari A et al. Preoperative Neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2014; 260:287-92
14. Ozdemir Y, Akin ML, Sucullu I, Balta AZ, Yucel E.: Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014;15: 2647-50
15. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26(2): 135-40
16. Zhang W, Dang S, Hong T et al.: A humanized single-chain antibody against beta 3 integrin inhibits pulmonary metastasis by preferentially fragmenting activated platelets in the tumor microenvironment. *Blood*. 2012; 120: 2889-98
17. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK.: Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 425-30
18. Altınbaş S, Togrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N.: Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012; 26:403-6
19. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014; 83: 97-101
20. Karaman K, Bostanci EB, Aksoy E, et al.: The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas. *Eur J Intern Med*. 2011; 22:95–8
21. Bayhan Z, Zeren S, Kocak FE et al: Diagnostic Value of the neutrophil to lymphocyte ratio and the platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric carcinoma. *Acta Medica Mediterranea*, 2016, 32: 111
22. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M et al.: Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(3):214–9

To What Extent Peritonitis Carcinomatosa Can Foreseeable in Digestive System Tumors?

Sindirim Sistemi Tümörlerinde Peritonitis Karsinomatoza Ne Kadar Öngörülebilir?

Bülent Aksel¹, Niyazi Karaman¹, Ergün Yüksel¹, Yavuz Selim Kahraman¹, Lütfi Doğan¹, Mehmet Ali Gülçelik¹

¹ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 22.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.64326

ÖZET

Amaç: Birçok sindirim sistemi ve jinekolojik kansere bağlı olarak peritoneal yayılım gelişebilir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sindirim sistemi kaynaklı tümörlere bağlı gelişen peritonitis karsinomatoza'yı (PC) ameliyat öncesi tanımak güçtür.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada ameliyat öncesi tanımlanamayan PC saptanan hastaların evreleme tetkikleri geriye dönük olarak gözden geçirilmiştir. Ocak 2012- Kasım 2015 tarihleri arasında 82 hasta değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kırkbeş (%54.8) hasta mide, 24 hasta (%29.2) kolorektal, 13 hasta (%15.8) pankreas ve safra yolu kaynaklı tümörler nedeniyle opere edilmişti. Hastaların tümüne evreleme amaçlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmiş, 26 hastaya ayrıca karın ultrasonografisi (USG), 4 hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmıştır. Sekiz hastaya ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) uygulanmıştır. Kırk (%48,7) hastaya cerrahi bypass ve diğer palyatif işlemler uygulanırken, 42 hastaya ek cerrahi işlem uygulanmamıştır. Tamamına laparotomi uygulanmış hastalardan oluşan bizim serimizde tüm hastalara ameliyat öncesi BT çekilmiş, on hastada bulgular şüpheli ancak laparotomiden vazgeçirecek kadar spesifik olmadığı yönünde yorumlanmıştır. En fazla şüpheli bulguya mide kaynaklı PC'lı hastalarda rastlanmıştır (8/45). Bizim çalışmamızda 8 hastaya uygulanan PET/BT'nin 4'ü şüpheli olarak yorumlanmış ancak PC varlığını dışlayacak kadar güçlü bulgulara rastlanmamıştır.

Sonuç: Ameliyat öncesi konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemleri ile PC'yı saptayabilmek halen güçtür. Farklı görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması başarı oranını arttırabilir. Özellikle lokal ileri ve sınırdan cerrahi olarak çıkarılabilir hastalarda birlikte tümör belirteç yüksekliği de saptanması halinde PC ihtimalinin yüksek olduğu bilinmelidir. Bu hastalarda palyatif girişimler planlanmıyorsa evreleme laparoskopisi uygun bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Peritonitis karsinomatoza; Bilgisayarlı tomografi; Manyetik rezonans görüntüleme; Ultrasonografi

ABSTRACT

Introduction: Peritoneal dissemination may develop in many digestive system and gynecological cancers. Despite advances in imaging technologies, it is difficult to diagnose PC induced by digestive system tumors before surgery.

Methods: In this study, staging tests used in patients with PC that unidentified preoperatively were reviewed retrospectively. Eighty-two patients were evaluated in between January 2012 and November 2015.

Results Forty-five (54.8%) patients had been operated with stomach cancer, 24 patients (29.2%) with colorectal, and 13 patients (15.8%), pancreas and biliary tract cancers. Computerized Tomography (CT) was taken to all patients for staging, 26 patients were also evaluated with abdominal ultrasonography (USG) and 4 patients with magnetic resonance imaging (MRI). Positron Emission Tomography (PET-CT) was applied to eight patients. While 40 (48.7%) patients underwent surgical bypass and other palliative procedures, no additional surgical procedures were performed in 42 patients. In our series of patients who all have undergone laparotomy, all patients were evaluated with preoperative CT and suspicious findings identified in 10 patients were interpreted as not being specific to quit laparotomy. The most suspicious findings were reported in PC patients with gastric cancer (8/45). In our study, the PET/CT findings of 4 out of 8 patients evaluated were interpreted as suspicious, but they were not strong enough to exclude PC.

Conclusion: It is still difficult to diagnose PC before surgery with conventional radiological imaging techniques. Combined use of different imaging modalities together can increase the success rate. It should be known that the probability of PC is especially high in patients with tumor marker elevation and locally advanced and borderline resectable disease findings. If palliative interventions are not planned in these patients, staging laparoscopy emerges as a suitable alternative.

Key Words: Peritonitis carcinomatosa, Computed tomography, Magnetic resonance imaging, Ultrasonography

Giriş

Birçok sindirim sistemi ve jinekolojik kansere bağlı olarak peritoneal yayılım gelişebilir. Sindirim sistemi kaynaklı olarak gelişen peritonitis karsinomatoza (PC) ve karaciğer ya da periton dışı metastazlar varlığında sağkalım belirgin olarak kısalmır. Son otuz yılda tümörlerin periton içinde yayılım biyolojilerinin anlaşılması ile PC artık lokal-bölgesel bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Başka sistemik yayılımın olmadığı durumlarda, sitoreduktif cerrahi, intraperitoneal hipertermik kemoterapi (HIPEC) ve sistemik kemoterapi kombinasyonları ile lokal-bölgesel kontrol ve hatta sağkalım artışı sağlanabileceği öngörülmektedir.

Kolorektal kanser nükslerinin %10-35'i ve mide kanseri nükslerinin de %50'ye varan bir kısmı sadece peritoneal kavite ile sınırlıdır. Diğer yandan, kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde ve mide kanserlerinin neredeyse %40'ında eksplorasyonda PC saptanır. Bu olgularda, cerrahi endikasyonu standart değildir ve yapılan ameliyatlar basit eksplorasyondan biyopsiye ve palyatif rezeksiyona kadar değişmektedir.

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sindirim sistemi kaynaklı tümörlere bağlı gelişen PC'yi ameliyat öncesi tanımak güçtür. Bu çalışmada ameliyat öncesi tanımlanamayan PC saptanan hastaların evreleme tetkikleri geriye dönük olarak gözden geçirilmiştir.

Yöntem

Hastanemiz Etik Kurul bilgilendirmesi yapılarak Ocak 2012- Kasım 2015 tarihleri arasında 82 hastanın dosyası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tümü primer sindirim sistemi kanseri nedeniyle ameliyat öncesi tetkik edilmiş ve radyolojik ve klinik olarak operable veya sınırda operable olarak değerlendirilmiştir. Ancak hastalarda laparotomi sırasında PC saptanmıştır.

Bulgular

Hastaların 42 si (%52) erkek, 40 ı (%48) kadın, ortalama yaşı 59.5 ± 12.1 olarak saptandı. Kırkbeş (%54.8) hasta mide, 24 hasta (%29.2) kolorektal, 13 hasta (%15.8) pankreas ve safra

yolu kaynaklı tümörler nedeniyle opere edilmişti. Hastaların tümüne evreleme amaçlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmiş, 26 hastaya ayrıca karın ultrasonografisi (USG), 4 hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmıştır. Sekiz hastaya ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) uygulanmıştır. Sekseniki hastanın 10'unda BT de ve 4'ünde PET-BT de PC için şüpheli bulgular raporlanmasına rağmen, bulgular PC için yeterince spesifik olarak yorumlanmadığı için laparotomi kararı verilmiştir. Ayrıca 10 hastada ameliyat öncesi izole karaciğer metastazı bulgusu saptanmıştır. Ameliyat öncesi 19 hastada (%23) tek başına CA19-9 yüksekliği, 16 (%19.5) hastada tek başına CEA yüksekliği ve 9 hastada (%11) ise CEA ve CA19-9'un birlikte yüksekliği saptanmıştır. Dört hastada ise üç tümör belirtecinin birlikte yükseldiği saptanmıştır (Ca 19-9, Ca-125 ve CEA). Kolorektal kanser tanılı 24 hastanın 14'ünde (%63), mide kanseri tanılı 45 hastanın 26'sında (%60.4) ve pankreas ve safra yolu kanseri tanılı 13 hastanın 8'inde (%61.5) tümör belirteci yüksekliği saptanmıştır. Kırk (%48,7) hastaya cerrahi bypass ve diğer palyatif işlemler uygulanırken, 42 hastaya ek cerrahi işlem uygulanmamıştır. Hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteç yükseklikleri Tablo-1 ve 2 de gösterilmiştir.

Tartışma

Gastrointestinal sistem (GIS) kanserlerinde lokal evreleme ve lenf nodu durumunun ameliyat öncesi dönemde radyolojik olarak saptanması için ortaya konmuş net veriler mevcutken peritoneal metastazların değerlendirilmesi için kullanılacak yöntemler konusunda iyi tanımlanmış rehberler yoktur. Ameliyat öncesi dönemde PC durumunun saptanmasının iki önemli klinik faydası vardır; gereksiz laparotomileri engellemek ve histolojik konfirmasyon verisi yokken neoadjuvan tedavinin etkinliğini değerlendirmek. Ayrıca uygun hastalar ameliyat öncesi dönemde değerlendirilerek peritonektomi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC) için aday olabilirler. Mide ve pankreas kanserlerinde periton metastazlarının değerlendirilmesi özellikle önem taşır; çünkü, bu hastaların önemli bir kısmında laparotomi gerekli olmayacaktır.

Tablo-1: Hastalara uygulanan ve PC açısından şüpheli bulunan görüntüleme yöntemleri

	Batin BT		Batin USG		MRI		PET CT	
	Şüpheli bulgu var/şüphe taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüphe taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüphe taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüphe taşımayan	
Mide kaynaklı (n:45)	8	45	0	10	-	-	3	5
Kolorektal kaynaklı (n:24)	1	24	0	3	0	2	-	-
Safra yolları ve pankreas kaynaklı (n:13)	1	13	0	13	0	2	1	3
Toplam inceleme sayısı (hasta)	82		26		4		8	

Tablo-2: Tümör belirteç yükseklikleri

	Ca 19.9	CEA	Ca 19.9 + CEA	Ca 19.9 + CEA + Ca 125
Mide kaynaklı (n:45)	10	11	5	
Kolorektal kaynaklı (n:24)	7	5	1	1
Safra yolları ve pankreas kaynaklı (n:13)	2	0	3	3

Gastrointestinal sistem kanserlerinin evrelemesinde en sık kullanılan radyolojik tanı yöntemi BT'dir. BT'de peritoneal kalınlaşmalar ve nodüller, omentumda nodüler ve kek tarzı değişiklikler, 1 cm üzerinde lenf nodları, karaciğerde ya da dalakta kenar düzensizlikleri PC düşündürür (1). PC'yi tanımlamada BT'nin sensitivitesi; histolojik tipe, tümör yerleşimine ve boyutuna göre değişebilmektedir (2). PC değerlendirmede BT'nin özellikle pelvik bölgede ve küçük lezyonlarda sensitivitesi düşüktür. BT ameliyat öncesi evrelemede etkindir ancak, tümör yayılımını tam olarak değerlendirmede etkinliği düşüktür (3,4). Wang ve ark. GIS kanserlerine bağlı PC'nin radyolojik olarak saptanması konusunda yayınlanmış 33 çalışmanın meta analizini sunmuşlardır. Buna göre karaciğer metastazlarının saptanması için BT yüksek sensitiviteye sahip bir tetkik olsa da PC'nin saptanması için aynı başarıyı gösterememektedir. PC'nin saptanması için BT'nin sensitivitesi %33 olarak bulunmuştur. Spesifitesi ise %90'ın üzerindedir. Ultrasonografinin sensitivitesi ise % 9 olarak bulunmuştur (5). Mide kanserine bağlı PC'nin

saptanması konusunda ise Endosonografi (EUS), BT'den daha sensitif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Tamamına laparotomi uygulanmış hastalardan oluşan bizim serimizde tüm hastalara ameliyat öncesi BT çekilmiş, on hastada bulgular şüpheli ancak laparotomiden vazgeçirecek kadar spesifik olmadığı yönünde yorumlanmıştır. En fazla şüpheli bulguya mide kaynaklı PC'li hastalarda rastlanmıştır (8/45).

Difüzyon ağırlıklı MRI'nın peritoneal tümör yayılımını ameliyat öncesi doğru olarak değerlendirmede faydalı bir yöntem olduğu ortaya atılmıştır (7). Ayrıca MRI'nın peritonektomi ve HIPEC için uygun hasta seçiminde başarı ile kullanılabileceği belirtilmektedir (8). MRI'nın BT'ye üstünlüğü daha iyi yumuşak doku kontrast çözünürlüğü sağlaması, kontrast madde nefropatisi ve iyonize radyasyon riskini ortadan kaldırmasıdır. Ancak PC'nin saptanmasında BT'ye belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir (9).

FDG PET ya da PET/CT de kanserli hastalarda PC saptanmasında yüksek özgünlük ile kullanılabilmektedir. Ancak PC varlığının dışlanmasındaki gücü düşüktür (10).

PET/BT'nin BT'ye göre üstünlüğü fonksiyonel bilgi vermesidir ve PC'nin saptanması konusunda sensitivitesinin %50'ye kadar çıktığını bildiren çalışmalar mevcuttur (11). MRI ve PET/BT'nin birlikte kullanılması ile tanısal doğruluğun ve özellikle de negatif prediktif değerin yükseldiği bildirilmektedir (12). Ancak 1 cm altındaki peritoneal lezyonların saptanmasında her iki tetkik de yetersizdir (13,14). Bizim çalışmamızda 8 hastaya uygulanan PET/BT'nin 4 ü şüpheli olarak yorumlanmış ancak PC varlığını dışlayacak kadar güçlü bulgulara rastlanmamıştır.

Sindirim sistemi kanserlerinin ameliyat öncesi dönemde evrelendirme tetkikleri yapılırken, öncelikle tümör, çevre lenf bezleri ve uzak organ metastazlarının değerlendirilmesi hedeflenmekte ve bazen peritoneal tutulumlar gözden kaçırılmaktadır. Bu hastaların tetkiklerinin geriye dönük yeniden değerlendirmesi ile gözden kaçmış olan bu lezyonlar konusunda deneyim geliştirilebilir. Bu seride, tüm radyolojik incelemeler günlük iş akışı içinde değerlendirilmiş ve raporlanmış, ikinci görüş ya da geriye dönerek yeniden değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca bu tetkiklerin iki radyoloji uzmanı tarafından eş zamanlı ya da ardışık olarak değerlendirilmesi, PC tanısının ameliyat öncesi dönemde konabilmesi açısından ek katkı sağlayabilir.

Cerrahi tedavi uygulanmış GIS kanserlerinde postoperatif dönemde tümör belirteçlerinin yükselmesi nüks ve uzak metastaz gelişimi için uyarıcıdır ve rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (15). Tümör belirteçlerinin ameliyat öncesi dönemdeki değerlerinin hastalığın evresi ve yaygınlığı ile korelasyonu ise tartışmalı bir konudur. Evre 4 kolorektal kanserlerde ameliyat öncesi dönemde CEA, CA125 ve CA 19-9'dan en az birinin %80'in üzerinde yüksek olarak saptandığı bildirilmektedir (16). Evre 4 GIS kanserlerinde bu üç tümör belirtecinin herhangi birindeki yüksekliğin düşük prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya atan çalışmalar mevcuttur (17). Ancak tümör belirteç seviyelerinin uzak metastaz ya da PC durumunun tespitinde kullanılması için tanımlanmış eşik değerlerden söz edilemez. Mide kanserine bağlı peritoneal yayılım için en uyarıcı tümör belirteci CA125'dir. Bu konuda CA 125'in duyarlılığı %40, özgünlüğü %90 olarak bulunmuştur (18). Radyolojik olarak cerrahi olarak çıkarılabilir

bulunan pankreas ve safra yolu tümörlerinde ise CA19-9 ve CA 125 seviyelerinin yüksekliği irrezekebilirlik ile ilişkili bulunmuştur (19). Çalışmamızda hangi organdan kaynaklanırsa kaynaklansın PC'lı hastalarda %60'ın üzerinde tümör belirteci yüksekliği tespit edilmiştir.

Klinik ve radyolojik açıdan lokal ileri ve sınırdan cerrahi olarak çıkarılabilir olarak değerlendirilen hastalar da tümör belirteci yüksekliği de saptanması durumunda ameliyata laparoskopik olarak başlanması önerilmektedir. Bu gibi hastalarda evreleme laparoskopisinin %25'den fazla hastada gereksiz laparotomiye engellediği saptanmıştır (20,21). Günümüzde laparoskopinin hastalığın yaygınlığını saptamadaki başarısı %95'lere ulaşmaktadır ve neredeyse laparotomi ile eşittir.

Sonuç

Ameliyat öncesi konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemleri ile PC'yi saptayabilmek halen güçtür. Farklı görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması başarı oranını artırabilir. Özellikle lokal ileri ve sınırdan cerrahi olarak çıkarılabilir hastalarda birlikte tümör belirteç yüksekliği de saptanması halinde PC ihtimalinin yüksek olduğu bilinmelidir. Bu hastalar da palyatif girişimler planlanmıyorsa evreleme laparoskopisi uygun bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Charoensak A, Nantavithya P, Apisarnthanarak P. Abdominal CT findings to distinguish between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. J Med Assoc Thai. 2012;95(11):1449-56
2. Chang-Yun L, Yonemura Y, Ishibashi H, Sako S, Tsukiyama G, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in peritoneal carcinomatosis. Gan To Kagaku Ryoho. 2011;38(12):2060-4
3. Duhr CD, Kenn W, Kickuth R, Kerscher AG, Germer CT, et al. Optimizing of preoperative computed tomography for diagnosis in patients with peritoneal carcinomatosis. World J Surg Oncol. 2011;9:171
4. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. J Surg Oncol. 2010;102(6):565-70
5. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: asystematic review. BMC Gastroenterol. 2011;11:19-22

6. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4011-9
7. Klumpp B, Aschoff P, Schwenzer N, Koenigsrainer I, Beckert S, et al. Correlation of preoperative magnetic resonance imaging of peritoneal carcinomatosis and clinical outcome after peritonectomy and HIPEC after 3 years of follow-up: preliminary results. *Cancer Imaging.* 2013;13(4):540-7
8. Klumpp BD, Aschoff P, Schwenzer N, Fenchel M, Koenigsrainer I, et al. Peritoneal carcinomatosis: comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with surgical and histopathologic findings. *Abdom Imaging.* 2012;37(5):834-42
9. Martin DR, Danrad R, Herrmann K, Semelka RC, Hussain SM. Magnetic resonance imaging of the gastrointestinal tract. *Top Magn Reson Imaging.* 2005;16:77-98
10. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Huang WS, Cheng KY, Kao CH. PET or PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2013;38(8):623-9
11. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: Role of 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2003;44:1407-1412
12. Klumpp BD, Schwenzer N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):64-71
13. Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, Aflalo-Hazan V, Pop G, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *Eur Radiol.* 2012;22(7):1479-87
14. Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Clinical use of PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(117):1408-11
15. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3087-93
16. Abe S, Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Watanabe T. Prognostic impact of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in stage IV colorectal cancer patients after R0 resection. *J Surg Res.* 2016;205(2):384-92
17. Ozawa T, Ishihara S, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Kitayama J, Watanabe T. Prognostic Significance of Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;7:1533-38
18. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, Nagano Y, Kunisaki C, Yamagishi S, Osada S, Ichikawa Y, Shimada H. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3433-9
19. Hu HJ, Mao H, Tan YQ, Shrestha A, Ma WJ, Yang Q, Wang JK, Cheng NS, Li FY. Clinical value of preoperative serum CA 19-9 and CA 125 levels in predicting the resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Springerplus.* 2016;30:515-555
20. Alexakis N, Gomas IP, Sbarounis S, Toutouzias K, Katsaragakis S, Zografos G, Konstandoulakis MM. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:265-9
21. Ramos RF, Scalón FM, Scalón MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1315-2

Evre I Over Granüloza Hücre Kanserli Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

The Clinicopathological Characteristics of Stage I Granulosa Cell Ovarian Cancer

Yakup Bozkaya¹, Mutlu Doğan¹, Nebi Serkan Demirci¹, Gokmen Umut Erdem¹, Nuriye Yıldırım Özdemir¹, Nurullah Zengin¹

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 28.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.51423

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizdeki evre 1 over granüloza hücreli tümör (GHT) hastaların klinik verileri eşliğinde tedavi ve takip uygulamaları ile bunların sonuçları tartışılmıştır.

Yöntem: Temmuz 2006 - Aralık 2015 yılları arasında kliniğimizde evre 1 GHT tanısı alan 15 hasta klinikopatolojik özellikleri, uygulanan tedaviler ve uzun süreli takip sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Medyan yaşı 52 (24-71) idi. FIGO Evreleme Sistemine göre 9 hasta evre IA iken 6 hasta evre IC idi. Hastaların yarısı (53.3%) uterin kanama ile başvurdu. En sık (73.3%) yerleşim yeri ise sol over idi. Cerrahi tedavi olarak 10 hastaya total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu+omentektomi, 2 hastaya sadece total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi ve 3 hastaya ise fertilite koruyucu cerrahi uygulanmıştı. 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) saptandı. Endometrium histopatolojik değerlendirilmesinde, 6 hasta ile en fazla basit atipisiz hiperplazi saptandı. Toplam yedi hastaya adjuvan tedavi olarak 3 kür [Bleomisin, Etoposid, Sisplatin (BEP)] kemoterapi rejimi verildi. Medyan takip süresi 77.9 ay (4.1-108.5 ay) ve genel sağkalım 77.9 ay (95% CI, 39.6-116.3) idi. Takiplerde hiçbir hastada nüks gelişmedi.

Sonuç: Over GHT nadir görülmektedir. Erken evre hastalarda adjuvan tedavi uygulanacak hastaları belirlemek üzere yüksek riskli grubunu saptamak için randomize çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Over granüloza hücreli tümör, histerektomi, salpingooferektomi, adjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Introduction: We aimed to evaluate the clinicopathological characteristics of patients with stage 1 granulosa cell ovarian carcinoma (GCOC).

Methods: Between July 2006 – December 2015, the clinical and pathological parameters, treatment features and long term follow up outcomes of 15 patients with stage 1 GCOC were evaluated retrospectively.

Results: Median age was 52 (24-71). According to FIGO staging system, 9 patients had stage 1A disease and 6 patients had stage IC GCOC. Half of (53.3%) of the patients presented with uterine bleeding (53.3%) and left over (73.3%) was the most common localization. Ten patients had abdominal hysterectomy-bilateral salpingoophorectomy-pelvic paraaortic lymph node dissection-omentectomy and whereas 3 patients had total abdominal hysterectomy-bilateral salpingoophorectomy and 2 patients had fertility sparing surgery as a surgical procedure. 3 patients had perineural invasion, 2 patients had lymphovascular invasion. Histopathological evaluation of endometrium revealed simple hyperplasia without atypia in 6 patients. As adjuvant setting, 7 patients received 3 cycles of chemotherapy [bleomycin +etoposid+ cisplatin (BEP)]. Median follow up was 77.9 months (4.1 max=18.5 month) and median overall survival was 77.9 ay (95% CI, 39.6-116.3). None of the patients relapsed during follow-up.

Conclusion: Over granulosa cell carcinoma is rare. Randomized prospective clinical trials are needed to find out the high risk group for adjuvant chemotherapy.

Keywords: Ovarian granulosa cell tumors, hysterectomy, salpingo-oophorectomy, adjuvant chemotherapy

Giriş

Tüm over malignitelerinin yaklaşık 5-8%'ini oluşturan seks-kord stromal tümörler, overin seks-kord, stromal ve mezenkimal hücrelerinden köken alırlar (1,2). Daha erken evrede tanı aldıkları için epitelyal over tümörlerine nazaran daha iyi prognoza sahiptirler. Granüloza, teka, fibroblast hücreleri ve bunların kombinasyonundan oluşan granüloza hücreli tümörler (GHT) seks-kord stromal tümörlerin çoğunluğunu oluşturmaktadır (3). Granüloza hücreli tümörler tüm over kanserlerinin yaklaşık 2-3%'ünü oluşturmaktadır (4). Genellikle geç nüks eğilimine sahip iyi prognozlu tümörlerdir. Erken evre hastalıkta primer tedavi cerrahi olup yüksek riskli veya ileri evre hastalıkta platin bazlı kemoterapi kombinasyonları önerilmektedir (4,5).

Tanı anındaki evre, postoperatif rezidüel hastalık durumu ve tümör boyutu önemli prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (4,6). Hastalığın görülme sıklığının düşük olması nedeniyle literatürde prognostik faktörlere ait çok fazla veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmada erken evre granüloza hücre kanserli hastaların klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Temmuz 2006 - Aralık 2015 tarihleri arası Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 298 over kanser tanısı almış hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi. Over kanserli hastaların çoğunu (57.3%) seröz papiller karsinomali hastalar oluşturmaktaydı. Histopatolojik olarak over GHT tanısı almış evre I hastalığı 15 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 1988 sistemine göre evrelendirilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, performans durumu gibi klinik parametreler, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNİ), lenf nodu metastazı gibi patolojik parametreler, preoperatif alfa-fetoprotein (AFP), karbonhidrat antijeni 125 (CA 125), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve beta-human koryonik gonadotropin (B-HCG) tümör belirteçleri ile uygulanan tedaviler

açısından değerlendirilmiştir. Hastaların performans durumunu değerlendirmede Eastern Cooperative Oncology Group Scale (ECOG) performans skalası kullanılmıştır.

Hastaların yaşam durumları hem hasta dosyalarından hem de Türkiye Cumhuriyeti Merkezî Nüfus İdare Sistemi kayıtlarından kontrol edilerek tespit dildi. Hastaların tanı anından ölüm veya son kontrol tarihine geçen süre genel sağkalım (OS) olarak tanımlanmıştır

Bulgular

Toplam 298 over kanserli hastaların 15'inde (5%) evre I GHT tanısı mevcuttu. Hastaların klinikopatolojik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların medyan yaşı 52 (24-71) idi. FIGO evreleme sistemine göre 9 hasta evre IA hastalık varken 6 hastada evre IC GHT bulunmaktaydı. En sık başvuru şikâyeti anormal uterin kanama (53.3%) iken ikinci sıklıkta yer alan şikâyet karın ağrısıydı (26.7%). Hastaların 46.7% (n=7) sinde en az bir komorbidite öyküsü vardı ve komorbid hastalık olarak en sık diyabetes mellitus ve esansiyel hipertansiyon saptandı. Tanı döneminde hastaların çoğunda (93.3%) ECOG performans skoru 0-1 idi. Primer tümörün en sık (73.3%) yerleşim yeri sol over idi. Hiçbir hastamızda bilateral over tutulumu yoktu. Bütün hastalarda tedavi öncesi AFP ve b-HCG düzeyleri normal sınırlardayken 40%'ında (n=6) CA 125 ve 13.3%'ünde ise CEA düzeyi yüksek bulundu. CA 125 ve CEA için medyan değerler sırasıyla 18 (0.8-118.2) ve 1.6 (0.5-11) idi.

Cerrahi prosedür olarak 10 hastaya total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi-bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu-omentektomi, 2 hastaya sadece total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi, 3 hastaya ise fertilite koruyucu cerrahi uygulanmıştı.

Histopatolojik değerlendirmede, 6 hastada kapsül rüptürü mevcuttu. Üç hastada PNI, 2 hastada ise LVI saptandı. Mitoz sayısı hastaların çoğunda (73.3%) 10 büyük büyütme alanında (BBA) 0-2 olarak raporlandı. Endometrium histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda ise en sık basit atipisiz hiperplazi (n=6) saptanırken hiçbir hastada eş zamanlı endometrium kanseri saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Klinik Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Yaş Medyan (yıl) Min - Max	52 24-71
FIGO evrelemesi IA IB IC	9 (60) - 6 (40)
Semptom Anormal uterin kanama Karın ağrısı Ele gelen kitle Asemptomatik	8 (53.3) 4 (26.7) 1 (6.7) 1 (13.3)
Komorbidite 0 1 ≥2	8 (53.3) 6 (40) 1 (6.7)
Lokalizasyon Sol Sağ	11 (73.3) 4 (26.7)
Tümör çapı (cm) ≥10 <10	6 (40) 9 (60)
Endometrial patoloji Basit atipisiz hiperplazi Basit atipili hiperplazi Leomyom Metaplazi Normal	6 (40) 2 (13.3) 3 (20) 1 (6.7) 3 (20)
Mitoz (10 BBA) 0-2 3-6 7-8	11 (73.3) 3 (20) 1 (6.7)
Perinöral İnvazyon	3 (20)
Lenfovasküler İnvazyon	2 (13.3)
Cerrahi tedavi TAH+BSO+PPLND+OM. TAH+BSO Fertilite koruyucu cerrahi	10 (66.7) 2 (13.3) 3 (20)

TAH+BSO+PPLND+OM:total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu+omentektomi

Yedi hastaya adjuvan tedavi olarak 3 kür bleomisin-etoposid-sisplatin (BEP) kemoterapi rejimi verildi. Adjuvan kemoterapi uygulanan 6 hastada evre IC GHT tanısı mevcutken 1 hastada ise evre 1A GHT olmasına rağmen hastanın genç olması (<40 yaş), tümör boyutunun büyük (16 cm) olması ve mitoz sayısının göreceli olarak fazla (7-8/10 BBA) olması nedeniyle adjuvan kemoterapi uygulanmıştır.

Medyan takip süresi 77.9 ay (4.1-108.5 ay) ve medyan OS 77.9 ay (95% CI, 39.6-

116.3) idi. Takiplerde hiçbir hastada nüks meydana gelişmedi ve çalışmanın analizi yapıldığı sırada hastaların hepsi hayatta idi.

Tartışma

Over granüloza hücreli tümörleri, overyal epitel tümör gruplarına göre daha nadir görülmekle birlikte bu tümörlerin prognozu iyidir. Prepubertal ve perimenepozal dönemde olmak üzere iki yaş grubunda pik gösterebilmesine rağmen sıklıkla 5. dekatta

görülmektedir (7,8). Çalışmamızda medyan yaş 52 olup önceki çalışmalara paralellik göstermiştir. Hastalarımızın hiçbirisi prepubertal dönemde değildi, ancak bu erişkin Tıbbi Onkoloji kliniği olmamızla da ilişkili olabilir.

Granüloza hücreli tümörlü hastaların en sık başvuru şikâyeti anormal uterin kanama olarak raporlanmıştır (4,9). Vakaların 10%'u ise akut batın gibi önemli bir semptom ile karşımıza çıkabilmektedir (2). Çalışmamızda en sık başvuru semptomları benzer şekilde anormal uterin kanama (53.3%) ve karın ağrısıydı (26.7%). Karın ağrısı daha çok müphem bir karın ağrısı şeklinde olup hastalarımızın hiçbirinde akut batın tablosu görülmedi. Hastalarımızın hiçbirinde akut batın kliniğinin olmayışı bu çalışmada sadece evre I hastaların değerlendirilmesiyle ve yine hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir. GHT'li tümörler estradiol benzeri hormonlar salgılaması nedeniyle uterusu basit hiperplaziden karsinomaya kadar değişebilen geniş bir histopatolojik yelpazeye sahip olabilir. Yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında endometrial hiperplazi ve çok azında (5-13%) endometrium kanseri saptanmıştır (10,11). Çalışmamızda endometrial hiperplazi oranı 53.3% olarak saptanmış olup önceki çalışma sonuçlarıyla benzerdir. Ancak, olgularımızın hiçbirinde eş zamanlı endometrium kanseri saptanmamıştır.

Granuloza hücreli tümörlerin tedavisinde cerrahinin rolü çok iyi bilinmesine rağmen diğer tedavi modalitelerinin rolü çok net değildir (12). Adjuvan ve rekkürens hastalık durumunda kullanılan tedavi rejimleri ile ilgili veriler genellikle retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalar ise genellikle sınırlı hasta popülasyonu ve kısa takip sürelerine sahiptir (13). Evre II-IV hastalıklarda cerrahi sonrası adjuvan tedavi önerilmesine karşılık erken evrelerde bu konuda belirsizlikler mevcuttur. Yüksek risk grubundaki evre I hastalıklarda adjuvan tedavi önerilmesine karşılık bu yüksek risk grubunu oluşturan risk faktörleri net değildir. Yapılan çeşitli çalışmalarda tümör boyutunun 13 cm'den büyük olması, yüksek mitoz oranı, yaş ve tümör rüptürü relaps için prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (14). Fujimoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mitoz oranı dışında P53 durumu, evre, lenfovasküler invazyon ve histolojik paternini

değerlendirilmiş ve mitoz oranı ile lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik değerler olduğu saptanmış (14). Erken evre yüksek riskli hastalarda standart olarak platin içeren adjuvan kemoterapi rejimleri (BEP gibi) önerilmektedir (15). Çalışmamızda, daha önce belirttiğimiz üzere evre IC tanılı (kapsül rüptürü olan) 6 hasta ve yüksek risk grubunda olduğu düşünülen evre IA tanısı olan 1 hastaya adjuvan 3 kür BEP kemoterapi rejimi verildi ve medyan 76 aylık takip süresince hiçbir hastada nüks izlenmedi. Over germ hücreli tümörlerinde sıklıkla tercih edilen BEP kemoterapi rejiminin ciddi pulmoner toksisite riskinin olması ve GHT'li hastalarda, özellikle erken hastalığı olanlarda uzun süreli takip sonrası olası sekonder malignite riski nedeniyle uygun risk faktörlerin belirlenerek riskli hasta grubuna daha az toksik tedavi rejimlerinin ve hormonal tedavilerin etkinliğinin ve toksisitesinin araştırılacağı büyük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce yapılan çalışmalarda üzerinde fikir birliğine varılan en önemli prognostik faktör 'evre' dir (4). Evre I GHT tüm hastaların yaklaşık 60-90%'ını oluşturmakta olup bu grupta 5 yıllık genel sağkalım oranları 90-95% civarında bulunmuştur (16,17). Daha ileri evrelerde, evre II ve III/IV için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 55-75% ve 22-50% olarak raporlanmıştır (18,19). Evre I GHT'li hastalar aynı zamanda geç rekkürens eğilimi oldukları için uzun süreli takip gerektiren tümörlerdir. Yapılan bir çalışmada 37 yıl sonra nüks eden bir olgu sunulmuştur (20). Yaklaşık 6 yıllık takip sonrası olgularımızın hiçbirinde nüks görülmedi ve bizim çalışmamızda 6 yıllık sağkalım oranı 100% olarak hesaplandı. Ancak, hasta sayımızın az olması ve nispeten daha kısa medyan takip süremizin olması bu sonuçları değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken en önemli faktörlerdir.

Over Granuloza Hücreli Tümörleri tedaviden 10 yıl sonrasında bile nüks gelişme eğilimine sahiptir (10,20). Bu nedenle hikâye, fizik muayene ve tümör belirteçleri ile uzun süreli takip gerekebilir. İnhibin over follikül granuloza hücreleri tarafından üretilen bir polipeptid hormondur. Fakat postmenepozal kadınlarda seviyesi düşüktür. Lappohn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

inhibin seviyesinde yükselme ile nüks arasında korelasyon olduğu saptandı (21). Yapılan diğer çalışmalarda GHT'li hastalarda takip için kullanışlı bir belirteç olduğu doğrulandı. Ancak bu çalışmalar genellikle az hasta sayılı ve retrospektif çalışmalardır. Bu nedenle geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç:

GHT oldukça nadir görülür. Erişkin yaş grubunda daha çok 50'li yaşlarda görülür. Erken evre hastalarda sıklıkla uterin kanama ile başvurur. Evre I olmasına rağmen seçilmiş hasta grubunda, yani evre Ic ya da yüksek risk grubunda değerlendirilen evre Ia ve Ib hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Ancak bu konuda çok hasta sayısı içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol.* 1994;55:62-72
2. Cronjé HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:323-7
3. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25:2944-51
4. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol.* 1994;52:50-5
5. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-44
6. Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125:402-11
7. Fujimoto T, Sukuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:1069-74

8. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary: clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 1979;7:136-52
9. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol.* 2009;3:158-63.
10. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980;55:231-8
11. Busquets M, Gonzalez-Bosquet E, Muchart J, Rovira C, Laïlla JM. Granulosa cell tumor and endometrial cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31:575-8
12. Chua TC, Iyer NG, Soo KC. Prolonged survival following maximal cytoreductive effort for peritoneal metastases from recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *J Gynecol Oncol.* 2011;22:214-7
13. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of ovary. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:560-4
14. Fox H. Pathologic prognostic factors in early stage adult-type granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:1-4
15. Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev.* 2008 ;34:1-12
16. Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors: the clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1980;59:361-5
17. Miller K, McCluggage WG. Prognostic factors in ovarian adult granulosa cell tumour. *J Clin Pathol.* 2008;61:881-4
18. Fontanelli R, Stefanon B, Raspagliesi F, Kenda R, Tomasic G, Spatti G, et al. Adult granulosa cell tumor of the ovary: a clinico pathologic study of 35 cases. *Tumori.* 1998;84:60-4
19. Li W, Wu X, Fang C, Yao J, Guo Y, Zhang S. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med. J* 2009;30:247-52.
20. Hines FJ, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1996;60:484-8
21. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, De Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med.* 1989 321:790-3
22. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1997;64:64-9

The effect of surgery and radiotherapy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer

Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahi ve radyoterapinin onkolojik sonuçlara etkisi

Taha Numan Yıkılmaz, Erdem Öztürk, İsmail Selvi, Halil Başar
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara, Üroloji Departmanı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.07.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 06.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.52714

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Yüksek riskli prostat kanseri hastalarında en iyi tedavi yaklaşımının ne olduğu, halen tartışmaya açık bir konudur. Önerilen tedavi yaklaşımları; cerrahi (radikal retropubik prostatektomi) veya radyoterapi (RT) + androjen deprivasyon tedavisi (ADT) dir. Çalışmamızda yüksek riskli prostat kanserinde cerrahi ve radyoterapinin onkolojik sonuçlarını karşılaştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2008-Haziran 2015 arasında kliniğimizde yüksek riskli prostat kanseri tanısıyla tedavi edilen 50 hasta retrospektif olarak incelendi. Açık radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan 20 hasta cerrahi grubuna, RT+ADT tedavisi verilen 30 hasta radyoterapi grubuna dahil edildi. Gruplar tedavi sonrası takipte, biyokimyasal nüks (BKN), biyokimyasal nüksüz sağ kalım (BFSK), kanser spesifik sağ kalım (KSK) ve genel sağ kalım (GSK) açısından incelendi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 65.9 (51- 83 aralığında), ortalama başlangıç PSA seviyeleri 24.2 (1- 94.9 aralığında) ve ortalama takip süresi 50.24 ay (6- 104 aralığında) olarak hesaplandı. Takip süresi cerrahi grupta 55.7 ay, RT grubunda 46.6 ay idi. Hasta yaşı, başlangıç PSA değeri ve klinik evre RT grubunda daha yüksek saptandı ancak anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadı. Cerrahi grupta biyopsi ve prostatektomi patolojilerine göre; 4 (% 20) hastada upgrading, 10 (% 50) hastada downstaging gözlemlendi. Gleason patern 5 gözlenen 4 (% 20) hastanın hepsinde BKN saptandı. Radyoterapi grubunda ise hiçbir hastanın biyopsisinde patern 5 saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Literatürdeki pek çok çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yüksek riskli prostat kanserinde RT+ADT uygulanan hastaların RRP uygulananlara göre, daha iyi onkolojik sonuçlar içerdiğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: prostat kanseri, yüksek risk, radyoterapi, radikal prostatektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: The best treatment approach is still a matter of debate in high-risk prostate cancer patients. Recommended treatment approaches are surgery (radical retropubic prostatectomy) or radiotherapy (RT) + androgen deprivation therapy (ADT). In our study, we compared the oncological outcomes of surgery and radiotherapy in high-risk prostate cancer.

METHODS: Fifty patients who were treated with high-risk prostate cancer in our clinic were retrospectively studied between January 2008 and June 2015. Twenty patients with open radical retropubic prostatectomy (RRP) were included in the surgical group and 30 patients with RT + ADT therapy were included in the radiotherapy group. Groups were evaluated in terms of biochemical recurrence (BCN), biochemical recurrence-free survival (BFSR), cancer-specific survival (CFS), and overall survival (GFS).

RESULTS: Mean age of the patients was calculated 65.9 (range 51-83), mean baseline PSA levels were 24.2 (range 1-94.9), and mean follow-up was 50.24 months (range 6-84). The follow-up period was 55.7 months in the surgical group and 46.6 months in the RT group. Patient age, initial PSA level and clinical stage were found higher in RT group but no significant statistical difference was found. According to biopsy and prostatectomy pathologies in the surgical group; 4 (20%) patients were upgrading and 10 (50%) patients were downstaging. Four patients (20%) which observed Gleason pattern 5 was detected biochemical recurrence. No pattern 5 was detected in the biopsy of any patient in the radiotherapy group.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Similar to many studies in the literature, we found that patients treated with RT + ADT in high risk prostate cancer had better oncologic outcomes than those with RRP.

Keywords: prostate cancer, high risk, radiotherapy, radical prostatectomy

Giriş:

Prostat kanseri erkeklerde tüm kanser türleri içerisinde, cilt kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen malign neoplazidir. 2013 yılında Amerikalı erkeklerde 238.590 kişide görüldüğü tahmin edilmektedir(1). Erkeklerdeki tüm kanserlerin %28'ini oluşturmaktadır. Prostat spesifik antijen (PSA) testinin yaygın kullanımı ile prostat kanseri yakalanma oranları %90'lara ulaşmaktayken olguların %40'ı yüksek riskli prostat kanseri tanısı almaktadır (2). Prostat kanseri düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç risk grubuna sınıflandırılır. Tanı anındaki PSA değeri > 20 ng/ml veya biyopsi Gleason skoru ≥ 8 veya klinik T evresi>3a ise yüksek riskli prostat kanseri olarak sınıflandırılmaktadır(3).

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde kesin bir ortak görüş olmamasına rağmen cerrahinin diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü gösterilmiştir¹. Günümüzde radikal retropubik prostatektomi(RRP) erken evre, düşük riskli olgularda ilk tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat yüksek riskli olgularda suboptimal PSA kontrolü ve sağ kalım oranları elde edilebilmektedir. Bu grup hastalarda, çoğu merkezde iki tedavi yaklaşımından biri seçilmektedir: cerrahi (RRP) veya radyoterapi (RT) + androjen deprivasyon tedavisi (ADT) (4,5).

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda ekstrasplazmik yayılım (EKY), seminal vezikül invazyonu (SVI), cerrahi sınır pozitifliği (CS+) ve lenf nodu tutulumu (N+) gibi patolojik sonuçlara rastlanabilmektedir(6,7). Bu da cerrahi sonrası RT gibi ek tedavilere ihtiyaç duyulmasına yol açmaktadır. Radyoterapi verilen yüksek riskli olgularda ise RT ve ADT kombine tedavisi verilmekte ve bu tedavi 2-3 yıl kadar sürebilmektedir (3,8,9). Özellikle Gleason skorunun fazla olduğu yüksek riskli olgularda hastalık progresyonu ve kanser spesifik mortalite oranları artmaktadır (10,11). Güncel olarak 2014' te *International Society of Urological Pathology* (ISUP) yeni bir Gleason derecelendirme sistemini kabul etmiştir. Buna

göre yüksek riskli hastalar kendi arasında Gleason skor 8 ve Gleason skor 9-10 olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Gleason skor 9-10 daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (12,13). Bu da bize göstermektedir ki yüksek riskli prostat kanserinde en iyi tedavi yaklaşımının ne olduğu, halen tartışmaya açık bir konudur.

Literatürde pek çok çalışmada bu iki tedavi seçeneğinin onkolojik sonuçları karşılaştırılmıştır. Fakat prospektif, randomize kontrollü büyük hasta serilerini içeren çalışmalar halen yoktur. Bu nedenle tedavi modalitelerinin belirlenmesinde retropektif çalışmalar esas alınmaktadır. Biz de çalışmamızda Türk popülasyonunda yüksek riskli prostat kanserinin tedavisinde açık radikal retropubik prostatektomi ile RT+ADT tedavi yaklaşımlarının onkolojik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Kliniğimizde Ocak 2008-Haziran 2015 arasında yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle tedavi edilen 50 hasta çalışmaya alındı. Olguların 20 tanesine açık RRP, 30 tanesine ise RT+ADT kombinasyon tedavisi verildi. Tanı anında metastatik hastalık tanısı olan, 1 yıldan az takibi olan, neoadjuvan RT veya ADT alan veya hasta verileri yetersiz olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Retrospektif olarak hastaların verileri incelendi. Radyoterapi verilen olguların tamamına eşzamanlı ADT başlandı. Radyoterapi öncesi 2 ay, RT ile eşzamanlı 2 ay ve RT sonrası 3 yıla varan ADT (goserelin asetat) verildi. Radyoterapi verilen olgularda ise iki yöntem kullanıldı. Birinci yöntemde 3 boyutlu konformal RT (3D konformal RT) tekniğinde pelvik lenf nodlarına 1.8 Gy günlük fraksiyon dozunda 45-50 Gy RT, prostat ve seminal veziküllere 67 Gy (65.0-68.0 Gy) dozunda, toplam verilen doz <72 Gy olacak şekilde uygulandı. İkinci yöntem olan Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) tekniğinde ise prostat ve pelvik lenfatik bölgeyi de içerecek

şekilde 35-37 fraksiyonda toplam doz 72-81(≥ 72) Gy olacak şekilde uygulandı. Bu yöntem ile özellikle prostatın konkv şekilli hedef hacimlerinde, doz yoğunlukları ayarlanarak daha fazla etkinlik sağlanırken, çevre organlarda daha az yan etki oluşmaktadır. Her iki yöntemde de bölünmüş fraksiyonlar halinde 15 günlük tedavi uygulandı. Tedaviyi takip eden dönemde PSA seviyesinin nadir değer 2 ng/mL üstüne çıkması nüks olarak değerlendirildi.

Cerrahi grubundaki olguların tümüne açık radikal retropubik prostatektomi ve bilateral genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Cerrahiler prostat biyopsilerinden en az 6 hafta sonra uygulandı. Cerrahi öncesi RT veya ADT alan olgular çalışma dışı bırakıldı. Postoperatif dönemde PSA değeri 0,2 ng/mL üstüne çıkan olgularda biyokimyasal nüks (BKN) varlığı kabul edildi. Tüm patoloji spesmenleri üropatolog tarafından değerlendirildi.

Primer tedavilerinin ardından olgular ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir PSA ile takip edildi. Olguların hastalıksız sağkalım ve biyokimyasal nüksleri (BKN) değerlendirilerek gruplar karşılaştırıldı.

Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup cerrahi öncesi aydınlatılmış onay formu alınmış ancak etik komite onayı alınmamıştır. İstatistiksel analizler SPSS 21,0 versiyonu (SPSS inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak gruplar arası Pearson ki-kare testi ile yapıldı. *p* değeri 0,05 'in altındaki değer anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Kliniğimizde Ocak 2008 ile Haziran 2015 arasında prostat kanseri nedeniyle cerrahi veya RT+ADT tedavisi verilen olguların verileri retrospektif olarak taranarak yüksek riskli prostat kanseri tanısı konulan 50 olgu çalışmaya alındı. Olguların demografik özellikleri, klinik ve patolojik bulguları gruplandırılarak karşılaştırıldı. Olgular cerrahi ve RT grubu şeklinde 2 gruba ayrıldı. Tüm olguların ortalama yaşı 65.9 (51-83 aralığında), ortalama başlangıç PSA seviyeleri 24.2 (1- 94.9 aralığında) ve ortalama takip süresi 50.24 ay (6-104 aralığında) şeklinde bulundu. Takip süresi cerrahi grupta 55.7 ay, RT grubunda 46.6 ay idi. Hasta yaşı, başlangıç PSA değeri ve klinik evre

RT grubunda daha yüksek saptandı ancak anlamlı bir istatistiki fark bulunmadı.

Cerrahi grubun biyopsi ve prostatektomi patolojileri karşılaştırıldığında, 4 (% 20) hastada upgrading, 10 (% 50) hastada ise downstaging gözlemlendi. 4 (% 20) hastada hem biyopsi hem de prostatektomi patolojilerinde Gleason patern 5 gözlemlendi ve bu hastaların hepsinde BKN saptandı. Bir hastada ise biyopsi sonucu Gleason 3+5 iken prostatektomi sonucu Gleason 3+4 olarak saptandı. Downstaging olarak değerlendirilen bu hastada BKN gözlenmedi. Radyoterapi grubunda ise hiçbir hastanın biyopsisinde patern 5 saptanmadı. (Tablo 1)

Cerrahi grupta 12 kor biyopside ortalama pozitif kor sayısı 5.89 iken, BKN gözlenmeyenlerde 3.75, BKN gözlenenlerde 7.44 olarak saptandı. Radyoterapi grubunda ise, 12 kor biyopside ortalama pozitif kor sayısı 5.91 iken BKN gözlenmeyenlerde 4.23, BKN gözlenenlerde 6.01 bulundu. (Tablo 1)

Radyoterapi grubunda 30 hastanın 9 (% 30)' una < 72 Gy dozda 3D konformal RT, 21 (% 70) hastaya ise ≥ 72 Gy dozda IMRT uygulandı. Bu grupta BKN gözlenen 3 (% 10) hastanın ikisine 3D konformal RT, birine ise IMRT uygulandı.

Hormon tedavisi RT grubundaki tüm hastalara uygulanırken, cerrahi grupta patolojik N+ saptanan 2 (% 10) hastaya adjuvan olarak uygulandı. Cerrahi sonrasında cerrahi sınır invazyonu olan (CSI+), ekstrakapsüler yayılımı olan (EKY) ve seminal vezikül invazyonu (SVI) saptanan toplamda 6 (% 30) hastaya cerrahiye takiben ilk 6 ay içerisinde adjuvan RT planlandı. Ortalama 24.6 aylık takipte, bu hastaların ikisinde adjuvan RT sonrasında BKN gözlenmezken, diğer 4 hastada ise postoperatif morbidite düzeliş RT başlanana kadar geçen 3 ay içerisinde BKN saptandı. Cerrahi sonrası CS+, EKY ve SVI içermeyen 14 (% 50) hastanın ortalama 27.4 aylık takibinde 7 (% 35) hastada BKN gözlemlendi ve salvaj RT uygulandı. Hastalıksız sağkalım analizinde cerrahi grupta 18.1 ay (10 – 31 ay), RT grubunda ise 45.1 ay (6 – 104) sağkalım görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı görülen bu sonuç ile RT alan olguların BKN gelişme süresi daha geç olarak tespit edildi. Cerrahi grupta hastalıksız sağ kalım süresi 18.1 ay (10-31 aralığında) iken; radyoterapi grubunda 45.1 ay (6-104 aralığında) olarak hesaplandı. (Tablo 1)

Tablo 1: Olguların gruplar halinde karakteristik özellikleri

	Cerrahi	Radyoterapi
Hasta sayısı (n)	20	30
Yaş ortalaması (yıl)	61.55	68.8
Ortalama PSA değeri (ng/mL)	16.58	29.28
PSA<10 hasta sayısı (n)	9	6
PSA 10-20 (n)	5	3
PSA>20 (n)	6	21
Preop klinik evre $\geq$ T3 (n)	7	8
Biyopsi Gleason skoru (ortalama)	7.75	7.56
Biyopside ortalama pozitif kor sayısı (tüm hastalar)	5.89/12	5.91/12
Biyopside ortalama pozitif kor sayısı (BKN gözlenmeyenler)	3.75/12	4.23/12
Biyopside ortalama pozitif kor sayısı (BKN gözlenenler)	7.44/12	6.01/12
Biyopsi Gleason Skor 8 (n)	11	8
Biyopsi Gleason Skor 9-10 (n)	3	7
Biyopsi Gleasonpatern 5 (n)	5	-
Cerrahi Gleason skoru	7.55	-
Cerrahi Gleason Skor 8 (n)	6	-
Cerrahi Gleason Skor 9-10 (n)	3	-
Cerrahi Gleason patern 5 (n)	4	-
Cerrahi sınır pozitifliği (n)	5	-
Ekstrakapsüler invazyon (n)	4	-
Seminal vezikül invazyonu (n)	5	-
Lenf nodu tutulumu (n)	2	-
3D konformal RT (n)	-	9
IMRT (n)	-	21
Ortalama takip süresi (ay)	55.7	46.6
Biyokimyasal nüks oranı	% 55 (n:11)	% 10 (n:3)
Hastaliksız sağkalım (ay)	18.1 (10-31)	45.1 (6-104)

Tartışma:

Cerrahi, RT ve brakiterapi (BT) günümüzde özellikle düşük riskli prostat kanserinde kabul edilen tedavi seçenekleridir ve bu tedavilerde yaşam kalitesi ve toplam sağ kalım açısından birbirlerine yakın sonuçlar elde edilmektedir. Ancak yüksek riskli lokalize prostat kanserinde durum farklıdır ve standart tedavi yaklaşımı halen net değildir. Yüksek riskli prostat kanserinde daha kötü hastalık kontrolü ve sağ kalım sonuçları bildirilmektedir. Bu grupta RRP uygulanan hastalarda çoğu kez SVI, EKY, CS+ nedeniyle adjuvan RT verilmesi gerekmektedir. Çeşitli çalışmalar postop dönemde erken uygulanan adjuvan RT' nin daha iyi PSA kontrolü ve KSK sağladığını bildirmektedir(14,15). Hatta erken uygulanan salvaj RT'nin bile daha iyi onkolojik sonuçlar içerdiği vurgulanmaktadır(16). Cerrahi sonrası LN tutulumu saptanan hastalarda ise subklinikmetastatik hastalık progresyonunu önleyeceği için adjuvan ADT önerilmektedir. *Southwest Oncology Group* (SWOG) çalışmasında RRP sonrası ilk 4 ay içerisinde başlanan RT' nin, BKN olunca başlanan salvaj RT'ye göre daha iyi hastalık kontrolü sağladığı belirtilmektedir(14).

Watkins ve ark. yüksek riskli prostat kanseri tedavisinde 5 yıllık BKN oranını RT +ADT alanlarda % 25.2, RRP uygulananlarda % 79.4 olarak buldu. Aradaki bu ciddi farklılık, RRP uygulanan hastaların küçük bir yüzdesine adjuvan RT verilmesine bağlandı(17). Bu oranlar Baker ve ark.' nin çalışmasında ise sırasıyla % 7.2 ve % 42.3 bulundu(5). Ancak Watkins ve ark. BKN gelişmesi üzerine salvaj RT verilen hastaları biyokimyasal başarısızlık olarak belirtirken, Baker ve ark. bu hastaları başarısızlık olarak değerlendirmede, salvaj RT tamamlandıktan sonra PSA relapsı gözlediklerini biyokimyasal başarısızlık olarak sınıflandırdı. Baker ve ark. yüksek riskli hastalara RT+ADT verilmesinin

PSA nüksünü azaltmanın yanı sıra, bu hastaları RRP ve postop RT' nin getireceği yan etkilerden koruyacağını da savunmaktadır. Benzer çalışmalarda 5 yıllık BKN ve uzak metastaz görülme oranları RT+ADT grubunda cerrahi uygulananlara göre daha düşük saptandı(5). Bizim çalışmamızda ise cerrahi grupta 11 hastada (% 55), RT grubunda ise 3 hastada (% 10) BKN görüldü. Olguların

hastalıklı sağkalımları cerrahi grupta 18.1 ay (10 – 31 ay), RT grubunda ise 45.1 ay (6 – 104) olarak sonuçlanarak RT alan olguların BKN gelişme süresi daha geç olarak hesaplandı.

Verilecek RT dozunu belirlemek için pek çok çalışma yapılmıştır. Aizer ve ark. RRP ile IMRT (≥ 72 Gy)+ADT seçeneklerini karşılaştırdıkları 556 hastalık çalışmalarında, yüksek riskli grupta RRP' de % 38.4' e karşılık IMRT+ADT' de % 62.2 oranı ile daha yüksek biyokimyasal nüksüz sağ kalım (BFSK) gözlemlendi(18). Bu sonuçlar IMRT dozunun ≥ 72 Gy olması yanında, hastalara ek olarak ADT verilmesine de bağlandı. Kupelian ve ark. verilecek RT dozunun biyokimyasal nükste etkili olduğunu belirtti. Orta ve yüksek risk grubunda ≥ 72 Gy dozda uygulanan External beam radiationtherapy (EBRT)' nin RRP' ye göre daha yüksek BFSK avantajı yarattığını; oysaki < 72 Gy dozda EBRT' nin RRP' ye göre istatistiksel olarak daha düşük BFSK yarattığını gösterdi(19). Bizim çalışmamızda da literatürdeki yayınlara benzer şekilde, RT+ADT grubunda < 72 Gy dozda 3D konformal RT uygulanan 9 hastanın ikisinde (% 22) BKN gözlenirken, ≥ 72 Gy dozda IMRT uygulanan 21 hastanın sadece birinde (% 4) BKN gözlemlendi. Bu durum uygulanan RT dozunun etkinliğinin arttıkça, hastalık kontrolü ve BKN' ü önlemede başarılı olduğunu göstermektedir.

International Society of Urological Pathology' nin 2014'te yenilediği Gleason skor tanımlamasına göre Gleason skor 9-10, Gleason skor 8'den ayrıldı ve daha yüksek riskli sınıf olarak tanımlandı. Kishan ve ark.' nin bu yeni tanımlamaya göre sadece Gleason skor 9-10'u içeren 487 hastalık retrospektif çalışmasında, hastalar EBRT, doz artırılmış radyoterapi (EBRT+BT) ve RRP kollarına ayrıldı. Radyoterapi verilen her iki kolda da toplamda hastaların % 94' üne ek olarak ortalama 24 ay kolda ise ADT sadece lenf nodu tutulumu (N+) saptanan hastalara uygulandı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ADT kullanımı olduğu görülmektedir. Sağ kalım süreleri her üç kolda da aynı iken, EBRT+BT' nin daha iyi sistemik kontrol (metastazsız sağ kalım) sağlandığı gözlemlendi. Sonuç olarak Gleason 9-10' u içeren mikrometastaz açısından yüksek riskli grupta, optimal lokal kontrol için doz artırılmış RT' nin (EBRT+BT) kullanımını ve sistemik kontrol için ADT'nin kullanımını kapsayan EBRT+BT+ADT tedavisinin en iyi

hastalık kontrolünü sağlayacağı gösterildi (20). Bizim çalışmamızda ise ISUP' un bu yeni derecelendirme sistemi dikkate alındığında, biyopsi sonucuna göre Gleason skor 8 olan hastaların % 57.8' ine RRP, % 42.2' sine RT+ADT uygulanırken; bu oran Gleason skor 9-10 olanlarda sırasıyla % 30 ve % 70 bulundu. Bu da daha yüksek riskli hastalarda tedavi tercihi olarak RT'nin ön planda olduğunu göstermektedir. Ama bu grupta hasta yaşının RRP' ye göre daha yüksek olması da bir yandan komorbid faktörler varlığında cerrahinin getireceği morbiditelerden kaçınıldığı şeklinde bir yaklaşım olduğunu da göstermektedir.

European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), International Society of Geriatric Oncology (SIOG) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında yüksek riskli grupta RRP yapılsa bile adjuvan RT veya salvaj RT' yi içeren multimodal yaklaşım önerilmektedir(3,21). Nitekim büyük hasta sayılı son çalışmalarda RRP sonrası hastaların % 12.4' ünde adjuvan RT uygulandığı, kalan hastaların ise BKN gelişince % 80' inde salvaj RT verildiği bildirildi(3,21). Ancak bahsedilen çalışmada multimodal yaklaşıma uygun olarak gruplar arası eşit dağılım olmadığından RRP+ adjuvan/salvaj RT ' nin EBRT+ADT grubuna veya EBRT+BT+ADT grubuna üstünlüğünü değerlendirip sonuçları genelleştirmek uygun değildir. Gruplar arasında tedavinin uygulanabilirlik oranı sırasıyla % 84.1, % 48.3 ve % 60.9 bulundu. Bizim çalışmamızda ise, hasta sayıları açısından daha homojen bir dağılım gerçekleştiği görülmektedir. RRP sonrası % 30 hastaya adjuvan RT planlanırken, BKN gelişen tüm hastalara (grubun % 35' i) salvaj RT uygulandı. Kishan ve ark. RRP hastalarının % 55' nin bir şekilde adjuvan/salvaj RT aldığını saptarken, bizim hastalarda bu oran % 65 bulundu(20).

Kaynaklar

1. Ucer O, Muezzinoglu T. Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahinin yeri. Bull Urooncol 2014; 13: 21-24
2. Kuzgunbay B, Yaycioğlu Ö. The role of radical prostatectomy for the treatment of patients with high risk prostate cancer. Journal of Urological Surgery, 2015; (3):120-123

Çalışmamızda tüm hastaların ortalama takip süresi 50.24 ay olup bu oran tedaviler arası mortalite sonuçlarını kıyaslamak için yeterli değildir. Ayrıca RT grubunda tüm hastalara rutin olarak 24 ay ADT verilmesi metastatik hastalık gelişimini geciktirirken, RRP yapılanlarda lenf nodu tutulumu olmayan hastalara ADT verilmediğinden hormon tedavisinin RRP üzerine olabilecek olumlu etkileri öngörülememektedir. Ancak literatürdeki çoğu çalışmada da bu eksiklik mevcuttur. Benzer şekilde kombine RT+ADT tedavisinin sadece RT üzerine üstünlüğünün olup olmadığını gözlemlemek de bu çalışma yapısında mümkün değildir. Çalışmamızın diğer kısıtlı yanları; retrospektif oluşu, hasta sayısının az olması, ortalama takip sürelerinin azlığı ve takipteki hastaların hiçbirisinde ölüm olmaması nedeniyle sağkalım analizleri yapılamamasıdır.

Sonuçlar

Yayınlanmış pek çok çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yüksek riskli prostat kanserinde RT+ADT uygulanan hastaların RRP uygulananlara göre, BKN oranları ve hastalısız sağkalım açısından daha olumlu sonuçlar içerdiğini saptadık. Özellikle RT dozunun artırıldığı IMRT tedavisine ilaveten ADT en iyi hastalık kontrolünü sağlamaktadır. RRP ise tek başına tedavi başarısı sağlayamamakta hastaların % 65'i er ya da geç ilave RT tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Bu durum bize, yüksek riskli hastalarda hangi yöntemi seçersek seçelim multimodal yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok

- limited lymph nodes ampling for high-grade prostate adenocarcinoma. *J Korean Med Sci*, 2016; Article ID 2674954, 8 pages
6. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095–1101
 7. Oefelein MG, Grayhack JT, McVary KT. Survival after radical retropubic prostatectomy of men with clinically localized high grade carcinoma of the prostate. *Cancer* 1995;76:2535–2542
 8. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497–2504
 9. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066–1073
 10. P. C. Albertsen, J. A. Hanley, and J. Fine, “20-Year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer,” *The Journal of the American Medical Association*, 2005;293: 2095–2101
 11. P. Zhou, M.-H. Chen, D. McLeod, P. R. Carroll, J. W. Moul, and A. V. D’Amico, “Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiationtherapy,” *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23: 6992–6998
 12. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J SurgPathol* 2016;40:244–52
 13. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason Score. *EurUrol* 2016;69:428–35
 14. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956–962
 15. Bolla M, van Poppel H, Collette L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572–578
 16. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, et al. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *EurUrol* 2016;69:728–33
 17. Watkins JM, Watkins PL, Dufan TA, Koleilat N. High-grade prostate adenocarcinoma (Gleason Score ≥ 8): survival and disease control following radical prostatectomy versus radiotherapy plus long-course hormone therapy. *J Radiat Oncol* 2015;4:277-282
 18. Aizer AA, Yu JB, Colberg JW, McKeon AM, Decker RH, Peschel RE. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2009;93:185-91
 19. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the Efficacy of Local Therapies for Localized Prostate Cancer in the Prostate-Specific Antigen Era: A Large Single-Institution Experience With Radical Prostatectomy and External-Beam Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3376-85
 20. Ellis CL, Partin AW, Han M, Epstein JI. Adenocarcinoma of the prostate with Gleason score 9-10 on core biopsy: Correlation with findings at radical prostatectomy and prognosis. *J Urol* 2013;190:2068–73
 21. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines for Prostate Cancer 2016 [cited 2016 May 21]. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>

Early mammographic screening after breast conserving surgery and radiotherapy: Is it necessary?

Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası erken mammografik tarama: Gerekli mi?

Lutfi Doğan¹, Niyazi Karaman¹, Mehmet Ali Gülçelik², Hikmet Erhan Güven², Mehmet Akif Üstüner¹,
Giray Akgül³, Yavuz Selim Kahraman¹, Cihangir Özaslan¹

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

²Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.02.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 20.02.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.94940

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı; meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi tedavisi sonrasında yapılan ilk mammografik incelemenin daha ileri radyolojik incelemeler ve rekürren tümör tespiti üzerine etkilerini incelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanmış ve ameliyat sonrası 2 yıllık süre içinde en az 1 kez bilateral mammografik görüntüleme yapılmış 278 hasta incelemeye dahil edildi. Radyoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk 6 ayda mammografi yapılanlar Grup 1, 6 ay-2 yıl arasında mammografi yapılanlar Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Grup 1'i oluşturan 197 hastaya ilk mammografik tetkik radyoterapiden ortalama 15 hafta sonra (6-24 hafta) yapılmıştı. Mammografideki anormal/şüpheli bulgular nedeniyle bu gruptaki 38 hastaya (%19.2) ilave meme ultrasonu, 7 hastaya da (%3.5) meme manyetik rezonans görüntüleme yapılırken, 8 hastaya eksizyonel biyopsi uygulandı ve hiçbirinin patolojisi malign değildi. Grup 2'deki hastaların sadece 15'ine (%10.4) ilave ultrason ve sadece 2'sine manyetik rezonans görüntüleme istendi. Grup 2'de sadece 1 hastaya şüphe üzerine biyopsi yapıldı ve sonucu malign olarak rapor edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Meme koruyucu cerrahiyle tedavi edilen hastalarımızın sonuçları, radyoterapinin tamamlanmasını takip eden 6 ay içinde yapılan mammografilerin gereksiz ilave radyolojik tetkikler ve gereksiz biyopsilere neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, meme koruyucu cerrahi, mammografi, takip görüntüleme

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to reveal the impact of first mammographic screening timing after Breast Conserving Surgery (BCS) and Radiotherapy (RT) on further radiological evaluations, biopsies and recurrent tumor detection.

METHODS: Two hundred and seventy eight patients treated with BCS and RT with at least one bilateral mammography (MG) obtained within two years of postoperative period were evaluated. Patients screened with MG within 6 months of RT completion constituted Group-1 and the rest (6 months to 2 years) were grouped as Group-2.

RESULTS: One hundred and ninety-seven patients in Group-1 were screened with MG in a mean time of 15 weeks (6-24 weeks) after RT has completed. Additionally, 38 patients in this group were further evaluated with ultrasonography (19.2%) and 7 with breast Magnetic Resonance Imaging (MRI) (3.5%) due to abnormal/suspicious findings on MG imaging and 8 of them underwent excisional biopsy proving no malignant disease. Additional ultrasonography scans were needed in 15 patients (10.4%) and MRI (1.3%) for 2 patients in Group-2 and one biopsy was performed, confirming a recurrent tumor.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our study suggests early mammography within 6 months of RT completion may result in unnecessary additional radiological imaging and unnecessary biopsies after breast conserving therapy.

Keywords: Breast cancer, breast conserving surgery, mammography, follow-up screening

Introduction

Currently, breast conserving surgery (BCS) and radiotherapy (RT) plays an important role in breast cancer treatment. Patient satisfaction has also been increased with the frequent use of oncoplastic surgery (OPS). Annual local recurrence rate of OPS is around 1% and detrimental role of local recurrence on survival is a well-known entity (1,2). The aim of mammographic screening after BCS is the early diagnosis of local recurrence and new primary breast cancer and to guide the adjuvant treatment. The surveillance program to this end and the timing of the first mammography (MG) specifically is not clear (3).

Breast radiologists prefer to have a baseline MG in the early periods of RT. However the issue of fact might be different for surgeons. The advantages of BCS are both ensuring cosmetically acceptable breast volume and thus decreased patient anxiety. Unnecessary breast biopsies performed during follow-up might result with cosmetic deformities and patients' dissatisfaction.

The aim of this study is to reveal the impact of first mammographic screening timing after Breast Conserving Surgery (BCS) and Radiotherapy (RT) on further radiological evaluations, biopsies and recurrent tumor detection.

Materials and Methods

Two hundred and seventy eight patients treated with BCS and RT with at least one bilateral mammography (MG) obtained within two years of postoperative period were evaluated retrospectively from their medical charts. Patients diagnosed with insitu carcinoma, bilateral breast cancer and with no preoperative mammographic evaluation were excluded. The tumor characteristics and stages, the timing of first mammographic evaluation and MG findings, the pathological diagnosis of biopsies performed after BCS/RT and additional radiological evaluations were recorded. The patients screened with MG within 6 months of RT completion constituted Group-1 and the others with late MG were classified as Group-2. The reason for patients having baseline mammographies at different periods following

RT was that they were followed by either surgeons, medical oncologists or radiotherapists and there was no standard algorithm for radiological follow-up for these patients at the time.

RT was performed in a conventional fashion; brachytherapy was not used in any patient. None of the patients in the study groups were given neoadjuvant therapies.

Statistical analysis was done with SPSS v22 (SPSS INC., IBM). Mann – Whitney U test was used to compare non-normal continuous data while Chi-squared test was used to compare categorical variables. The Fisher's exact test was used to determine if there was a relationship between groups and tumor recurrence.

Results

The median time for initiation of RT after surgery was 3.9 ± 0.9 months. The distribution with respect to age, body mass index (BMI), tumor size, lymph node involvement, grade and receptor status were homogenous in two groups (Table 1). One hundred and fifty seven patients in Group-1 were screened with MG in 15 weeks (6-24 weeks) after RT. Additionally, 34 patients in this group were further evaluated with ultrasonography and 6 with breast MRI according to the abnormal findings on MG. Eighty eight patients among 157 patients in Group-1 had been operated with traditional BCS techniques and 66 patients with OPS techniques such as reduction mammoplasty and intraglandular flaps. Six patients with alerting findings like calcifications, nodules and undefined postoperative changes detected in MG and/or further radiologic evaluations underwent excisional biopsies after stereotactic guide wire localization. Biopsy materials of these 6 patients showed no signs of malignant disease. The pathology results of these patients were fibrocystic changes ($n=2$), ductal hyperplasia without atypia ($n=2$), fat necrosis ($n=1$) and calcified fibroadipose tissue ($n=1$). Four of the six patients that required biopsy had already been operated with OPS. Postoperative biopsy rates in our BCS and OPS patients were 6% and 2.2%, respectively. But, this difference was not statistically significant ($p=0.2$). There were no additional suspicious lesions, apart

from the malignant, in preoperative MG's of the 6 patients biopsied.

One hundred and twenty-one patients in Group-2 were screened with MG in 32 weeks (24-62 weeks) after RT. Additional 11 ultrasonographies and only 1 MRI were needed for further evaluation after MG's. OPS was performed in 40 patients among 121 patients in this group. Excisional biopsy was needed due to a calcified breast nodule for only one patient

treated with OPS in Group-2 and it was proven to be malignant.

The patients in Group-1 had been found to be evaluated with more additional radiological interventions than the patients in Group-2 ($p=0.01$). The general characteristics of the patients were outlined in Table-1. There were no differences with respect to tumor recurrence in between the groups ($p=0.1$). The rate of recurrence in a median 18 months (9-40 month) of follow-up was 0.35 %.

Table-1. Tumor and patient characteristics

	Group-1 (n:157)	Group-2 (n:121)	p value
Age	52±9.8	51±11.8	n.s
BMI	27.8±0.73	28.2±0.77	n.s
Tumor size (median)	2.4 cm	2.6 cm	n.s
Axilla (+)	50 (%32)	36 (%29.7)	n.s
Grade (%)			n.s
I	21	19	
II	40	37	
III	39	44	
Additional radiologic intervention	40 (25.4%)	12(9.9%)	0.01
OPS	66 (42%)	40(%33)	n.s
Benign biopsy	6 (%3.8)	0 (%0)	N/A

OPS; Oncoplastic surgery

BMI; Body mass index

n.s: Not significant

N/A: Not applicable

Discussion and Conclusion

Mammography still keeps its importance as a basic radiological intervention for screening and surveillance in patients with breast cancer. The incidence of breast cancer in screening programs among healthy women is 2.3-4.7 per 1000 mammographies (4). Nowadays breast cancer is diagnosed at earlier stages with the regular use of high quality MG giving surgeons

the opportunity to perform BCS in majority of the cases (5). Local recurrence after BCS is a factor for decreased overall survival and early treatment of local recurrence increases survival (6,7). Although it has been reported that local recurrence rate after BCS is roughly 1% per year, the distribution of this rate is not proportional among following years of treatment. The risk gradually increases in the first two years reaching the highest contingency

at the end of second year and then declines (8). Approximately 35% of local recurrences can be diagnosed solely with MG (9,10). While the incidence of local recurrence is 1.9 per 1000 mammographies performed in the first year after surgery, this rate increases to 4.9 in the second year (11). This rate in the second year is higher than the incidence of malignancy diagnosed with screening of healthy women. There is a general consensus about annual mammographic screening after second year of surgery. ASCO recommends MG no later than one year after surgery and at the earliest after 6 months of RT and then annual mammographic screening is recommended (12). NCCN is also in favor of annual screening (13). The main argument on this subject is about the intervals of MG in the first two years and the timing of first MG in the early period of surgery.

The common advantages of early baseline mammographies stated in studies promoting this idea are the diagnosis of recurrent tumor at its smallest diameter and early detection of new lesions that could arise in the follow-up period (10,14). Arasu et al. stated that the recurrent tumors diagnosed with mammographic surveillance with 6 months intervals are smaller in size and have low rate of axillary involvement (15). Hassel et al. also reported that false positive images in the lumpectomy field and benign biopsy rates could be decreased with frequent use of MG screening (14). It was also claimed that the patients feel more confident with frequent interventional follow-up (16).

The low rates of recurrence in the first year of surgery and the reports about the median 18-24 months for recurrence after adequate surgery and RT make the need for early MG disputable. Structural changes should be expected in breast tissue during healing period of surgery and RT. Dershaw et al. argued that structural distortion, thickening of the skin and increased density are all normal after RT and the majority of calcifications and spiculated mass lesions are related to fat tissue necrosis and scarring (17). It was also stated that, these changes could be persisted for about 2 years after completion of RT (18). Baseline MG could be helpful for differential diagnosis of new lesions that will develop during follow-up but Buckley et al. reported that as the effects of surgery and RT on breast tissue would not be

subsided, the early screening does not have any value for differentiation of new lesions (19).

In many studies, the recurrence rates detected with early mammographic screening was not higher than the malignancy rates detected with mammographic screening among healthy women. In a series of 789 patients by Lewis et al., it was stated that early MG performed within 8 months of RT did not alter the local recurrence and overall survival rates when compared with late MG (7). In a series of 399 patients by Mc Naul et al., early MG resulted in unnecessary biopsies and additional evaluations. In their series, the rate of recurrence detected with MG was 0.35% (20). In one of the largest series with 1435 patients by Hymas et al., MG obtained within 6 months of RT was stated to be futile (11) and Lin et al. also suggested that first MG should be planned after 12 months of RT (21). Also in our series, any value of early MG by means of early detection of recurrent or de novo tumors could not be revealed.

At that point, other issues that should be considered are the increased cost of additional radiological studies, unnecessary biopsies and their emotional and cosmetic effects on the patient. Additional studies like ultrasonography and MRI were needed to clarify the lesions detected with early MG and if the suspicion persists to exist, excisional biopsies were performed. The principle advantage of BCS and OPS over traditional mastectomy is the cosmetic outcome. In studies conducted by radiation oncologists and radiologists, the poor cosmetic results of benign biopsies were not taken into consideration. On the other hand, the patients experience some degree of pain during MG and early mammographies are more painful (22). Additionally, it is well known that frequent radiological evaluations after surgery increases the patients' anxiety (23,24). It was also stated that the microtrauma caused by early MG in the presence of seroma, might contribute to cellulitis (25).

In conclusion, structural distortions seen after surgery and RT lead to diagnostic challenges in radiological studies performed in early periods of these interventions. Besides, the value of early baseline MG in detecting possible new lesions is controversial. Therefore, early MG screening does not provide expected benefits and results in increased expenditure

and unnecessary biopsies. Elapsed time after RT, rather than after surgery should be taken into account for the timing of initial MG screening after BCS and the earliest MG should be obtained after 6 months of RT. Although the groups in our study were homogenous with respect to tumor features, the risk of local recurrence for each patient was not taken into consideration. According to the recurrence

score, the follow-up intervals of the patients might also be different. Therefore, further prospective and well-designed studies are needed to describe follow-up programs in accordance with recurrence risk scores.

Conflict of interest: None

References

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41. PMID: 12393820
2. Ashkanani F, Sarkar T, Needham GC, et al. What is achieved by mammographic surveillance after breast conservation treatment for breast cancer? *Am J Surg* 2001;182:207-10. PMID: 11587678
3. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-60. PMID: 12204020
4. Rosenberg RD, Yankaskas BC, Abraham LA, et al. Performance benchmarks for screening mammography. *Radiology* 2006;241:55-66. PMID: 16990671
5. National Cancer Institute. Cancer stat fact sheets, 1995-2001. Available at: seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Accessed August 2, 2016.
6. Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Conant EF, Troupin RH. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993;188:189-94. PMID: 8511295
7. Lewis JL, Tartter PI. The value of mammography within 1 year of conservative surgery for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3218-22. PMID: 22766990
8. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:255-61. PMID: 2841261
9. Orel SG, Troupin RH, Patterson EA, Fowble BL. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992;183:201-6. PMID: 1312733
10. Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, Jochelson MS, Harris JR. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:39-43. PMID: 3491522
11. Hymas RV, Gaffney DK, Parkinson BT, Belnap TW, Sause WT. Is short-interval mammography necessary after breast conservation surgery and radiation treatment in breast cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:519-24. PMID: 22245193
12. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:961-5. PMID: 23129741
13. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1060-96. PMID: 19930975
14. Hassell PR, Olivotto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology* 1990;176:731-5. PMID: 2167500
15. Arasu VA, Joe BN, Lvoff NM, et al. Benefit of semiannual ipsilateral mammographic surveillance following breast conservation therapy. *Radiology* 2012;264:371-7. PMID: 22692036
16. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer. *CMAJ* 2005;172:1319-20. PMID: 15883407
17. Dershaw DD. Mammography in patients with breast cancer treated by breast conservation (lumpectomy with or without

- radiation). *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:309-16. PMID: 7839960
18. Dershaw DD, Shank B, Reisinger S. Mammographic findings after breast cancer treatment with local excision and definitive irradiation. *Radiology* 1987;164:455-61. PMID: 3037592
 19. Buckley JH, Roebuck EJ. Mammographic changes following radiotherapy. *Br J Radiol* 1986;59:337-44. PMID: 3697610
 20. McNaul D, Darke M, Garg M, Dale P. An evaluation of post-lumpectomy recurrence rates: Is follow-up every 6 months for 2 years needed? *J Surg Oncol* 2013;107:597-601. PMID: 23280430
 21. Lin K, Eradat J, Mehta NH, et al. Is a short-interval postradiation mammogram necessary after conservative surgery and radiation in breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1041-7. PMID: 18407428
 22. Sharp PC, Michielutte R, Freimanis R, Cunningham L, Spangler J, Burnette V. Reported pain following mammography screening. *Arch Intern Med* 2003;163:833-6. PMID: 12695274
 23. Bugbee ME, Wellisch DK, Arnott IM, et al. Breast core-needle biopsy: clinical trial of relaxation technique versus medication versus no intervention for anxiety reduction. *Radiology*. 2005;234:73-8. PMID: 15564386
 24. Maxwell JR, Bugbee D, Wellisch DK, Shalom A, Sayre J, Bassett LW. Image-guided core needle biopsy of the breast: Study of psychological outcomes. *Breast J* 2000;6:53-61. PMID: 11348335
 25. Mertz KR, Baddour LM, Bell JL, Gwin JL. Breast cellulitis following breast conservation therapy: a novel complication of medical progress. *Clin Infect Dis* 1998;26:481-6. PMID: 9502474

Fractioned Stereotactic Radiosurgery in Patients with Paraganglioma

Paragangliomalı Hastalarda Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi

Ayşen Dizman, Ebru Atasever Akkaş, Gökçe Kaan Olcay, Emine Keven

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği,
Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 02.06.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 04.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.29292

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Paraganglioma, nadir görülen, ağrısız, yoğun vasküler yapıya sahip tümördür. Paraganglioma için tedavi seçenekleri, cerrahi, konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ya da bu modalitelerin kombinasyonudur. Bu çalışmanın amacı, fraksiyone stereotaktik radyoterapi ile tedavi edilen paragangliomalı hastaların tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde tedavi edilen, fraksiyone stereotaktik radyoterapi yöntemi ile tedavi edilen dokuz hasta değerlendirildi. İki hasta kadın, diğerleri erkekti. Uygulanan tedavi dozu median 5 fraksiyonda 25 Gy idi.

BULGULAR: Median takip 65 ay (46-71 ay) dı. Hastaların tümü tedavi sonrası 6 ayda bir manyetik rezonans görüntüleme(MRI) ile değerlendirildi. Lezyonlar 3 hastada stabil iken, 1 hastada tam cevap, diğer beş hastada parsiyel cevap elde edildi. Hastaların hiçbirinde akut toksisite görülmedi. İki hastada ise takiplerde geç toksisite görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bizim deneyimlerimize göre, paraganglioma tedavisinde, CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) ile fraksiyone stereotaktik radyoterapinin, başarılı bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: paraganglioma, stereotactic radyocerrahi, radyoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Paraganglioma are rare, indolent and highly vascular tumors. The treatment options for paraganglioma include surgery, conventional external beam radiotherapy (EBRT), stereotactic radio-surgery (SRS) or combination of these modalities. EBRT has been used to treat unresectable tumors and patients with residual or recurrent lesions after surgery. The aim of this study is evaluated the results of treatment in patients with paraganglioma who were treated with fractioned stereotactic radiotherapy.

METHODS: Nine patients with paraganglioma, who were treated with fractioned stereotactic radiotherapy, were retrospectively evaluated. Two patient was male, and others were female. The median dose to the tumor was 25 Gy in median 5 fractions.

RESULTS: Median follow-up was 65 months (range, 46-71 months). All patients were evaluated with magnetic resonance imaging, every 6 months. Lesions were stable in 3 patients, and it was observed complete response in 1 patient and partial response in 5 patients. We did not observe any treatment related acute toxicity in our patients. We observed late toxicity in 2 patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In conclusion, according to our experience, fractioned stereotactic radiotherapy with CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) seems to be successful treatment option in the management of paraganglioma.

Keywords: paraganglioma, stereotactic radiosurgery, radiotherapy

Giriş:

Paraganglioma, nadir görülen, ağrısız ve yoğun vasküler yapıya sahip tümördür. Kemodektoma ya da glomus tümörü olarak da bilinir. Kromafin hücrelerinin bulunmasına sekonder olarak katekolaminleri salgılayabilirler ve buna

bağlı olarak labil hipertansiyon ve taşikardi gibi semptomlara neden olabilirler (1). Baş boyun bölgesinde görülen tüm baş boyun tümörlerinin %0,06 sını oluşturur. Genellikle 3. ve 6. dekat arasında görülür. Olguların çoğu benign olmakla birlikte, literatürde %10 dan az oranda malign olarak da bildirilmiştir. Metastaz en

sıklıkla servikal lenf nodlarında nadiren de akciğer, karaciğer, kemik, cilt gibi uzak bölgelerde görülebilir (2).

Baş boyun bölgesinde yerleşen paragangliomaların klinik belirtileri, lokalizasyonuna bağlı olarak değişebilir. Karotid gövde tümörleri, karotid arterin bifurkasyonuna doğru büyüyen ve genellikle boyunda yavaş büyüyen pulsatil kitle olarak ortaya çıkar. Baş boyun paragangliomalarının büyük bir kısmını bu lokalizasyondaki tümörler oluşturur. Temporal kemik paragangliomu ya da glomus timpanikum tümörleri genellikle orta kulak boyunca uzanan timpanik (Jacobsen's) veya aurikuler (Arnold's) sinirlerden köken alır. Genellikle işitme kaybı, tinnitus, denge kaybına neden olabilir ve fizik muayenede kulak zarı arkasında kitle olarak görülebilir. Glomus jugulare (GJ) tümörleri ise kafa tabanında, jugular bulb den köken alır ve kemik destrüksiyonu ile birlikte olabilir. Bu tümöre sahip olan hastalarda genellikle 9. ve 12. kranial sinir defisiti görülebilir. GJ tümörleri ayrıca timpanik kanaldan orjin alabilir ya da bu bölgeye yayılabilirler (3).

Baş boyun paragangliomalarının güncel tedavi şekli, endovasküler embolizasyon aracılığı ile cerrahi, konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ya da bu modalitelerin kombinasyonudur (4). Cerrahide amaç, tümörün komplet çıkarılmasıdır. Buna rağmen nüks oranları %3-20 arasında değişmektedir (5-7).

Fraksiyone eksternal radyoterapi daha çok nüks ya da rezüdü tümör varlığında, bazen de opere edilemeyen hastalarda primer tedavi modalitesi olarak kullanılmaktadır (8). Tümör kontrol oranları %74-97 arasında değişmektedir (8-11). Definitif RT de kür tanımı, tümörün progrese olmasını engellemektir. Tümör çok yavaş regrese olabilir ancak tamamen kaybolmayabilir (3).

Son iki dekat boyunca bu tümörlerin tedavisinde stereotaktik radyocerrahi (SRS) ya da stereotaktik fraksiyone radyoterapi (SFRT) kullanılmaya başlamıştır (12). Radyocerrahi, yüksek derecede güvenli ve hassas bir tedavi yöntemidir. Hedef volüm çevresinde hızlı doz düşüşü özelliği nedeniyle tümöre yüksek doz verebilmeye izin verirken, çevre sağlam dokuda minimum hasar oluşturmaktadır. Bu da özellikle paraganglioma gibi benign tümörlerin tedavisinde önem taşımaktadır (13).

Gereç ve Yöntemler:

Haziran 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen 9 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara radyolojik olarak tanı konmuştu. Hastaların 2 si kadın, diğerleri erkekdi. Ortanca yaş 54 (30-62) idi. Bir hasta daha önce opere olmuştu. Üç hastaya ise daha önce konvansiyonel RT uygulanmıştı. Diğer beş hasta ise ilk kez tedavi edildi. Hastalara ait karakteristik özellikler Tablo 1 de gösterilmiştir (Tablo 1).

Hastaların tümüne CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) ile fraksiyone stereotaktik RT (FSRT) uygulandı. İlk olarak tüm hastalara immobilizasyon amaçlı termoplastik baş- boyun maskesi yapılarak ince kesit (1,25 mm) bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi yapıldı. Daha sonra, aynı pozisyonda (aynı maske kullanılarak) kontrastlı T1 ağırlıklı manyetik rözenans görüntüleme (MRI) leri alındı. Görüntüler CyberKnife® tedavi planlama istasyonuna aktararak füzyon yapıldı. Bu görüntüler üzerinde hedef volüm ve çevre kritik organlar konturlandı.

Tedavi planları, MultiPlan 2.1.0 tedavi planlama sisteminde ray-tracing doz hesaplama algoritması kullanılarak yapıldı (Resim 1,2). Tedavi, altı hastaya 3 fraksiyonda, üç hastaya ise 5 fraksiyonda ortalama 24 Gy (18-29 Gy) gün aşırı olacak şekilde uygulandı. Reçete edilen izodoz %83-92 arasında, kapsama %92-100, konformite indeks 1.47-2.3 arasında değişmekte idi (Tablo 2).

Bulgular:

Tedavi sonrası hastaların takibi 6 ayda bir MRI ile yapıldı. Ortanca takip süresi 65 ay (46-71 ay) idi. Bir hastada tam yanıt, 5 hastada parsiyel yanıt elde edilirken, 3 hastada hastalık stabil kaldı. Parsiyel yanıt elde edilen bir hastada 4. yıldan sonra tümörde büyüme saptandı ve başka bir merkezde opere edildi. Tedavi boyunca ve takip eden 3 ay lık dönemde hiçbir hastada akut komplikasyon gözlenmedi. Son kontrol muayenelerinde bir hasta dışında progresyon saptanmadı. Lokal kontrol oranı %89 olarak belirlendi. 2. seri RT uygulanan bir hastada tedaviyi takiben 3.yılda 9. ve 12. kranial sinir toksisitesine bağlı yutma güçlüğü ve beslenmesi bozukluğu görüldü. Bir hastamızda ise tedaviden sonraki 8. ayda kalıcı fasiyal paralizi

gelişti. Tedavi parametreleri Tablo 2' de yer almaktadır.

Tablo 1: Hastalara ait klinik ve demografik özellikler

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tümör Volümü(cm ³)	Tedavi Şekli
1	58	K	14.240	İlk tedavi
2	54	K	1.009	İlk tedavi
3	49	K	2.524	İlk tedavi
4	38	K	15.087	Post op
5	35	E	3.453	İlk tedavi
6	30	K	24.583	2.Seri
7	61	K	28.535	İlk tedavi
8	62	E	12.714	2. Seri
9	62	K	56.844	2. Seri

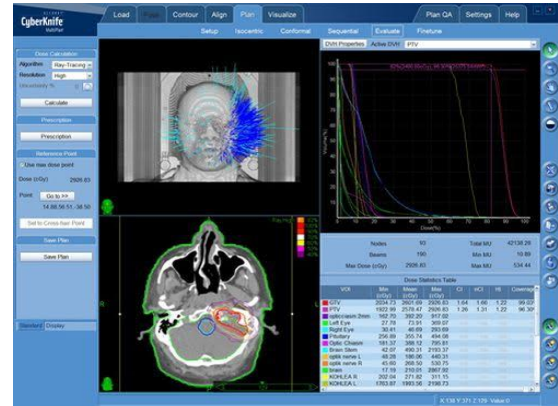
Tablo 2: Tedavi özellikleri

Hasta No	Tedavi Dozu(Gy)	Fraksiyon Sayısı	Reçete edilen izodoz(%)	CI
1	26 GY	3	91	1,6
2	25 GY	5	92	1,47
3	24 GY	3	87	1,6
4	18 GY	3	80	2,1
5	24 GY	3	85	1,65
6	29 GY	5	83	1,95
7	24 GY	3	93	2,3
8	24 GY	3	90	1,7
9	25 GY	5	85	2,1

CI: Conformity index



Resim 1: Tedavi planlama görüntüsü



Resim 2: Tedavi planlama, kritik organ dozları ve doz volüm histogramı

Tartışma:

Baş boyun paragangliomalarının güncel tedavi şekli, endovasküler embolizasyon aracılığı ile cerrahi, konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ya da bu modalitelerin kombinasyonudur (9). Cerrahi tekniklerde meydana gelen gelişmelere rağmen, mortalite

oranı halen yüksek seyretmektedir (14-17). Özellikle, postoperatif IX. ve XII. kraniyal sinir hasarı %31-81 oranında bildirilmektedir. Ayrıca %16-23 oranında fasiyal sinir paralizisi, %6 oranında VI. sinir hasarı, %4-26 oranında işitme kaybı bildirilmiştir (14-23). Bu tümörlerdeki yüksek vaskülarizasyon nedeniyle rezeksiyon sırasında tehlikeli boyutlarda

kanama olabilir (22). Cerrahi mortalite oranları %4-6,4 arasında bildirilmektedir (17,23-25). Bu nedenle cerrahi tedavi teknik olarak güçtür ve önemli riskler taşımaktadır.

Paraganglioma tedavisinde kullanılan bir diğer tedavi modalitesi radyoterapidir. Cerrahi sonrası ya da tek başına uygulanabilmektedir. Son dönemlerde Suarez ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede, juguler ve vagal paragangliomaların tedavisinde; RT ile, cerrahiye göre lokal kontrol oranlarının daha yüksek ($p=.002$) ve morbiditenin daha düşük olduğu ($p=.003$) belirtilmiştir (26).

Radyoterapi tekniklerindeki geniş spektrum, bu tedavi yöntemi için farklı alternatifleri sunabilmektedir. Son dönemlerde, konvansiyonel radyoterapi teknikleri dışında, stereotaktik radyoterapi teknikleri de kullanılmaya başlanmıştır. Paraganglioma gibi benign tümörlerin radyoterapisinde, hedef volüm, sadece tümör dokusudur ve geniş tedavi alanlarının tedavi edilmesine gerek yoktur. Stereotaktik radyocerrahi (SRS) ya da fraksiyone stereotaktik radyoterapi(FSRT) gibi teknikler ile, radyasyon, tanımlanmış hedef volüme güvenli bir biçimde uygulanırken, diğer taraftan hedef volüm dışında hızlı doz düşüşü nedeniyle komşu sağlam dokular daha iyi korunabilmektedir. Stereotaktik tedavi; Gamaknife, Cyberknife, ya da Linac bazlı cihazlar ile yapılabilmektedir.

Paragangliomalarda (glomus tümörü) GamaKnife ile stereotaktik radyoterapi sonuçları ilk olarak 1995’de yayınlanmıştır (27). Daha sonra da çeşitli çalışmalar ile cesaret verici sonuçlar literatürde yer almaya başlamıştır (28-36). Gerosa ve ark (37); Gama Knife ile lokal kontrol oranları ve klinik cevabın, fraksiyone radyoterapi ile elde edilen sonuçlara benzer hatta daha iyi olduğunu belirtmiştir. Aynı zamanda, bu uygulama ile radyasyona maruz kalan normal doku hacminin daha küçük olması nedeniyle kronik komplikasyon oranlarının daha az olduğu rapor edilmiştir.

Bir derlemede, Gama Knife ile tedavi edilen, beş ayrı merkezden 133 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Ortalama 31 ay (24-50 ay)’lık takipte, %100 lokal kontrol, %23-50 regresyon ve %38-77 de stabil hastalık oranları elde edilmiştir. Aynı zamanda

hastaların %96’sında nörolojik iyileşme olduğu belirtilmiştir (38).

İbrahim R ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada(39), Gama Knife ile stereotaktik radyocerrahi uygulanan 75 olgunun sonuçları, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ortanca doz, tek fraksiyonda 18 Gy (12-25 Gy), ortanca radyolojik takip süresi 51.5 ay (12-230 ay) olarak belirtilmiştir. Ortalama tumor hacmi 9.1 cm³’dür. En son takip MRI sonuçlarına göre, tumor kontrol oranı %93.4 (43 hastada, tümör boyutunda azalma; 28 hastada, stabil hastalık; 5 hastada tümör boyutunda artış) iken 2, 5 ve 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla 97.2%, 92.2% ve 86.3%’dir. Tedaviye bağlı iki hastada kalıcı kraniyal sinir hasarı(bir hastada vokal kord paralizisi, diğerinde fasiyal sinir paralizisi) gelişmiştir. 13 hastada ise, tedaviyi takiben 5-8 ay lık dönemde ortaya çıkan ve 1-2 haftalık steroid tedavisi ile kaybolan geçici kraniyal sinir hasarı (V, VII, X) rapor edilmiştir. Bu çalışmada, >7 cm³ tümör hacminin, kraniyal sinir hasarı açısından risk artışına neden olduğu gösterilmiştir ($p= 0.038$).

Livia Binachi ve ark; tarafından 2009 da cyberknife ile tedavi edilen 9 glomus jugulare tümörlü hastanın tedavi sonuçları yayınlanmıştır. 8 hastaya, tek fraksiyonda ortalama 12.5 Gy (11-13 Gy), bir hastaya ise 3 fraksiyonda toplam 24 Gy stereotaktik tedavi uygulanmıştır. Ortalama tümör volümü 6,7 cm³’dür. Ortalama 20 aylık takip boyunca 8 hastada(bir hasta farklı bir nedenle kaybedilmiş) lokal kontrol sağlandığı belirtilmiştir. Hiç bir hastada ek bir nörolojik defisit gelişmemiştir. İki hastada tedavi sonrası geçici baş ağrısı meydana gelmiştir (40).

Lim M ve arkadaşlarının çalışmasında, Cyberknife ya da LINAC (Linear Accelerator) ile stereotaktik radyoterapi uygulanan 21 glomus jugulare tümörünün sonuçları yayınlanmıştır. Ortalama takip süresinin 60 ay olduğu çalışmada, tedavi dozu 14 Gy ile 27 Gy arasında değişmektedir. Tümör, olguların tümünde stabil kalmış ya da boyutları azalmıştır. Bir hastada geçici olarak dilde güçsüzlük ve iştme kaybı görüldüğü belirtilmiştir (41).

Cyberknife, stereotaktik radyocerrahi/ radyoterapi uygulamasına olanak sağlayan bir sistemdir. İlk olarak 2004’de kullanılmaya başlanmıştır. Gama Knife’a göre bazı

avantajlara sahiptir. Gama Knife’da; tedavi öncesi invaziv bir işlemle yerleştirilen ve “frame” adı verilen çerçeve takılmaktadır. İşlemin invaziv olması nedeniyle, tedavi yüksek dozda tek fraksiyonda uygulanmaktadır. CyberKnife uygulamalarında ise bu şekilde bir çerçeve yerleştirilmeden, baş, termoplastik bir maske ile immobilize edilmektedir. Bu da tedavinin tekrarlanabilirliğine olanak sağlamaktadır. Böylece tedavi çoklu fraksiyonda daha düşük fraksiyon dozları ile yapılmakta ve geç yan etkiler azalmaktadır.

Biz de çalışmamızda, CyberKnife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA) ile fraksiyone stereotaktik radyoterapi uyguladığımız paraganglioma tanılı dokuz hastamızın sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Son değerlendirmede sekiz hastada tümör kontrolü devam ediyordu. Bir hastada ise tedavi sonrası dördüncü yılda progresyon gelişti. Lokal kontrol oranı %89 olarak belirlendi. Takiplerde iki hastada kraniyal sinir defisiti gelişti(%22.2). Bunlardan birinde tümör hacmi diğerlerinin yaklaşık iki katı idi ve dolayısıyla daha geniş bir alan tedavi edilmek zorunda kalındığından çevredeki normal dokular yeterince korunamamıştı. Diğerinde ise ikinci seri tedavi uygulanmıştı. Tedavi sonuçları, literatür ile oransal olarak karşılaştırıldığında benzer lokal kontrol oranları sağlandığı görülmektedir. Ancak toksiste oranlarımız

literatürde belirtilen oranlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun toksisite gelişen olgulardan birinin tümör hacminin çok büyük olmasına (56.844 cm³), diğerinde ise ikinci seri tedavi olmasına bağlıyoruz. Bu da literatürde de belirtildiği gibi büyük tümör hacminin ve ikinci seri tedavinin toksisite oranlarını arttırdığı bilgisini desteklemektedir.

Çalışmamızın, az sayıda vaka içeriyor olması, retrospektif değerlendirme olması ve kısa süreli takip gibi limitasyonları bulunmaktadır. Ancak; literatürde paraganglioma tedavisinde Cyberknife ile uygulanan stereotaktik radyoterapi sonuçlarının az sayıda olması nedeniyle, bu alanda katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçlar

Sonuç olarak, bizim sonuçlarımıza ve literatür sonuçlarına dayanarak paraganglioma tedavisinde cyberknife ile stereotaktik radyoterapi uygulamasının iyi bir alternatif tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. J Med Genet. 2002; 39: 617–622
2. Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, Hoffman HT. American College of Surgeons Commission on Cancer, American Cancer Society National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. Cancer. 2002; 94:730–737
3. Philip Gilbo, Christopher G. Morris, Robert J, et al. Amdur. Radiotherapy for Benign Head and Neck Paragangliomas:A 45-Year Experience. Cancer. 2014; 1: 3738-3743
4. Chapman DB, Lippert D, Geer CP, et al. Clinical, histopathologic, and radiographic indicators of malignancy in head and neck paragangliomas. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143:531-537.
5. Springate SC, Weichselbaum RR. Radiation or surgery for chemodectoma of the temporal bone: a review of local control and complications. Head Neck. 1990; 12(4): 303–307
6. Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Comparison of radiosurgery and conventional surgery for the treatment of glomusjugulare tumors. Neurosurg Focus. 2004; 15:17(2):E4
7. Chretien PB, Engelman K, Hoyer RC, Geelhoed GW. Surgical management of intravascular glomus jugulare tumor. Am J Surg. 1971; 122:740–743
8. Boyle JO, Shimm DS, Coulthard SW. Radiation therapy for paragangliomas of the temporal bone. Laryngoscope. 1990;100:896-901.
9. Raygada M, Pasini B, Stratakis CA. Hereditary paragangliomas. Adv Otorhinolaryngol. 2011;70: 99-106.
10. Cole JM, Beiler D. Long-term results of treatment for glomus jugulare and glomus vagale tumors with radiotherapy. Laryngoscope. 1994;104:1461-1465.
11. Cummings BJ, Beale FA, Garrett PG, et al. The treatment of glomus tumors in the temporal bone by megavoltage radiation. Cancer. 1984;53:2635-2640.
12. Henzel M, Hamm K, Gross MW, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of glomus jugulare tumors: Local control, toxicity, symptomatology, and quality of life. Strahlenther Onkol. 2007; 183:557–562.

13. Zachary D. Guss, A.B., Sachin Batra, M.B.B.S., Charles J. Limb, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: A Metaanalysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 15; 81(4): e497–e502
14. Cece JA, Lawson W, Biller HF, Eden AR, Parisier SC. Complications in the management of large glomus jugulare tumors. *Laryngoscope.* 1987; 97(2):152–157
15. Gjuric M, Ru'diger Wolf S, Wigand ME, Weidenbecher M. Cranial nerve and hearing function after combined-approach surgery for glomus jugulare tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(12):949–954
16. Jackson CG, McGrew BM, Forest JA, Netteville JL, Hampf CF, Glasscock ME Lateral skull base surgery for glomus tumors: long-term control. *Otol Neurotol.* 2001; 22:377–382
17. Watkins LD, Mendoza N, Cheesman AD, Symon L. Glomus jugulare tumours: a review of 61 cases. *Acta Neurochir(Wien).* 1994; 130:66–70
18. Al-Mefty O, Teixeira A. Complex tumors of the glomus jugulare: criteria, treatment, and outcome. *J Neurosurg.* 2002 97:1356–1366
19. Pfeiffer J. *Neuropathologie*, 1984; vol 4. Springer, Heidelberg
19. Thabet MH, Kotob H. Cervical paragangliomas: diagnosis, management and complications. *J Laryngol Otol* 2001;115:467–474
20. de Jong AL, Coker NJ, Jenkins HA, Goepfert H, Alford BR et al. Radiation therapy in the management of paragangliomas of the temporal bone. *Am J Otol.*1995; 16:283–289
21. Springate SC, Haraf D, Weichselbaum RR. Temporal bone chemodectomas—comparing surgery and radiation therapy. *Oncology (Williston Park)* 1991; 5:131–137
22. Young NM, Wiet RJ, Russell EJ, Monsell EM. Superselective embolization of glomus jugulare tumors. *Ann Otol Rhinol. Laryngol.* 1988; 97:613–620
23. Gjuric M, Seidinger L, Wigand ME. Long-term results of surgery for temporal bone paraganglioma. *Skull Base Surg.* 1996; 6:147–152
24. Green JD Jr, Brackmann DE, Nguyen CD, Arriaga MA, Telischi FF, De la Cruz A et al. Surgical management of previously untreated glomus jugulare tumors. *Laryngoscope.* 1994; 104:917–921
25. Raquet F, Mann W, Maurer J, Gislbach J. Functional deficits of caudal cranial nerves after surgery of tumors in the foramen jugulare. A long-term follow-up study. *Laryngorhinootologie.* 1991; 70:284–288
26. Suarez C, Rodrigo JP, Bodeker CC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck.* 2013;35:1195–1204.
27. Kida, Y., Kobayashi, T., Tanaka, T., Oyama, H., Niwa, M. A new strategy for the treatment of jugular foramen tumors using radiosurgery. *No Shinkei Geka.* 1995; 23: 671–675
28. Jordan J. A., Roland P. S., McManus C., Weiner R. L., Giller C. A. Stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors. *Laryngoscope.* 2000;110: 35–38
29. Mukherji S. K., Kasper M. E., Tart R. P., Mancuso A. A. Irradiated paragangliomas of the head and neck: CT and MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15: 357–363
30. Eustacchio S., Leber K., Trummer M., Unger F., Pendl G. Gamma knife radiosurgery for glomus jugulare tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1999; 141: 811–818
31. Eustacchio S., Trummer M., Unger F., Schrottner O., Sutter, B., Pendl, G. The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of glomus jugular tumours. *Acta Neurochir Suppl.* 2002; 84: 91–97
32. Feigenberg S. J, Mendenhall Hinerman R, et al. Radiosurgery for paraganglioma of the temporal bone. *Head Neck* 2002; 24:384–389
33. Foote R. L, Coffey R. J, Gorman D.A, et al. Stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38: 491–495
34. Foote R. L, Pollock B.E, Gorman D.A et al. Schomberg, P. J., Stafford, S. L., Link, M. J., Kline R. W., Strome S. E., Kasperbauer J.L., Olsen K. D. Glomus jugulare tumor: tumor control and complications after stereotactic radiosurgery. *Head Neck.* 2002; 24: 332–338; discussion 338–339
35. Liscak R, Vladyka V., Simonova G., Vymazal J., Janouskova L. Leksell gamma knife radiosurgery of the tumor glomus jugulare and tympanicum. *Stereotact Funct Neurosurg.*1998; 70: Suppl 1, 152–160
36. Liscak R., Vladyka V., Wowra B., et al. Gamma Knife radiosurgery of the glomus jugulare tumour - early multicentre experience. *Acta Neurochir (Wien).* 1999; 141: 1141–1146
37. Gerosa M, Visca A, Rizzo P, Foroni R, Nicolato A, Bricolo A. Glomus jugulare tumors: the option of gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2006; 59:561–569 (discussion 561–569)
38. Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife surgery for glomus jugulare tumors: an intermediate report on efficacy and safety. *J Neurosurg.* 2005; 102(Suppl):241–246 484 *Neurol Sci* 2009; 30:479–485
39. Livia C. B., Marcello M., Lorenzo B., et al. Paragangliomas of head and neck: a treatment option with CyberKnife radiosurgery. *Neurol Sci.*2009; 30:479–485.
40. Ramez I, Mohannad B.A, John Y et al. Gamma Knife radiosurgery for glomus jugulare tumors:a single-center series of 75 cases. *J Neurosurg.* 2016; 8:1–10.
41. Lim M, Bower R, Nangiana JS et al. Radiosurgery for glomus jugulare tumors. *Technol Cancer Res Treat.* 2007 Oct;6(5):419–23.

Risk factors for readmission following colorectal cancer surgery

Kolorektal kanser cerrahisi sonrası yeniden başvuru için risk faktörleri

Mustafa Hasbahçeci¹, Oğuz İdiz², Merve Büşra Cengiz¹, Gökhan Cipe³, Naim Memmi¹,
Fatma Ümit Malya¹, Adem Akcakaya¹, Mahmut Müslümanoğlu⁴

¹ Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

² Şişli Education and Research Hospital Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

³ Medicana Hospital, İstanbul, Turkey

⁴ İstanbul University Faculty of Medicine Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27.06.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 21.10.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.38247

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanser cerrahisi sonrası yeniden başvurunun görülme sıklığı ve oluşumu için yüksek riskli hasta gruplarının tanımlanması için gerekli parametreler halen net olarak belirlenmemiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, prospektif bir veri tabanı kullanılarak kolorektal kanser cerrahisi geçirmiş olan hastaların retrospektif analizidir. Taburculuktan sonraki ilk 30 gün içerisinde hastane yatışı gerektiren yeniden başvuru asıl değişken olarak belirlendi.

Bulgular: Toplam 187 kolorektal kanser cerrahisi geçiren hasta dikkate alındığında, yaş ortalaması 59,9±13,5 yıl olan 17 hasta (%9%), taburculuk sonrası ortalama 11,6±8,2 gün sonra yeniden hastaneye yatırıldı. Yeniden başvurunun en sık rastlanılan etyolojik sebepleri arasında enfektif komplikasyonlar (n=5), eviserasyon (n=3), anastomoz problemleri (n=3) ve intraabdominal kanama/asit gelişimi (n=3) yer almaktaydı. Yeniden başvuru ile erkek cinsiyet (p=0.033), açık cerrahiye dönüş (p=0.009), ilk yatış esnasında herhangi bir komplikasyon gelişimi (p=0.025), herhangi bir eş zamanlı çoklu organ rezeksiyon gerekliliği (p=0.048) ve T evresi (p=0.046) arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi. Lojistik regresyon analizi, bu faktörler arasından erkek cinsiyet (p=0.041) ve herhangi bir eş zamanlı çoklu organ rezeksiyon gerekliliğinin (p=0.045) yeniden başvuru gelişimi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu gösterdi.

Sonuç: Her ne kadar erkek cinsiyet ve herhangi bir eş zamanlı çoklu organ rezeksiyon gerekliliğinin yeniden başvuru gelişimi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte, kişisel risk faktörlerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: yeniden başvuru, kolorektal kanser, kolorektal cerrahi, komplikasyon

ABSTRACT

Objective: Incidence of re-admission after colorectal cancer surgery and the parameters to define high-risk patients for its occurrence remain to be clarified.

Material and Methods: This study was a retrospective analysis of patients with colorectal cancer surgery using a prospective database. Readmission necessitating hospitalization within the first 30 days following discharge was regarded as major outcome.

Results: Considering a total of 187 colorectal cancer patients, 17 (9%) with a mean age of 59.9±13.5 years were re-hospitalized after a mean of 11.6±8.2 days following discharge. Infective complications (n=5), evisceration (n=3), anastomotic problems (n=3) and intraabdominal hematoma/ascites (n=3) were the most commonly encountered surgical etiologies for readmission. There was a close relationship between readmission and male sex (p=0.033), conversion to open surgery (p=0.009), development of any type of complication during index admission (p=0.025), need for concurrent multi-organ resections of any type (p=0.048) and T stage (p=0.046). Logistic regression analysis showed that male sex (p=0.041) and need for concurrent multi-organ resections of any type (p=0.045) were significantly related with development of readmission.

Conclusion: Although male sex and need for concurrent multi-organ resections were shown to be related with development of readmission, more research is needed to individualize risk factors.

Keywords: readmission, colorectal cancer, colorectal surgery, complication

Introduction

Colorectal cancer is the third most common cancer in developed countries, and the number

of new cases is expected to rise in each year (1-3). Surgery still remains the cornerstone of its treatment. Operated patients are facing the risk factors that cause readmissions after the

surgery such as venous thromboembolism, ileus, infection, anastomotic leakage and hemorrhage (4).

As an indicator of medical care, readmission rate after colorectal cancer surgery reflecting late complications and breach of initial care can be seen in up to 24 % of the patients (5-7). Data with regard to readmission of the patients after colorectal surgery may give important information following oncological and surgical outcomes (8).

Possible effect of surgical and oncological parameters on development of readmission following colorectal surgery has not been described well (6,9-11). Knowledge of the incidence and cause of readmissions is thought to cause improvement in morbidity of colorectal cancer and its surgery and mitigation of sequelae of these complications (9).

The aim of this study was to investigate the parameters affecting readmission to the hospital after the surgery for colorectal cancer and to define high-risk patients who may benefit from a more intensive post-discharge monitoring.

Material and Methods

Study population

This study included all patients who were undergone resection due to colorectal cancer between November 2010 and February 2013. It was a retrospective analysis of prospectively collected data of the patients with major excisional colonic or rectal procedures for colorectal cancer. Institutional review board approval was taken. This study has been conducted in accordance with the declaration of Helsinki. Informed consent could not be taken from the patients due to the retrospective design of the study. The patients who had developed any type of major complication during the index admission were not excluded from the study.

Variables

Variables including patients' demographics (age, sex), admission status (elective or emergent), intraoperative details (mode and type of surgery, ostomy status, concurrent multi-organ resections), postoperative complications and length of hospital stay (LOHS) during the index admission and

pathological features of the tumor (T and N stages) were recorded.

Hand assisted-laparoscopic or robotic surgery was not performed. Extracorporeal anastomosis was used after the removal of the specimen through an incision rather than the incision used for ostomy. Operations were grouped into the following categories: right hemicolectomy, left hemicolectomy, total colectomy, anterior or low anterior resection with stoma and abdominoperineal resection. The number of days from the day of the operation until the discharge from the hospital was calculated as LOHS.

Readmission which was defined as the hospitalization within the first 30 days following discharge was regarded as the major outcome of this study. Data with regard to readmissions was collected from this database, and a resident in surgery conducted a 30-day follow-up via phone call.

Statistical analysis

All statistics were performed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). All variables of the study were analyzed in relation to the risk of readmission. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD). Categorical variables were expressed as frequencies. Comparisons between patients with and without readmission were evaluated by Pearson chi-square test or Fisher's exact test or Mann-Whitney test. Backward Stepwise logistic regression model (Odds ratio (OR) with confidence interval of 95%, chi square value of 13,032 with 90.9 percentage correct) was constructed to evaluate the effect of age, sex, mode of admission, type and mode of surgery, ostomy status, multi-organ resections, postoperative complications, length of hospital stay and pathological features of the tumor on the major outcome (readmission). The differences were considered statistically significant if the p value was equal to or less than 0.05.

Results

A total of 187 colorectal cancer patients who had undergone major excisional colorectal surgery were identified using the database. Mean age of the patients was 59.9 ± 13.5 years

with male to female ratio of 1.83 [121 male (64.7%) and 66 female patients (35.3%)].

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the patients (N=187)

Parameter		Overall (n (%))
Sex	Male	121 (64.7)
	Female	66 (35.3)
Mode of admission	Emergent	25 (13.4)
	Elective	162 (86.6)
Mode of surgery	Open	89 (47.6)
	Laparoscopic	85 (45.4)
	Conversion	13 (7)
Type of operation	Left hemicolectomy	73 (39)
	Right hemicolectomy	48 (25.7)
	Anterior-low anterior resection with diverting ileostomy	50 (26.7)
	Subtotal-total colectomy	7 (3.8)
Ostomy status	Abdominoperineal resection	9 (4.8)
	None	99 (53)
	Diverting ileostomy	52 (27.8)
Multi-organ resections	End ileo/colostomy	36 (19.2)
		24 (12.8)
Number of complications during index admission ^B		34 (18.2)
Readmission		17 (9)
T stage ^A		3±0.7
N stage ^A		0.7±0.8
LOHS during index admission ^A		8.7±5.9

^B: 34 complications in 28 patients

^A: mean ± standard deviation

Demographic and clinical characteristics of the patients were summarized in Table 1. During the index admission, a total of 34 complications (18.2%) were seen in 28 patients (Table 2).

Infective complications (n=6) and anastomotic problems (n=6) were the leading etiologies. Besides colorectal cancer surgery alone, multi-organ resections were required in 24 patients (12.8%). Resection of the gynecological organs (n=6) and additional the small bowel or colonic resections (n=5) were the leading procedures. Others were metastasectomy (n=4), splenectomy (n=3), resection of the organs of the urinary system with primary repair (n=3), wedge resection of the stomach (n=2) and cholecystectomy (n=1).

Considering all patients, 17 patients (9%) were re-hospitalized after a mean of 11.6±8.2 days following discharge. Infective

complications including intraabdominal abscess, wound and urinary tract infections (n=5), evisceration (n=3), anastomotic problems (n=3) and intraabdominal hematoma/ascites (n=3) were the most commonly observed surgical complications to cause readmission (Table 3). The mean length of hospital stay after re-hospitalization was 6.65±5.0 days. For these patients, surgical and percutaneous interventions were required in eight and four of them, respectively.

There were no effect of age, mode of admission, ostomy status, type of the operation, maximum diameter and N stage of the tumor on readmission (Table 4). However, male sex (p=0.033), conversion to open surgery (p=0.009), development of any type of complication during index admission (p=0.025), need for concurrent multi-organ resections of any type (p=0.048) and T stage of

tumor ($p=0.046$) were positively correlated with future readmissions. Laparoscopic

surgery was also shown to be a protective factor to prevent readmission ($p=0.009$).

Table 2: Complications during index admission ^β

Etiology		N	n
Surgical site infections		6	
	Organ/space		4
	Superficial-deep incisional		2
Anastomotic leakage		6	
Intraabdominal hematoma/ascites		4	
Intestinal obstruction		4	
Evisceration		3	
Urinary fistula		3	
Non-surgical complications		8	
	Arrhythmias		6
	Pulmonary embolism		1
	Stroke		1

^β: a total of 34 complications in 28 patients

Table 3: Etiologic factors for readmission

Etiology		N	n
Infective complications		5	
	Organ/space surgical site		2
	Superficial-deep incisional surgical site		2
	Urinary tract		1
Evisceration		3	
Anastomotic leakage		3	
Intraabdominal hematoma/ascites		3	
Urinary fistula		1	
Intestinal obstruction		1	
Pulmonary embolism		1	

Logistic regression analysis showed that male sex ($p=0.041$, OR=2,254 with a range of 1.033 to 4.918) and need for concurrent multi-organ resections of any type ($p=0.045$, OR=1.886 with a range of 1.015 to 3.503) were significantly related with development of readmission.

Discussion

Hospital readmission as an emerging quality indicator has been defined for patients with

acute myocardial infarction, congestive heart failure and pneumonia (4). It is generally accepted that surgical patients are at high risk for readmission due to the increased risks of infection, anastomotic leak, ileus, re-bleeding, and thromboembolic events (12). Therefore, recent studies have focused on 30-day readmission rates after several surgical operations including colorectal surgery as a marker of quality of surgical care (12,13).

It was also believed that delayed surgical and medical complications appearing

within a month after discharge were the most important cause for the unplanned readmissions. In addition, the real incidence of re-admission seems to be difficult to assess because of differences in methodology, time frames for readmission, patient groups, and in whether planned readmissions were included (11,13). Therefore, unplanned re-admissions within the postoperative 30 days were studied in the present study to evaluate readmissions caused by surgical and medical complications.

Although the reported rates of readmission after colorectal surgery varied from 7% to 25%, it usually occurs in almost 10% of the cases (4,7,14-16). In the present study, the rate was detected as 9%. Besides being a quality indicator, it was also shown that hospital readmission was an independent risk factor for death within one year of the operation (17). In Schneider's study (8), mortality during the unplanned readmission was twice higher than that of the index admission. It was also noted that median and 3-year survival rates were also worse in patients with early readmission. However, lack of the data with regard to survival of the patients prevents us to evaluate the possible impact of readmission on survival. Future prospective studies are needed to clarify the relation between readmission and survival after colorectal cancer surgery.

The association between enhanced recovery after surgery protocols and rate of readmission remains to be clarified. In our center, any type of enhanced recovery or fast-track protocols have not been applied to our patients. Although it was thought that most of the unplanned readmissions were linked to an early discharge and shorter hospital stay, this finding was not observed by other researchers (12,13,18-20). There are some authors who advocate that decreasing the duration of hospital stay of the patients after colorectal surgery would help to reduce the expenses related to health, to prevent nosocomial infections and to increase the quality of patient's life by sending him/her to home quickly (10). Although any type of enhanced recovery after surgery protocol has not been applied to our patients, nosocomial infections were not encountered in the present study causing delayed discharge. A surveillance study of 149,622 patients showed that

admission rates following discharge after a 30-day hospital stay increased from 10.2% to 13.7% although the duration of hospital stay decreased from 14 days to 10.6 days between 1986 and 2005 (8). In a meta-analysis, it has been shown that implementation of the enhanced recovery after surgery pathways in colorectal surgery caused 12% reduction in total complication rates without compromising patient safety (18). It was also interesting to find increased readmissions in cases with longer hospital stay caused either by surgical complications during the index admission or initially older and sicker patients (8,10,13). In an English NHS trust study with a period of ten years, the relationship between length of hospital stay and subsequent readmission after major elective colorectal surgery was shown to be statistically insignificant (14). However, readmission rates have increased from 6.74% to 8.64% in colonic surgery and 8.10 % to 11.86% in rectal surgery besides two day decrease in median hospital stay. In the present study, it could not be possible to detect such significant association with the length of hospital stay (mean length of hospital stay of 8.12 and 8.72 days in patients with and without readmission, respectively). Therefore, future studies are still needed to clarify effect of the length of hospital stay on the development of readmission after major colorectal surgery.

Defining the high-risk patient based on the factors directly related with readmission may be the most important preventive measure, although there were numerous studies which attempted to identify predictors or early readmission with mixed results (13). In previous studies, it was shown that it was possible to estimate the future re-admissions with the presence of some risk factors including longer operating time, older patient, higher body mass index, development of any complication during the index admission, identity of the surgeon and increased need of blood transfusions (6,8,15,21,22). Our results showed that male gender, conversion to open surgery, necessity of multi-organ resections, development of complication during index admission and T stage were significantly related with readmission. In the present study, the etiologic factors for readmission and complications during the index admission showed great similarity. Development of any

type of major complication during the index admission was not regarded as an exclusion criterion. Instead, it was evaluated as a risk factor for readmission. In comparison to open and converted cases, laparoscopic surgery was shown to be inversely related with readmission in accordance with Alves' study (22). In Manilich's study (15), it was shown that length of surgery, body mass index, and the surgeon were the top three risk factors for readmission. Wick et al (4) reported similar 30-day readmission rates in patients who were younger and older than 65 years, suggesting that readmission may be a result of the operative procedures and perioperative complications rather than of the underlying patient comorbidities. They also showed that length of stay, discharge to a stoma, and in-hospital complications like surgical site infections were the factors associated with readmission. In Kirans's study (10), index stays greater than 6 days and steroid use were found to be related with readmission. O'Brien et al (11) showed that inflammatory bowel disease and pulmonary comorbidities were the independent risk factors. Distal bowel resection with stoma, benign diagnosis, young age, social deprivation and high provider volume status were also shown to be the independent predictors for 28-day readmission (14). By considering all these factors, it seems to be very difficult to state precisely the high-risk patient for readmission as highlighted in a systematic review by Damle (4,16).

In previous studies related with readmission after colorectal surgery, inflammatory bowel disease has constituted a significant proportion of all cases, in contrary to our hospital in which the number of such patients requiring surgery was very low compared to colorectal cancer (21,22). Therefore, such cases were excluded from this study.

Although some readmissions are caused by inevitable factors, preventable causes comprise great majority of readmissions. In each case of readmission, it may be possible to decide whether it is preventable or not. It was also surprisingly noted that majority of the readmissions were occurred within the first two weeks after the discharge in accordance with that of 11.6 days in this study. Among the most common

readmission diagnoses, operative complications, dehydration and postoperative infection were reported (8). However, evisceration, infective complications and intraabdominal abscess were found to be the most common reasons for readmission in the present study. Considering these pathologies as the most common reasons for readmission, it may be expected that there should be some clinical and/or laboratory evidences at the time of discharge. Although Azimuddin et al (6) did not observe a significant difference according to the values of white blood cell count and temperature at discharge among the patients with or without readmission; it may be a logical measure to perform a meticulous evaluation of the patient during the last 48 hours before discharge.

Retrospective design of the present study and lack of the data related with survival are the major limitations to reach more significant conclusions.

In conclusion, readmission after colorectal cancer surgery should be regarded as an important event seen in almost 10% of the patients. Although it does not seem to be related with mortality, additional LHOS with some percutaneous and surgical interventions are required. Male sex, conversion to open surgery, development of any type of complication during index admission, need for concurrent multi-organ resections of any type and T stage of tumor were thought to be positively correlated with future readmissions, contrary to laparoscopic surgery as a possible predictive factor. However, male sex and need for concurrent multi-organ resections of any type were shown to be significantly related with development of readmission. Therefore, more research is needed to identify and to individualize the parameters significantly associated with a higher risk of readmissions after colorectal cancer surgery. Additionally, each institution should try to determine the possible risk factors for application of preventive measures including longer LOHS or additional imaging techniques.

Conflict of Interest: None

References

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300
2. Chokshi RJ, Abdel-Misih S, Bloomston M. Surgical management of colorectal cancer: A review of the literature. *Indian J Surg* 2009;71:350-5
3. Bayar B, Yılmaz KB, Akıncı M, Şahin A, Kulaçoğlu H. An evaluation of treatment results of emergency versus elective surgery in colorectal cancer patients. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;32:11-7
4. Wick EC, Shore AD, Hirose K, et al. Readmission rates and cost following colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1475-9
5. Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ, Robinson B, Halverson AL, Remzi FH. 'Fast track' postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1533-8
6. Azimuddin K, Rosen L, Reed JF 3rd, Stasik JJ, Riether RD, Khubchandani IT. Readmissions after colorectal surgery cannot be predicted. *Dis Colon Rectum* 2001;44:942-6
7. Ashton CM, Wray NP. A conceptual framework for the study of early readmission as an indicator of quality of care. *Soc Sci Med* 1996;43:1533-41
8. Schneider EB, Hyder O, Brooke BS, et al. Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. *J Am Coll Surg* 2012;214:390-8
9. Kwaan MR, Vogler SA, Sun MY, et al. Readmission after colorectal surgery is related to preoperative clinical conditions and major complications. *Dis Colon Rectum* 2013;56: 1087-92
10. Kiran RP, Delaney CP, Senagore AJ, Steel M, Garafalo T, Fazio VW. Outcomes and prediction of hospital readmission after intestinal surgery. *J Am Coll Surg* 2004;198:877-83
11. O'Brien DP, Senagore A, Merlino J, Brady K, Delaney C. Predictors and outcome of readmission after laparoscopic intestinal surgery. *World J Surg* 2007;31:2430-5
12. Guinier D, Manton GA, Alves A, Kwiatkowski F, Slim K, Panis Y. Risk factors of unplanned readmission after colorectal surgery: a prospective, multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1316-23
13. Kelly M, Sharp L, Dwane F, Kelleher T, Comber H. Factors predicting hospital length-of-stay and readmission after colorectal resection: a population-based study of elective and emergency admissions. *BMC Health Serv Res* 2012;12:77
14. Faiz O, Haji A, Burns E, Bottle A, Kennedy R, Aylin P. Hospital stay amongst patients undergoing major elective colorectal surgery: predicting prolonged stay and readmissions in NHS hospitals. *Colorectal Dis* 2011;13:816-22
15. Manilich E, Vogel JD, Kiran RP, Church JM, Seyidova-Khoshknabi D, Remzi FH. Key factors associated with postoperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2013;56:64-71
16. Damle RN, Alavi K. Risk factors for 30-d readmission after colorectal surgery: a systematic review. *J Surg Res* 2016;200:200-7
17. Greenblatt DY, Weber SM, O'Connor ES, LoConte NK, Liou JJ, Smith MA. Readmission after colectomy for cancer predicts one-year mortality. *Ann Surg* 2010;251:659-69
18. Lv L, Shao YF, Zhou YB. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1549-54
19. Rona K, Choi J, Sigle G, Kidd S, Ault G, Senagore AJ. Enhanced recovery protocol: implementation at a county institution with limited resources. *Am Surg* 2012;78:1041-4
20. Hoffman RL, Bartlett EK, Ko C, Mahmoud N, Karakousis GC, Kelz RR. Early discharge and readmission after colorectal resection. *J Surg Res* 2014;190:579-86
21. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005;140:278-83
22. Alves A, Panis Y, Slim K, Heyd B, Kwiatkowski F, Manton G. French multicentre prospective observational study of laparoscopic versus open colectomy for sigmoid diverticular disease. *Br J Surg* 2005;92:1520-5

Radioguided Occult Lesion Localization in Patients With Locally Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma: How We Do It?

Lokal ve bölgesel olarak nüksetmiş papiller tiroid kanserinde nüks lezyonların radyoaktif madde yardımıyla (ROLL) saptanması ve tedavisi

Mehmet Ali Gülçelik¹, Lütfi Doğan¹, Ilgın Şahiner², Niyazi Karaman¹, Gökhan Giray Akgül¹, Yavuz Selim Kahraman¹, Gülin Uçmak Vural²

¹ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Türkiye

² Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 13.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.96967

ÖZET

Amaç: Papiller tiroid kanseri (PTK) tiroid bezinin en sık karşılaşılan kanseridir. Primer tedavi sonrası lateral boyunda %50'nin üzerinde, santral bölgede ise %25'in üzerinde bölgesel rekürrens ile karşılaşılır. Bu yazıda, preoperatif ultrason haritalama (PUH) ve Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) yöntemini kombine kullandığımız PTK rekürrensi nedeniyle reopere olmuş hastalardaki deneyimimizi sunmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Daha önce PTK ve lokal bölgesel metastaz nedeni ile total tiroidektomi (TT) ve santral/lateral boyun diseksiyonu uygulanmış 8 hasta lokal bölgesel rekürrens nedeni ile reopere edildiler. Nükslerin araştırılmasında yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, ince iğne aspirasyon sitolojisi ve kan Tg düzeyleri kullanıldı. Nüksleri ispatlanmış ve sitopatolojik incelemede yüksek Tg seviyeleri saptanan olgular opere edildiler. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, primer tümör boyutu, ilk ameliyatın şekli, adjuvan tedavileri, nükse kadar geçen süresi, ameliyatın yeri ve süresi, işaretli ve işaretli lezyonların sayısı ve haritada işaretli/ işaretli lezyonlardaki ve haritada bahsedilmeyen lezyonlardaki metastatik ve çıkarılan lezyonların sayısı kaydedildi.

Bulgular: Lokalizasyon çalışması sonrası çıkarılan 20 lezyondan 16'sının malign olduğu görüldü. Haritalama sırasında işaretli lezyonlar dışında 36 ek lezyon da şüpheli olarak tanımlanmıştı. Bu lezyonların 34'ü tanımlanan anatomik yerleşimlerinde ve bölgelerde bulunarak çıkarıldı. İki lezyon ise haritalamada tanımlanan alanlarda bulunamadı. Bu 34 lezyondan 27'sinin malign olduğu gösterildi. Postoperatif takiplerde, bir hastada 7 günde kendiliğinden gerileyen şilöz kaçak ve seroma gelişti.

Sonuç: Santral ve boyun bölgesine reoperasyon planlanan PTK li hastalarda ROLL ve preoperatif haritalama tekniğinin ameliyat güvenliği ve konforuna katkı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, ROLL, papiller tiroid kanseri

ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most-frequent type of thyroid cancer. Following primary treatment, regional metastasis in the cervical region can be seen in more than 50 percent of cases and in the central region in more than 25 percent of cases. Our aim is to present our experiences with patients operated on for the recurrence of papillary thyroid cancer with the combined use of pre-operative ultrasonographic mapping and radio-guided occult lesion localisation.

Methods: Eight patients who had already undergone total thyroidectomy and central/lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma were re-operated on due to locoregional metastasis. High-resolution ultrasonography, fine needle aspiration cytology and blood Tg levels were used to search for recurrences. The patients with proven recurrences and high Tg wash-out levels in cytopathologic aspirates were operated on. For each patient, age, gender, size of the primary tumor, type of previous surgery, adjuvant treatments, time to recurrence, site and duration of surgery, numbers of marked and non-marked lesions, and the metastatic and total numbers of marked/non-marked and non-mentioned lesions in the maps were recorded.

Results: Sixteen lesions of 20 lesions removed after localisation were found to be malignant. In addition to the marked lesions during mapping, 36 additional lesions had been defined as suspicious. Thirty-four of these lesions were found at exact anatomic sites and localisations described and removed. Two lesions could not be found at areas described during mapping. Of 34 lesions, 27 were found to be metastatic. During the postoperative follow-up, chylous leak with spontaneous regression in 7 days and seroma occurred in one patient.

Conclusion: Radio-guided occult lesion localisation and pre-operative mapping contribute to the safety and comfort of patients in planned re-operations on lateral and central neck regions.

Keywords: Thyroid cancer, ROLL, papillary thyroid carcinoma

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most-frequent type of thyroid cancer. Although it has a good prognosis, there is a tendency toward regional metastasis to central and lateral neck compartments (1). Following primary treatment, regional metastasis in the cervical region can be seen in more than 50 percent of cases and in the central region in more than 25 percent of cases (2). The negative contribution of local and regional recurrences of differentiated thyroid carcinoma for the long-term prognosis has already been demonstrated (3,4). The primary treatment for recurrences is surgery. Micrometastases and residual tumoral tissues must be removed surgically. It has also been demonstrated that the remission of thyroglobulin (Tg) levels after surgery is very frequent (5,6). The treatment continues with radioactive iodine (RAI) ablation. The goal of surgical treatment is complete (R0) resection without leaving residual tissue. If this is not possible, the tumor burden has to be decreased as far as possible to prepare a ground for adjuvant treatment (7). As micrometastasis to neck lymph nodes is very frequent, surgical treatment as “pick up” to sample lymph nodes is not applicable for the goal of this surgery (8).

Surgical procedures applied to the neck region must have acceptable complication rates due to the important anatomical structures in the neck. Recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands are at risk in surgical procedures applied to the central region. The intense scarred tissues in patients who have undergone previous surgical procedures in the neck region distorts the anatomy and makes re-operation very difficult. In addition, it is very difficult to find small metastatic lesions in an area like this. Therefore, several new techniques have been described to increase surgical success and to decrease morbidity.

In this paper, our experiences with patients operated on for the recurrence of PTC with the combined use of pre-operative ultrasonographic mapping (PUM) and radio-guided occult lesion localisation (ROLL) are presented.

Materials And Methods

Eight (8) patients who had already undergone total thyroidectomy and central/lateral neck dissection for PTC were re-operated on due to locoregional metastasis. High-resolution ultrasonography (USG), fine needle aspiration cytology (FNAC) and blood Tg levels were used to search for recurrences.

The patients with proven recurrences and high Tg wash-out levels in cytopathologic aspirates were operated on. Pre-operative written informed consent for the use of PUM and ROLL were obtained from the patients. The specialists in surgery and nuclear medicine assembled the morning of the surgery, and USG was repeated.

Those lesions that could be difficult for the surgeons to find and reach due to localisation were injected with 0.2 ml of Tc 99^m macroaggregated albumin with 20 MBq activity under ultrasonographic guidance. Specific attempts were made to localise suspicious lesions close to the dissection margins. The lesions that were not suitable for injection due to anatomic localisation were defined in location to the lymph nodes, localised, and described in the mapping of the neck.

Surgical procedure

All operations were carried out by the same surgical team. Standard incisions were not used. According to the measurements of the gamma finder, the incisions made for the previous surgery, if possible, were preferred, and if this was not possible, the incisions with the shortest distance to the lesions were preferred.

After passing through the neck fascia, the lesions were oriented with the locations in the neck maps. Next, the marked, hot lesions were reached with the help of the gamma finder. The unmarked lesions were reached on the basis of their locations and proximity to the marked lesions. All other lesions encountered during surgery and not described in the maps were also removed. The complete excision of the marked lesions was ensured with the measurement of background activity. The radioactivity counts of the lesions and background activities were recorded. Before

the completion of the surgery, the surgical field was explored once again with the gamma finder in order to locate any other non-marked lesions that were not described in the maps.

For each patient, age, gender, size of the primary tumor, type of previous surgery, adjuvant treatments, time to recurrence, site and duration of surgery, numbers of marked and non-marked lesions, and the metastatic and total numbers of marked/non-marked and non-mentioned lesions in the maps were recorded. The final pathology reports were evaluated carefully, and the anatomic distribution of the lesions removed was defined. Any surgical complications were recorded. Tg levels, USG, and screening with I¹³¹ were used for follow-up with the patients.

Results

A total of 8 patients (6 female and 2 male) were evaluated prospectively. The median age of the patients was 40.6 years (17–54). The median tumor size was 17.6 (6–35) mm. In addition to total thyroidectomies as initial surgeries, 3 patients had been operated on for ipsilateral central and lateral neck dissection, 3 patients for ipsilateral neck dissection, 1 patient for ipsilateral, and 1 patient for bilateral central neck dissection. Four (4) of the 6 patients who underwent surgery on the lateral neck had already been operated on at least twice in this area. All patients were given radioactive iodine.

The recurrence was detected at a median time of 33 (5–93) months from the primary surgery. The dissection areas at re-operation was as follows: unilateral level 2, 3, 4 and unilateral central regions in 3 patients; unilateral 2, 3, 4 and bilateral central regions in 4 patients; and unilateral 2, 3, 4 neck regions in 1 patient. The mean sizes of the lesions and metastatic lesions removed were 1.1 cm and 1.3 cm, respectively. The longest and shortest

operation times were 135 and 75 minutes, respectively. The mean operation time was 100 minutes (Table 1).

The mean 2.5 suspicious lesions were marked with radioactive substance in each patient. At least 1 and at most 5 lesions were marked. The complete removal of the lesions for each patient was proved with the gamma finder. Sixteen (16) lesions of 20 lesions removed after localisation were found to be malignant, and 4 lesions were benign. In addition to the marked lesions during mapping, 36 additional lesions had been defined as suspicious. The number of such suspicious lesions ranged between 1 and 16.

Thirty-four (34) of these lesions were found at exact anatomic sites and localisations described and removed. Two (2) lesions could not be found at areas described during mapping. Of 34 lesions, 27 were found to be metastatic. Apart from the lesions described and marked at mapping, 58 additional lesions were detected at the examination of the specimens. These lesions were either macroscopically detected or undetected lesions during surgery and included in the specimens. The two lesions that could not be localised at mapping were probably included in this group. During pathological evaluation of these 58 lesions, 7 were found to be malignant (Table 2).

During the postoperative follow-up, chylous leak with spontaneous regression in 7 days and seroma occurred in one patient. No other patient experienced complications. There was no RLN injury or hypocalcemia in patients operated on in the central neck area. There was a significant decrease in Tg levels within the first month of surgery in all patients operated on (Table 3). Ultrasonography was repeated two weeks after surgery by the physician who had performed the pre-operative evaluation, and no other suspicious lesions were described.

Table 1: General features of the patients

Patient	Age	Gender	Tumor size (mm)	First operation	Adjuvant treatment (RAI/mCi)	Recurrence time (month)	Operation time (min)	Operation site
1	44	F	20	TT+ICD+IND	150	36	90	IND+central
2	17	F	15	TT+IND	100	7	115	IND+bilat. central
3	45	M	20	TT+IND	350	16	100	IND+bilat. central
4	46	F	15	TT+ICD+IND	350	29	105	IND+central
5	49	F	15	TT+ICD+IND	300	93	85	IND+central
6	54	F	15	TT+IND	1150	33	135	IND+ bilat. central
7	47	M	35	TT+ICD	350	50	95	IND+central
8	23	F	6	TT+BCD	150	5	75	IND

TT: total thyroidectomy, ICD: ipsilateral central dissection, IND: ipsilateral neck dissection, BCD: bilateral central dissection, RAI: radioactive iodine

Table 2: The numbers of lesions preoperatively marked and removed

Patient	Marked lesions	Non-marked lesions	Removed marked lesions	Removed non-marked lesions	Metastatic marked lesions	Metastatic non-marked lesions	Removed extra lesions	Metastatic extra lesions
1	1	3	1	3	1	2	10	0
2	2	3	2	3	2	3	12	2
3	4	16	4	16	4	16	13	3
4	2	2	2	2	2	0	7	0
5	3	5	3	5	2	4	12	1
6	5	3	5	3	2	0	1	0
7	2	1	2	1	2	1	3	1
8	1	3	1	1	1	1	0	0

Table 3: Preoperative and postoperative Tiroglobuline levels

Patient	Preop. Tg levels	Postop. Tg levels
1	63	<0.2
2	57	<0.2
3	537	18
4	67	<0.2
5	82	<0.2
6	51	<0.2
7	115	<0.2
8	75	<0.2

Discussion

Although long-term survival of PTC is quite good, locoregional control of the disease can be very difficult in some patients. Standard treatment in patients with lymph node metastasis (N1a/b) of PTC is dissection of the central area (level VI) and lateral neck regions (levels II, III, IV) in addition to total thyroidectomy. Even so, recurrences can be seen at central and lateral neck regions during follow-up. The recurrences are more frequent in low- volume centers on central and lateral neck dissections, implying that the most-frequent reason for recurrences is inadequate surgery (1). Although the additional benefit of surgical treatment of locoregional recurrences for long-term survival of PTC has been discussed for a long time, today it has been accepted that re-operations are needed for locoregional control, for the remission of Tg levels, and to allow for adjuvant treatment (9).

The surgical treatment of recurrences seen at central and lateral neck regions is quite challenging due to the difficult and complicated anatomy of the region and intense cicatricial tissues. At re-operations due to this recurrence, the following have been reported (10): 1–12% RLN injury, 1–3% permanent hypoparathyroidism, 0.8–1% Horner's syndrome, 0.7–1% spinal accessory nerve

injury, and 0.2–1% chylous leak due to ductus thoracicus injury. The neck metastasis of PTC can be seen in lymph nodes less than one centimeter. Residual metastatic deposits can be seen even after re-operations. Several technical modalities to assist surgical procedures and decrease morbidity and the risk of residual metastatic deposits have been popularized. Guide-wire localisation or dye injection under ultrasonographic guidance and radio-guided surgery (RGS) after systemic injection of radioactive substances are examples of these new techniques (11-14). Wire localisation is a difficult and rigorous technique for both patient and physician and can only localize single lesions. Blue dye has some systemic and local side effects such as skin necrosis. In addition, its rapid spread can stain other redundant tissues. The disadvantages of RGS are as follows: radioactive substance cannot be taken up by all metastatic deposits; if the operation starts before its removal from normal tissues, the counts can be obtained from all tissues; and radiation safety is lower for both physician and patient.

In the ROLL technique, the radioactive substance is injected under ultrasonographic guidance directly into the lesion. Therefore, it is easier to get return counts from the lesion. Additionally, there is no occurrence like low or no uptake of radioactive substance by iodine negative and dedifferentiated subtypes. Iodine¹³¹, I¹²³, Tc ^{99m} and F-18 FDG can be used for marking. As the dose of radioactivity used is low, the safety for the patient and physician is higher (15). The localisation by direct injection of radioactive substance into the lesion is advantageous, but not all lesions are suitable for this procedure due to their anatomic localisations. This problem can be eliminated with pre-operative neck mapping (6). Currently, high resolution USG is being used as a primary technique for the search of regional recurrences of PTC (16,17). The use of USG and Tg levels for follow-up has decreased the need for whole-body scan with I¹³¹. Apart from the topographic localisation of the lesions, mapping with USG also reveals the relationship with the vital structures of the neck. ROLL also prevents unnecessary dissections in cicatricial tissues. This technique also contributes to the selection of the most-suitable incision. When the length of the

surgery and the rate of complications are compared, a better orientation for the surgeon toward the lesion is obvious.

When we looked at the results in pathology reports, all marked lesions had been removed and only 2 of 36 lesions described in mapping could not be found. Of 56 suspicious lesions, 54 had been removed, and 43 of these was found to be malignant. Intentionally or not, 58 lesions that were not marked and not defined in mapping were also included in the specimen. The 2 lesions described in mapping that could not be removed were thought to be among these lesions; 7 of these lesions were metastatic. The metastatic lesions that could not be described during mapping were the most-important disadvantage of this technique. Therefore, surgeons should be careful, and the surgical field should be checked for suspicious lesions before closure of the wound. Some amount of radioactive substance can pass through normal tissues, especially after injections to small lesions, but the complete removal of the lesion can be proven with the measurement differences of the radioactivity of the lesion and its bed. In a study of 8 patients with recurrent PTC by Ilgan et al, the combined technique was used and successful location and removal were reported to be quite high (18). In their series, the surgeons were asked about the contribution of this technique, and they reported it to be efficacious. When it is considered that all patients were operated on for a second or third time on the lateral neck and 7 patients on the central region, it can be said that the mean operation time of 100 minutes is quite acceptable and reasonable.

As a result, we believe that ROLL and pre-operative mapping contribute to the safety and comfort of patients in planned re-operations on lateral and central neck regions. Surgeons should also carefully examine the surgical field for the possibility of suspicious lesions that could not be defined during the pre-operative evaluation.

Conflict of interest: None

References

1. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63
2. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer: role of surgery versus radioactive iodine. *Ann Surg* 1994; 6: 587-95
3. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28
4. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer* 2002; 95: 488-98
5. Bin Yousef HM, Alzahrani AS, Al Sobhi SS, Al SH, Chaudhari MA, Raef HM. Preoperative neck ultrasonographic mapping for recurrent/persistent papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1110-1114
6. Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, et al. Impact of cervical lymph node dissection on serum TG and the course of disease in TG-positive, radioactive iodine whole body scan-negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 526-31
7. Maxon HR III, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992; 33: 1132-36
8. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases. The biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 5: 43-63
9. 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: 1167-214
10. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1214-16
11. Salvatore M, Ruffini V, Reale F. Radio-guided surgery for lymph node recurrences of differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2003; 27: 770-75
12. Gulec SA, Eckert M, Woltering EA. Gamma probe-guided lymph node dissection (gamma picking) in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 859-61
13. Agrawal A, Hall NC, Ringel MD, Povoski SP, Martin EW Jr. Combined use of perioperative TSH stimulated (18) F-FDG PET/CT imaging and gamma probe radioguided surgery to localize and verify resection of iodine scan-negative recurrent thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118: 2190-94
14. Rubello D, Salvatori M, Casara D, et al. 99mTc-sestamibi radio-guided surgery of loco-regional 131Iodine-negative recurrent thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 902-06
15. Tukenmez M, Erbil Y, Barbaros U, et al. Radio-guided nonpalpable metastatic lymph node localization in patients with recurrent thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96: 534-38



16. Priven I, Schwartz A, Yeh H. Ultrasonographic localization and marking of a small recurrent thyroid papillary carcinoma. *Thyroid* 2003; 13: 663-66
17. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1531-37
18. Ilgan S, Oztürk E, Yildiz R, et al. Combination of preoperative ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: a practical method for central compartment reoperations. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 847-52

Reproducibility of Diagnosis of ASC-US, Reflection of Diagnostic Criteria to Cervical Histopathological Results and Investigation of p16 Antibodies in Cervical Biopsies

ASC-US Tanılı Hastalarda Tekrarlanılabilirlik, Tanı Kriterlerinin Servikal Biyopsiye Yansıması ve Servikal Biyopsilerde p16 Antikoru Araştırılması

Zehra Edebal¹, Egemen Akıncioğlu², Mine Kiseli³, Handan Doğan²,
Aslı Yarcı Gürsoy³, Ömür Ataoğlu⁴

¹ Beyhekim Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Konya, Türkiye

² Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

⁴ Özel Mikro-Pat Patoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.06.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 01.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.47450

ÖZET

Giriş ve Amaç: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) tanısı koyduğumuz Papanicolau (PAP) smear örneklerinin, tekrar üretilebilirliği, Bethesda tanı kriterlerinden hangilerini karşıladığı ve tanı kriterlerinin servikal histopatolojiye yansımasını araştırmayı planladık. Ayrıca Pap smear sonucu ASC-US olan hastaların servikal biyopsi örneklerinde p16 antikor varlığı araştırıldı.

Yöntem ve Gereçler: Bölümümüzde 2006-2013 yılları arasında ASC-US tanısı konulan hastalardan servikal histopatolojik incelemesi yapılmış olan 33 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Tüm Pap smear örnekleri iki patoloğ tarafından, aynı anda tekrar değerlendirildi. Her örneğin 2001 Bethesda ASC-US tanı kriterlerinden hangilerini karşıladığı ayrı ayrı belirlendi. Her biyopsi örneği p16 antikoru ile boyandı.

Bulgular: Bölümümüzde Pap smear sonucu ASC-US olan raporların tekrar üretilebilirlik oranı %88 olarak bulundu. Bethesda'nın 4 tanı kriterinden herhangi biri için, CIN 1 ve malignite yönünden negatif vakalarda görülme sıklıkları bakımından anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$). Tüm ASC-US vakalarında örnek başına pozitif tanı kriteri sayısı ortalaması ise $2,7\pm0,9$ 'dur. Malignite yönünden negatif olarak raporlanmış ve CIN olarak raporlanmış vakalarda ortalama kaç kriterin bir arada pozitif olduğu incelendi, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. ASC-US tanısı konulan vakaların histopatolojik örneklerinde p16 boyanma oranı %18 olarak bulundu. Çalışmamızda p16 immünohistokimyasal boyamanın CIN tanısı koymada duyarlılığı %46, özgüllüğü ise %100'dür.

Tartışma ve Sonuç: Pap smear incelemelerinde Bethesda sistemi kullanılarak ASC-US tanısı konulan vakalarımızın %39'unda altta yatan bir servikal intraepitelial neoplazi bulunduğu saptanmıştır. Bethesda ASC-US tanı kriterlerinden hiçbirisi olası neoplastik değişiklikleri öngörmeye tek başına diğer kriterlerden üstün değildir. ASC-US tanısı konulurken Bethesda tanı kriterlerinin her birinin varlığı ayrı ayrı araştırılmalı ve en az 2, tercihen 3 kriterin pozitif olması tercih edilmelidir. p16 antikorumun yalancı pozitiflik oranının oldukça düşük olduğu, bu sayede neoplazi potansiyeli taşıyan vakaların belirlenmesinin kolaylaştığı görülmüştür. İlerleyen yıllarda p16 boyanmasının sitopatolojiyle birlikte kullanılabilecek önemli bir tanısal araç haline geleceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ASC-US, Servikal intraepitelial neoplazi, p16 (INK4A), Pap smear

ABSTRACT

Introduction: We aimed to investigate reproducibility of diagnosis, presence of Bethesda criteria and their reflection to histopathology in Papanicolau (PAP) smears with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). We also searched for p16 antibody positivity in cervical biopsy specimens of the patients with diagnosis of ASC-US.

Methods: 33 patients who had undergone cervicopathologic evaluation were chosen from patients given ASC-US diagnosis in our department between 2006 and 2013 for this study. All the Pap smear specimens were re-evaluated simultaneously by two pathologists. The specimens were evaluated for positivity of each Bethesda ASC-US diagnostic criteria separately. The biopsy specimens were stained with p16 antibody.

Results: The reproducibility rate of cytology reports for Pap smear specimens diagnosed as ASC-US was found 88%. Neither of the Bethesda diagnostic criteria showed significant precedence over each other for frequency of

presence in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and non-malignant cases ($P>0.05$). Mean number of positive diagnostic criteria was 2.7 ± 0.9 when ASC-US cases were considered altogether. There was no statistically significant difference between CIN cases and non-malignant cases for average number of positive diagnostic criteria. Histopathology specimens of these cases had an 18% of staining rate for p16 antibody. It was found that immunohistochemical staining had a 46% of sensitivity and 100% specificity for diagnosing CIN.

Discussion and Conclusion: An underlying cervical intraepithelial neoplasia was determined in 39% of cases diagnosed as ASC-US using Bethesda diagnostic criteria. Neither of the Bethesda diagnostic criteria exhibited superiority alone in foreseeing probable neoplastic changes. Presence of each Bethesda diagnostic criteria should be analyzed independently and existence of at least two, favorably three criteria should be preferred for diagnosing ASC-US. p16 antibody showed low false positive rate, thus distinguishing the cases with a potential of neoplastic formation became rather easy. p16 staining will become an important diagnostic instrument when used concomitant with cytopathology.

Keywords: ASC-US, Cervical intraepithelial neoplasia, p16 (INK4A), Pap smear

Giriş:

Serviks kanseri dünya çapında her yıl 528 bin yeni vakanın görüldüğü ve 266 bin kadının hayatını kaybetmesine yol açan önemli bir sağlık sorunudur. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %12'si serviks kanseridir (1). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun verilerine göre Türkiye'deki kadınlarda serviks kanserinin tüm kanserler içinde görülme oranı %2,7 dir (2).

Serviks kanseri taramasında Pap smear testi kullanılmaktadır. Pap smear raporlarının standardizasyonu için geliştirilen Bethesda sistemi, 2001 yılında güncellenerek çeşitli yeni tanımlamalara kavuşmuştur. Atipik skuamöz hücreler (ASC) bu sistemde önemi bilinemeyen (ASC-US) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanamıyor (ASC-H) olarak iki farklı sınıflamaya tabi tutulmuştur (3). ASC-US tanısı, patoloğlar arasında tekrar üretilebilirliği düşük ve tanı kriterleri üzerindeki tartışmaların halen devam ettiği bir konudur. Buna rağmen tüm Pap smear incelemelerinin yaklaşık %5 kadarı ASC-US olarak raporlanmakta ve bu vakalar takip edildiğinde intraepitelyal lezyon veya maligniteye rastlanamadığı gibi değişen oranlarda servikal intraepitelyal lezyonlar (CIN) da görülebilmektedir (4). Pap smear ve servikal biyopsi sonuçlarında gözlenen bu değişkenlik ve tekrarlanabilirlik sorunları, Human Papilloma Virusu (HPV-DNA), p16INK4A (p16), Ki67 gibi yeni testlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır (5).

HPV, serviks kanseri ve CIN vakalarının %90'ından fazlasında bulunmaktadır (6). p16, insanlarda 9. kromozomda bulunan CDKN2A geninde kodlanmış bir tümör baskılayıcı proteindir.

Özellikle, HPV ile enfekte olmuş ve hücre döngüsü kontrolünü yitirmiş hücrelerin sitoplazmalarında ve çekirdeklerinde birikir (7, 8). Bu nedenle p16, duyarlı ve özgül bir neoplastik transformasyon belirtici olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, ASC-US tanısı konulan Pap smear örneklerinin, tekrar üretilebilirliği, Bethesda tanı kriterlerinden hangilerini karşıladığı, tanı kriterlerinin servikal histopatolojiye yansımaları ve servikal biyopsi örneklerinde p16 antikoru varlığının araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem:

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2013 yılları arasında servikal smear incelemesi yapılmış olan tüm hastaları geriye dönük olarak tarandı ve ASC-US tanısı konulan hastalardan servikal histopatolojik incelemesi yapılmış olanlar çalışmaya dahil edildi.

ASC-US tanısı konulmuş ve serviks biyopsisi alınmış vakalara ait tüm Pap smear örnekleri iki patolog (Z.E - E.A) tarafından tekrar değerlendirmeye alındı. Her örneğin 2001 Bethesda ASC-US tanı kriterlerinden hangilerini karşıladığı ayrı ayrı belirlendi (9). Bu vakaların biyopsi materyallerine ait histopatoloji raporları incelenerek tanılarına göre gruplandırıldı.

p16 immünohistokimyasal boyaması için Becton Dickinson Pharmingen™ purified Mouse anti-human p16 (BD and Co., New Jersey, ABD) G175-405 klonu kullanıldı. Boyama işlemi Ventana BenchMark XT (Ventana Medical Systems, Inc., Arizona, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Dokular 4 mikron kalınlığında kesildi.

Hazırlanan kesitler deparafinizasyon için 60°C'de 45 dakika etüvde bekletildi. Preparatlar Ventana BenchMark XT cihazına yerleştirilerek cihaz üzerinde de yeniden otomatik deparafinizasyon gerçekleştirildi. Preparatlar "cell conditioning" işlemine tabi tutuldu. Bunun için sırasıyla kısa ayarda 8 dakika, orta ayarda 30 dakika ve standart ayarda 60 dakika işlem uygulandı. Önceden 1:20 oranında titre edilerek hazırlanmış olan p16 boyası kesitlere damlatıldı. Primer antikor inkübasyonu süresi 1 saat olarak ayarlandı. Sonra sırasıyla "counter stain" (hematoksilen – 8 dakika) ve "post-counter stain" (bluing reagent – 4 dakika) işlemleri uygulanarak boyama işlemi tamamlandı. Hazırlanan preparatlar bir patolog (Z.E) tarafından mikroskop altında incelendi. %25 ve üzeri diffüz boyanma pozitif olarak kabul edildi (10).

Elde edilen veriler "SPSS 11.5 for Windows" yazılımıyla değerlendirildi (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.). Sitolojik incelemede Bethesda ASC-US tanı kriterlerinin pozitiflik oranının CIN pozitif vakalardaki frekans dağılımını incelemek ve p16 boyanma oranını değerlendirmek için ki-kare testi ve Yate's süreklilik düzeltmesi kullanıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

2006-2013 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda ASC-US tanısı konulmuş ve sonrasında servikal histopatolojik inceleme gerçekleştirilmiş toplam 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 38 ± 11 'di. Otuzüç hastanın 13'ünün (%39) histopatolojik tanısı CIN olarak bulundu. Bu hastalardan 11'i CIN1, ikisi ise fokal CIN2 odakları taşıyan CIN1 olarak raporlanmıştı. Histopatolojik değerlendirme sonucunda CIN tanısı konulmuş hastalar ile malignite yönünden negatif olarak raporlanmış hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Sırasıyla 37 ± 12 ve 39 ± 10 , $p > 0,05$).

ASC-US tanısı konulmuş 33 Pap smear örneği yeniden incelendi. İkinci değerlendirme sonucunda iki ASC-US tanısı intraepitelyal lezyon veya malignite negatif (NILM) olarak, diğer iki ASC-US vakası da

düşük dereceli intraepitelyal lezyon (LSIL) olarak değerlendirildi. Bu hastaların histopatolojik incelemelerinde skuamöz intraepitelyal neoplazi saptanmamıştı. Yeniden değerlendirilen 33 vakadan 29'unun ASC-US tanısı değişmedi. Bu şekilde, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Pap smear sonucu ASC-US olarak bildirilen raporların tekrar üretilebilirlik oranı %88 olarak bulundu.

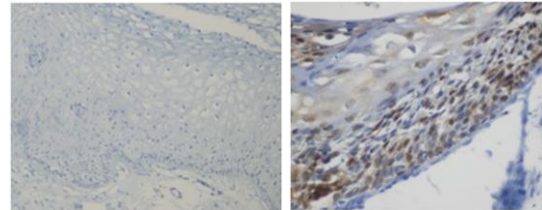
Bethesda ASC-US tanı kriterlerinin sitolojik dağılımının histopatolojik tanıyla bir ilişkisi olup olmadığı incelendi. Bethesda'nın 4 tanı kriterinden hiçbirini için, CIN 1 ve malignite yönünden negatif vakalarda görülme sıklıkları bakımından anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1). Malignite yönünden negatif olarak raporlanmış ve CIN olarak raporlanmış vakaların ortalama pozitif kriter sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Olguların p16 boyanma oranlarına göre dağılımları Tablo 3'te izlenmektedir. ASC-US tanısı konulmuş ve histopatolojik olarak malignite yönünden negatif olan vakaların hiçbirinde p16 boyanması pozitif değildi. Bunun yanında, CIN1 ve CIN2 olarak raporlanmış 13 vakadan 6'sında (%46) diffüz p16 pozitifliği gözlemlendi. Yedi vakada ise p16 negatif olarak kabul edildi (Resim1). Tüm vakalar birlikte değerlendirildiğinde, ASC-US tanısı konulan vakaların histopatolojik örneklerinde p16 boyanma oranı %18 olarak bulundu (Tablo 3).

Bu çalışmada p16 immüno-histokimyasal boyamanın CIN tanısı koymada duyarlılığı %46, özgüllüğü ise %100 olarak hesaplandı. Testin pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %74 olarak hesaplandı.

Resim 1: A) p16 Negatif Boyanma (x200)

B) p16 Diffüz Pozitif Boyanma (x600).



Tablo 1. Bethesda ASC-US Tanı Kriterlerinin Pozitiflik Oranlarının Dağılımları

Bethesda ASC-US Tanı Kriterleri	Histopatolojik Tanı		TOPLAM
	CIN 1+ CIN 2* (Toplam:13)	Malignite Açısından Negatif (Toplam: 20)	
Çekirdeklerin kapladığı alan normal intermediate skuamöz hücre çekirdeğine göre 2,5 – 3 kat daha fazla	13	18	31
Çekirdek/Sitoplazma alan oranı hafifçe artmış	11	15	26
Minimal nükleer hiperkromazi ve kromatin dağılımında veya çekirdek şeklinde düzensizlik	10	14	24
Dens oranjoofilik sitoplazma (“atipik parakeratoz”) ile ilişkili nükleer anormallikler	4	4	8

*CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

Tablo 2. ASC-US Tanı Kriterlerinin Örnek Başına Ortalama Pozitiflik Oranları

	Histopatolojik Tanı		TOPLAM
	CIN 1+CIN 2*	Malignite Açısından Negatif	
Pozitif Kriter Sayısı (Ortalama ±SS)	2,9±0,8	2,5±1,0	2,7±0,9

*CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

Tablo 3. p16 Boyanma Oranının Histopatolojik Tanıya Göre Dağılımı

p16 boyanma			
	Histopatolojik Tanı		TOPLAM
	CIN 1+CIN 2*	Malignite Açısından Negatif	
Pozitif	6	0	6
Negatif	7	20	27
TOPLAM	13	20	33

*CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

Tartışma:

Pap smear, servikal kökenli neoplazilerin taranmasında ve serviks kanser insidansının azaltılmasında en önde gelen testtir. Ancak Pap smear, sitolojinin en tartışmalı konularından biridir. Testi değerlendiren kişiler arası değişkenliğin yüksek oluşu ile yüksek yanlış negatiflik ve pozitiflik oranları başta gelen nedenlerdendir. Değerlendiriciler arası farklılık %50 dolaylarındadır (11). Literatürde, yanlış negatiflik oranlarının %20-30, yanlış pozitiflik oranlarının %70'leri bulunduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur (12). Bu çalışmada ASC-US tanısı konulmuş vakaların tekrar üretilebilirlik oranı %88 olarak bulunmuştur. Literatüre göre bu oranın hayli yüksek olduğu görülmektedir. Olgu sayısının nispeten az

olmasıyla birlikte, bölümümüzde çalışan patolog sayısının az olması dolayısıyla daha fazla etkileşimde bulunmaları oranın yüksek olmasının nedenleri olabilir.

Çalışmamızda 33 ASC-US vakasının biyopsi sonuçlarının 11'i CIN1, 2'si de CIN2 olarak değerlendirilmiştir. Geriye kalan malignite yönünden negatif olan 20 vaka ise kronik servisit, inflamasyona bağlı reaktif değişiklikler, atrofik değişiklikler, aktif kronik servisit, spesifik patoloji içermeyen çok katlı yassı epitel fragmanları, çok katlı yassı epitel metaplazisi gibi tanımlar almıştır. Bu tanımlar servikojenital smear de ASC-US tanısı konulmasına neden olabilecek skuamöz hücre değişiklikleri içermekte ve neoplastik değişiklikler taşıyan vakaların yakalanma oranını azaltmaktadır. Ayrıca, biyopsinin

alındığı bölgenin lezyonu temsil etmeyebileceği de akılda tutulmalıdır. Bu çalışmada ASC-US tanısının neoplastik değişiklikleri yakalama anlamında başarı oranı %39 (CIN1: %33, CIN2: %6) olarak bulunmuştur.

Bethesda ASC-US tanı kriterleri CIN tanısı koyma açısından karşılaştırıldığında dört kriterden herhangi birinin diğerine üstün olmadığı ve bir kriterin tek başına tanısal olmadığı görülmüştür. Biyopsi sonucuna göre malignite açısından negatif olanlar ile SIL tanılı olanlar arasında örnek başına ortalama pozitif kriter sayısında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm örneklerde ortalama pozitif kriter sayısının 2,7 oluşu da ASC-US tanısı koymak için Bethesda tanı kriterlerinin en az ikisinin, çoğunlukla da üçünün bir arada görülmesinin daha sağlıklı bir değerlendirmeye olanak sağlayacağını düşündürmüştür. Dolayısıyla, ASC-US tanısı konulurken tariflenen her 4 kriterin de Pap smear örneğinde varlığı ya da yokluğu ayrı ayrı araştırılmalıdır.

ASC-US tanısı verilen olguların yönetiminde, HPV testi yoksa, bir süre sonra sitoloji tekrarı veya kolposkopik inceleme sonrası biyopsi yapılması önerilmektedir (13). ASC-US tanısı verilen olguların altı aylık periyot sonrası servikojenital smearlerinin tekrarlandığı bir çalışmada % 74'ünde ASC-US tanısı değişmemiş, % 18'inde progresyon görülürken, % 8'inde sitolojik bulgular gerilemiştir. Progresyon görülen olguların hiçbirinde HSIL gelişmemiştir (14). Kolposkopi sonrası biyopsi yapılan olguları incelediğimiz çalışmamızda da ASC-US tanısı verilen olguların biyopsilerinde CIN3 tanılı olgu yoktur. Fakat ASC-US tanısı konulan hastaların servikal biyopsilerinde yüksek dereceli lezyon (HSIL) varlığının araştırıldığı başka bir çalışmada, skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) varlığı %28,3 (CIN1: %20,6; CIN2: %4,5; CIN3 %3,2) olarak bulunmuştur (15). Bethesda ASC-US tanı kriterlerine dikkat edildiğinde hemen tedavi gerektirebilecek yüksek dereceli lezyonlar yanlışlıkla ASC-US tanısı almayacaktır.

Yapılan bir meta-analizde servikal sitohistopatolojide p16 boyamayla ilgili yapılmış çalışmalar ele alınmış ve bunların arasından 61'i değerlendirmeye uygun bulunarak incelenmiştir. Bu araştırmaların büyük

kısımında p16 pozitifliği için eşik değerin belirlenmesinde, çalışmamızda kullanılan Klaes ve ark.'ın yaptığı çalışmanın referans alındığı belirtilmiştir (10). Genel olarak ASC-US tanılı olguların biyopsilerinde %45 oranında p16 pozitifliği bulunduğu bildirilmiş, sitolojik tanının ciddiyeti arttıkça p16 pozitiflik oranının da yükseldiği görülmüştür. Histolojik incelemelerde ise normal biyopsilerin %2'sinde, CIN1 vakalarının %38'inde, CIN2 vakalarının %68'inde ve CIN3 vakalarının %82'sinde p16'nın pozitif olarak bildirildiği görülmüştür (8). Lezyonun derecesi yükseldikçe p16 antikoru boyanma oranı da artmaktadır. Diğer bir çalışmada ise 15 skuamöz intraepitelyal neoplazi olgusundan 8'inde p16 boyanması izlenmiştir (16). Çalışmamızda CIN 3 olgusu bulunmadığı için vakalarımızda bulduğumuz %46 pozitif boyanma oranı literatürdeki düşük dereceli lezyonlardaki p16 boyanmasıyla benzerdir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Pap smear incelemelerinde Bethesda sistemi kullanılarak ASC-US tanısı konulan vakaların %39'unda alta yatan bir SIL bulunduğu saptanmıştır. Bethesda ASC-US tanı kriterlerinden hiçbiri, olası neoplastik değişiklikleri öngörmeye tek başına diğer kriterlerden üstün değildir. ASC-US tanısı konulurken Bethesda tanı kriterlerinin her birinin varlığı ayrı ayrı araştırılmalı ve en az 2, tercihen 3 kriterin pozitif olması tercih edilmelidir. Ayrıca, immünohistokimyasal p16 antikoru çalışmasının yalancı pozitiflik oranının oldukça düşük olduğu, bu sayede neoplazi potansiyeli taşıyan vakaların belirlenmesinin oldukça kolaylaştığı görülmüştür. İlerleyen yıllarda p16 boyanmasının sitopatolojiyle birlikte kullanılabilecek önemli bir tanısal araç haline geleceği düşünülmektedir.

Teşekkür: Prof. Dr. Aytaç Gököz hocamızı saygıyla anıyoruz. Çalışmamızda emeği geçen Osman Başhan'a ve MOS Medikal Oluşum Sanayii ve Tic. Ltd. Şti.'ne teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: source, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015 Mar 1;136(5):E359-86

2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ocak 2014
3. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA, 2002;287(16):2114-9
4. Iavazzo C, Boutas I, Grigoriadis C, Vrachnis N, Salakos N. Management of ASCUS findings in Papanicolaou smears. A retrospective study. Eur J of Gynaecol Oncol. 2012;33(6):605-9
5. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S. et al. Ki-67, Cyclin E, and p16 INK4 Are Complimentary Surrogate Biomarkers for Human Papilloma Virus-Related Cervical Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2001;25(7):884-91
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-19
7. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. Dis Markers. 2007;23(4):315-30
8. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2009;35(3):210-20
9. Sherman ME, Abdul-Karim FW, Berek JS et al. Atypical Squamous Cells. In: Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology (2nd edition). New York, USA: Springer-Verlag; 2004:67-87
10. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D et al. Overexpression of p16INK4A as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. Int J Cancer. 2001;92(2):276-84
11. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA 2001;285(11):1500-5
12. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol. 1995;141(7):680-9
13. Kyrgiou M, Kalliala I, Mitra A et al. Immediate Referral to Colposcopy Versus Cytological Surveillance for Low-Grade Cervical Cytological Abnormalities in the Absence of HPV Test: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. Int J Cancer. 2016 Sep 7. Doi: 10.1002/ijc.30419
14. Jahic M, Jahic E. Diagnostic Approach to Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytologic Findings on Cervix. Med. Arch. 2016 Aug;70(4):296-8
15. Marcos Lopes AC, Campaner AB, Henrique LQ. Prevalence of High-Grade Intraepithelial Neoplasia in Patients with Cytology Presenting Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Acta Cytol. 2016;60(2):139-44
16. Kava S, Rajaram S, Arora VK et al. Conventional Cytology, Visual Tests and Evaluation of P16(INK4A) as a Biomarker in Cervical Intraepithelial Neoplasia. Indian J Cancer. 2015 Jul-Sep;52(3):270-5

Each lesion is a tumor unless otherwise proven!

Her kitle aksi ispat edilene kadar tümördür!

Alper Çıraklı¹, Hasan Göçer², Nevzat Dabak²

¹ Orthopedic and Traumatology Clinic, Kayseri Research and Training Hospital, Kayseri

² Department of Orthopedic and Traumatology, Ondokuz Mayıs University, Samsun

Dergiye Ulaşma Tarihi: 02.06.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 29.08.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.85856

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kliniğimizde tümör ön tanısı ile incelenen ve patolojik inceleme sonucu tümör benzeri lezyon saptanan olguların değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 1987-Ocak 2012 yılları arasında kemik ve yumuşak doku tümörü ön tanısı ile ileri inceleme yapılan 349 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgular yaş, cinsiyet, lokalizasyon, patolojik tanı ve özellikleri açısından değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 15.0 sistemine aktarılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

Bulgular: 349 olgunun 175'i (%50.1) erkek, 174'ü (%49.9) kadın ve yaş ortalaması 35.3 idi. Lezyonların 101'i (%28.9) femur ve uylukta, 56'sı (%16) tibia, fibula ve baldırda lokalize idi. Lezyonların incelenmesi sonucunda 79'unun (%22.6) normal doku olduğu, 74'ünün (%21.2) iltihabi olay, 63'ünün (%18.1) ise osteomyelit olduğu görüldü. Verilerimiz tümör ile en çok enfeksiyon ve normal doku reaksiyonunun karıştığını gösterdi.

Tartışma ve Sonuç: Kemik ve yumuşak doku tümörünü şüphelendiren kliniğe ve özelliklere sahip olan her olgu aksi ispat edilene kadar tümör kabul edilerek bu yönde ileri tetkik ve tedavisi düzenlenmelidir. Bu yaklaşım morbidite ve mortaliteye sebep olan tümörün erken tanı ve tedavisine olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tümör benzeri lezyon, Tümör, Kemik, Yumuşak doku, Analiz

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this study was to assess the cases that were examined with a prediagnosis of tumor but were found to have tumor-like lesions as a result of pathological examination.

Methods: 349 cases that had undergone advanced examination with a prediagnosis of bone and soft tissue tumor and had been found not to have tumor between January 1987 and January 2012 were examined retrospectively. The cases were assessed in terms of age, gender, localization, pathological diagnosis and features. The data were analyzed by SPSS 15.0. Shapiro-Wilk test was used to find out whether the data were distributed normally.

Results: 175 (50.1%) of 349 cases were men, while 174 (49.9%) were women and the average age was 35.3. 101 (28.9%) of the lesions were localized in the femur and thigh while 56 (16%) were localized in tibia, fibula and calf. Results of the examinations of lesions showed that 79 (22.6%) were normal tissue, 74 (21.2%) were inflammatory and 63 (18.1%) were osteomyelitis. Our data showed that infections and normal tissue reaction were most commonly mistaken for tumor.

Discussion and Conclusion: Each case with the clinic and features which bring to mind bone and soft tissue tumor should be accepted as tumor unless otherwise proven and advanced examination and treatment should be organized accordingly. This approach will allow the early diagnosis and treatment of tumor which causes morbidity and mortality.

Keywords: Tumor-like lesion, Tumor, Bone, Soft tissue, Analysis

Introduction

Cancer is among the leading causes of death due to the complications and metastases it causes and this situation presents itself as a medically and socially important health problem. Since cancer is considered to mean death in society, even the prospect of cancer is regarded with fear and anxiety.

Bone and soft tissue tumors and tumor-like lesions which involve the skeletal system can be seen at any age, in any part of the body and with various clinical findings. Despite these differences, tumors and tumor-like lesions can show findings which can be mistaken for each other (1). Today, increasing experience and technological developments have made the diagnosis based on the features of the patient and the lesion easier. Still, most of the time,

biopsy has the key role in diagnosis (2). When all these are considered, bone and soft tissue tumors which cause morbidity and mortality and tumor-like lesions should be distinguished and suitable diagnosis and treatment should be made. Thus, tumor-like lesions which are also known as tumor precursor should be known well and should certainly be kept in mind in the definitive diagnosis of tumor.

In this study, the cases that underwent biopsy and/or surgical treatment in our clinic with a prediagnosis of bone and soft tissue tumor and diagnosed not to have tumor as a result of pathology were evaluated in line with literature.

Material and Method

349 cases, which underwent advanced examination between January 1987 and January 2012 with a prediagnosis of bone and soft tissue tumor and were found to have tumor-like lesion as a result of pathological examination, were examined retrospectively after permission was taken from the local ethical board.

In order to be able to determine the diagnosis and to plan the suitable treatment of the cases that were admitted to our clinic with a prediagnosis of bone and soft tissue tumor, the cases were assessed in detail in skeletal system and soft tissue tumors council which consisted of orthopedic oncology, medical oncology, pediatric hematology-oncology, radiation oncology, radiology, pathology and nuclear medicine experts in terms of anamnesis, physical examination, laboratory findings and radiological examinations. The decisions of the tumor council determined the planning and the interventions. The samples taken from the cases that underwent biopsy and/or surgical treatment were analyzed in detail by the pathology and microbiology department. The cases that were found to have tumor-like lesions as a result of the pathological examination were included in the study. The cases were analyzed in terms of age, gender, localization, pathological diagnosis and features.

The data were analyzed by SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program. Shapiro-Wilk test was used to find out whether the data were distributed normally. The data

which were normally distributed were expressed in terms of average $\pm$ standard deviation, while the data which were not normally distributed were expressed in terms of mean (min-max).

Results

Of the 349 cases that were found to have tumor-like lesion, 175 (50.1%) were men, while 174 (49.9%) were women and the average age was 35.3. 101 (28.9%) of the lesions were localized in the femur and thigh while 56 (16%) were localized in tibia, fibula and calf. Results of the pathological examinations showed that 79 (22.6%) of the lesions were normal tissue, 74 (21.2%) were active-chronic inflammation and 63 (18.1%) were osteomyelitis (Figure 1). Tumor-like lesions in our series were summarized in Table 1.

Table 1: Tumor-like lesions.

Pathological diagnosis	Number (n)	Percentage (%)
Normal tissue	79	22.6
Infection	74	21.2
Osteomyelitis	63	18.1
Necrotic bone	24	6.9
Inflammatory changes	20	5.7
Tuberculosis	19	5.4
Callus	19	5.4
Osteoarthritis	9	2.6
Metabolic disease	9	2.6
Miyositis ossificans	8	2.3
Synovial hypertrophy	8	2.3
Osteoporosis	5	1.4
Nodular fasciitis	3	0.9
Calcinosis	2	0.6
Synovitis	2	0.6
Hydatic cyst	2	0.6
Osteochondritis dissecans	1	0.3
Paget's disease	1	0.3
Bursitis	1	0.3
Total	349	100

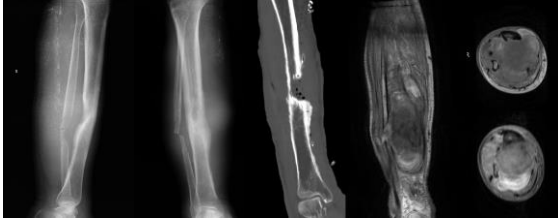


Figure 1: Tibial osteomyelitis is observed in radiological examinations

When the data in our series were analyzed, it was found that the most common reason was infection with 164 (46%) cases and 79 (22%) cases that were thought to have tumor in fact had normal tissue.

Discussion

Bone and soft tissue tumors are rare tumors (3). Since they are rare, they are mistaken for tumor-like lesions and serious problems arise during diagnosis. Although the additional examinations conducted on a tumor-like lesion thinking that it is a tumor may seem unnecessary, delaying the diagnosis and treatment of a tumoral lesion by thinking that it is a tumor-like lesion can cause irreversible results and increase morbidity and mortality. Detailed anamnesis, a careful physical examination, necessary laboratory and radiologic examinations are required in the diagnosis of tumor and tumor-like lesions (4, 5). Despite all these assessments, it is not always possible to make a diagnosis in experienced centers and biopsy is made for definitive diagnosis (2). 349 cases that underwent biopsy for definitive diagnosis due to a prediagnosis of tumor were found not to have tumor as a result of pathological examination.

Bacterial, viral, fungal and parasitary infections, stress fractures, myositis ossificans, Paget's disease and metabolic diseases frequently present as tumor-like lesions (6). In our study, the most common reason was found as infection with 164 (46%) cases and 79 (22%) cases that were thought to have tumor were found to have normal tissue lesion. This result brought to mind that normal tissue can also undergo reactive change as tumoral lesions due to various reasons such as trauma and infection.

Infections in the bone and soft tissues which have high virulence can be diagnosed

and treated early since they have obvious clinical symptoms and laboratory findings. However, since clinical symptoms and laboratory findings formed by factors which do not have high infection virulence are not obvious, they can easily be mistaken with tumor (7). In order to be able to distinguish these two lesions from each other, anamnesis and physical examination should be made very carefully and radiological and/or laboratory examinations should be asked based on the prediagnosis. While assessing the patient, the important thing is not to ignore that the lesion can be a tumoral mass by taking prediagnosis into consideration. But it is not right to see each mass, pain or bone change as tumor. This balance is medically and socially important.

Infections are most frequently mistaken for Ewing Sarcoma in childhood age group, while they are mistaken for Lymphomas in adults. The cause is mostly bacteria, fungus, tuberculosis and fungal infections can also be seen. Infection, which was found as the most frequent reason in our study was in the form of acute-chronic inflammation in 74 (21.2%) cases, osteomyelitis in 63 (18.1%) cases, tuberculosis in 19 (5.4%) in 19 cases, nodular fasciitis in 3 (0.9%) cases, synovitis in 2 (0.6%) cases, hydatid cyst in 2 (0.6%) cases and bursitis in 1 (0.3%) case.

Although infections can be seen in any age group and any bone, they are frequent in childhood and lower extremity (8). In our case, the average age was 35.3. Most of the lesions were located in the lower extremity, 101 (28.9%) were in femur and thigh while 56 (16%) were localized in tibia, fibula and calf. As a conclusion, each case with a doubt of bone and soft tissue tumor or persistent findings should be considered as tumor unless otherwise proven. This approach will enable the early diagnosis and treatment of tumor that causes morbidity and mortality.

Acknowledgement We thank to members of tumor council of our university.

Conflict of interest: None

References

1. Weinstein SL, Buckwalter JA. Turek's orthopedics principles and their application. 5th ed. Baltimore, Maryland, USA, 2005
2. Bickels J, Jelinek J, Shmookler B, Malawer M. Biopsy of musculoskeletal tumors. Musculoskeletal Cancer Surgery. 2001;37-45
3. Elsayes KM, Lammle M, Shariff A, Totty WG, Habib IF, Rubin DA. Value of magnetic resonance imaging in muscle trauma. Curr Probl Diagn Radiol. 2006;35(5):206-12
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2003;415:4-18
5. Wolf RE, Enneking WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasm. Orthop Clin North Am. 1996;27(3):473-81
6. Keçeci B. Pseudotümörler ve Tümör Yerine Geçen Oluşumlar. Dabak N, ed. Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. Ankara; BAYT, 2013
7. Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors: Clinical Features, Imaging, Pathology and Treatment. Springer, 1999
8. Pääkkönen M, Peltola H. Bone and joint infections. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):425-36

A Case Report of Radical Prostatectomy in Large Prostate Volume

Büyük Volümlü Prostatta Radikal Prostatektomi Olgu Sunumu

Taha Numan Yıkılmaz¹, Eşref Oğuz Güven¹, Erdem Öztürk¹, Halil Başar¹

¹Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:19.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:17.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.15870

ÖZET

Radikal prostatektomi uygulanan olgularda prostat volümünün onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara etkisi bulunmaktadır. Büyük hacimli prostata sahip olgular da radikal prostatektominin zorlukları mevcuttur. Bu olgu sunumunda büyük prostatlı hastaya radikal prostatektomi yapılmış ve fonksiyonel ve onkolojik sonuçlara volümün etkisi araştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, radikal prostatektomi, büyük prostat

ABSTRACT

Prostate volume has an impact on oncologic and functional outcomes in patients who underwent radical prostatectomy. There are the challenges of radical prostatectomy in patients with large-volume prostate. In this report radical prostatectomy was underwent in patients with large prostates and volume effects were investigated in functional and oncologic results.

Keywords: prostate carcinoma, radical prostatectomy, large prostate

Giriş

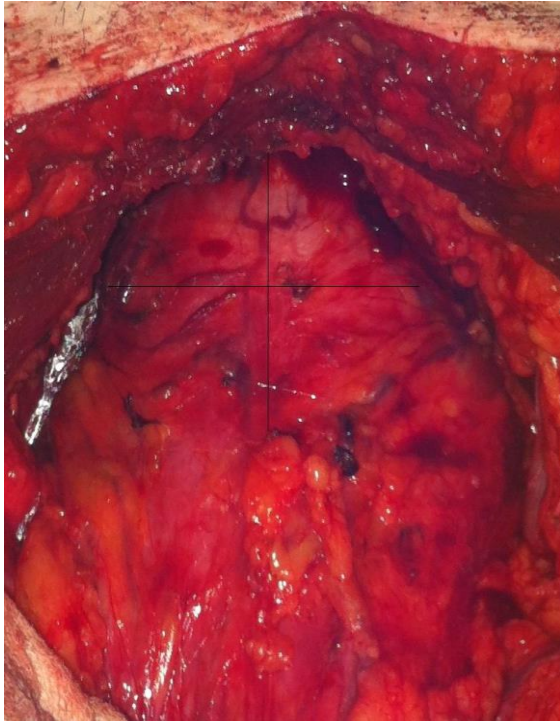
Prostat kanseri Avrupalı erkeklerde görülen en sık solid organ tümörüdür (1). Sıklıkla 65 yaş üzerinde görülmekte ve uzun seyirli bir hastalıktır (2). Tedavisinde farklı yöntemler bulunmakla birlikte hangi yöntemin seçileceği konusunda çeşitli faktörler değerlendirilmektedir. Prostat büyüklüğü de bunlardan biridir. Büyük prostat hacmi varlığının fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar üzerinde negatif etkisi olabileceği bilinmektedir (3-5). Büyük prostatlarda diseksiyonun zorlaşması nedeni ile nörovasküler demetin korunması güçleşmekte ve daha fazla kanama olacağından dolayı hastanın erektile fonksiyonunun korunmasında güçlükler ortaya çıkabilmektedir (6). Bu olgu sunumunda 180 gram prostat volümüne sahip 70 yaşındaki hasta sunulmuştur.

Olgu

Alt üriner semptomlar nedeni ile kliniğimize başvuran 70 yaşındaki erkek hastanın yapılan tetkiklerinde prostat spesifik antijen(PSA) değeri 18.63 ng/mL saptandı. Rektal tuşede

özellik saptanmayan hastaya 12 kadrans transrektal prostat biyopsisi uygulandı. Sağda 5 kadranda %50 ile 90 arasında değişen Gleason 4+3 prostat adenokarsinom saptandı. Evreleme amaçlı hastaya kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) yapıldı. Hastanın BT'sinde metastaz lehine bulgu saptanmadı. Ancak prostat volümü 64x82x76 mm boyutlarında ve 200cc olarak ölçüldü (Resim 1). Kemik sintigrafisinde de tutulum görülmedi. Hastaya tedavi seçenekleri anlatıldı ve sonuçta radikal prostatektomi planlandı. Hastaya biyopsiden 8 hafta sonra radikal prostatektomi ve bilateral lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Prostat volümünün büyüklüğü nedeniyle puboprostatik ligamanların kesilmesi dorsal ven kompleksinin yeterli görüntüsünü sağlayamamıştır (Resim 2). Bu nedenle dorsal ven kompleksi dönülürken hem 1-0 vicryl sütür ile '8 rakamı' sütür atılmış hem de McDougall klemp ile venöz kompleks ve anterior üretra arasına girilerek ek sütür konulmuştur. Kompleksin diseksiyonu sırasında hastanın hidrasyonu kısılarak venöz pleksusun konjesyonu da azaltılmaya çalışılmıştır. Patolojik spesimenin sonucu prostat adenokarsinom Gleason skor 5+3 şeklinde raporlanmıştır. Tümör içinde yer yer

perinöral invazyon dikkat çekmiştir, tümöral lezyon bir alanda kapsüler insizyon hattında devamlılık göstermektedir. Tümör 108 bloktan 13 tanesinde izlenmiş olup yaklaşık tümör volümü %6 olarak hesaplanmıştır. On üç adet lenf nodu spesimeninin tamamı reaktif olarak raporlanmıştır. Perioperatif dönemde 1 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) yapılan hastanın postoperatif hemoglobin (Hb) seviyesi 11.3 g/dL şeklindedir. Postoperatif 4.gün dreni çekilen hastanın totalde 400cc drenajı olmuştur. On üçüncü günde üretral sondası alınan hastanın postoperatif 1. ay kontrolünde PSA seviyesi 0.01 ng/mL şeklindedir. Takipte olan hastanın günlük tek pedin kontinansı mevcut iken hasta empotan durumdadır.



Resim 1: İntraoperatif görünüm



Resim 2: Tomografi görüntüsü

Tartışma

Lokalize prostat kanserinde tedavi modalitesinin belirlenmesinde prostat volümü önemli bir yere sahiptir. Büyük prostat varlığı cerrahi tercih edilecek hastalarda diseksiyonun zorlaşması ve nörovasküler demetin ortaya çıkarılmasındaki sıkıntılar nedeniyle kanama ve postoperatif empotans riskini artırmaktadır (5,6). Prognozda preoperatif PSA seviyesi, Gleason skoru ve patolojik evrenin yanı sıra prostat boyutu da belirleyicidir (7,8). Literatürde tümör boyutu ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Briganti ve ark. 3412 küçük prostat boyutlu olguda prognoz daha iyi olduğunu (9), Freedland ve Kulkarni de boyutun azalmasının cerrahi sınır pozitifliğini azalttığını göstermişlerdir (10,11). D'amico büyük prostat varlığının preoperatif PSA seviyelerini artırdığını ancak cerrahi ve patolojik açıdan daha iyi sonuçlara sahip olduğunu belirtmiştir (12). Foley ve arkadaşları da 2003 yılındaki çalışmalarında prostat boyutunun büyümesi ile klinik önemsiz prostat kanseri saptanma olasılığının arttığını, büyük prostat volümünde PSA seviyelerinin yüksek olmasına rağmen biyopsideki Gleason skorlarının düşük olduğunu bunun da nedeninin yüksek prostat volümlü olgularda tümör volümünün daha düşük olmasına bağlanmaktadır (13). Çalışmaların büyük kısmında benzer sonuçlar yer almaktadır. Küçük volümlü olgularda tümörün daha agresif seyrettiği ve cerrahi sınır pozitifliğinin daha sık gözlemlendiği bildirilmekle birlikte büyük prostatın rekürrensle ilişkisinin bulunmadığı

sadece cerrahi teknikte zorluğa yol açtığı bildirilmiştir (2,7,10,13). Olgumuzda da literatüre benzer olarak büyük prostat volümüne rağmen cerrahi sınır pozitifliği görülmemiş ancak cerrahinin zorluğuna bağlı nörovasküler demet korunamamıştır ve hasta postoperatif empotan durumdadır.

Sonuç olarak büyük prostat volümlü olgularda radikal prostatektomi cerrahisi tercih edilecekse cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrensle ilgili bir kaygıya gerek yoktur. Ancak cerrahi tekniğin zorluğu göz önünde bulundurularak preoperatif kan replasmanı hazır bulundurulmalı ve hastaya postoperatif inkontinans ve empotans riskinden özellikle bahsedilmelidir.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8
2. Oksay T, Ergün O, Hoşcan MB, Koşar A. The effect of prostate weight on the radical prostatectomy outcomes. *J Clin Anal Med* 2012;3(1):56-8
3. Siddiqui SA, Inman BA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibovich BC, et al. Obesity and survival after radical prostatectomy: A 10-year prospective cohort study. *Cancer*. 2006 1;107(3):521-9
4. Hong SK, Chang IH, Han BK, et al. Impact of variations in bony pelvic dimensions on performing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007;69: 907-11
5. Meraj S, Nagler HM, Homel P, Shasha D, Wagner JR. Radical prostatectomy: size of the prostate gland and its relationship with acute perioperative complications. *Can J Urol* 2003;10: 1743-8
6. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28:473-90
7. Görgel SN, Şefik E, Balci U, Girgin MC, Dinçel Ç. Prostat biyopsisinde kanser saptanan hastalarda prostat boyutu ve hasta yaşının prognostik faktörlerle ilişkisi. *Turkish Journal of Urology* 2012;38(3):121-5
8. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*2005;48:546-51
9. Briganti A, Chun FK, Suardi N, Gallina A, Walz J, Graefen M, et al. Prostate volume and adverse prostate cancer features: fact not artifact. *Eur J Cancer* 2007;43:2669-77
10. Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, Terris MK, AronsonWJ, Amling CL, et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J Clin Oncol* 2005;23:7546-54
11. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, Toi A, Evans A, Trachtenberg J, et al. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol* 2006;175:505-9
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, Wein A. A prostate gland volume of more than 75 cm³ predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology* 1998;52:631-6
13. Foley CL, Bott SR, Thomas K, Parkinson MC, Kirby RS. A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates. *BJU Int* 2003;92:370-4

Magnetic Resonance Imaging findings of idiopathic intracranial hypertension in a lymphoma patient

Lenfoma tanılı hastada idiyopatik intrakranial hipertansiyonun Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları

Burcu Şahin¹, Elif Aktaş¹, Ali Hakan Kaya², Bilgin Kadri Arıbaş¹

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.04.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 28.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.19480

ÖZET

İntrakranial hipertansiyonla komplike olan lenfoma tanılı 41 yaşındaki kadın hastanın MR bulgularını sunuyoruz. Bizim olgumuzda baş ağrısı ve görme bulanıklığı olması üzerine yapılan göz muayenesinde papil ödemle birlikte normal görme keskinliği saptanmıştır. Kranial ve orbita MRG sinde empty sella, optik sinirde tortiozite, skleral düzleşme, optik disk düzeylerinde protrüzyon, optik sinir etrafında artmış BOS izlenmiştir. MR venografisinde sağ sigmoid sinüste fokal bir alanda sinyal kaybı izlenmiş olup tromboza ait olabileceği düşünülmüştür. Olgumuzun MR bulguları eşliğinde intrakranial hipertansiyonun MR bulgularını sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: intrakraniyal, hipertansiyon, psödotümör serebri, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

We herein report MR findings in a case of lymphoma complicated with intracranial hypertension in a 41 year old woman. Our patient presented with headache and blurred vision. Ophthalmic examination revealed normal visual acuity (20/20) in both eyes with papilledema. We saw empty sella, optic nerve tortuosity, scleral flattening, optic nerve head protrusion, increased perioptic cerebrospinal fluid on brain and orbit magnetic resonance imaging. Magnetic resonance venography of the brain showed lack of flow in the right sigmoid dural sinuses suggestive of venous thrombosis. We aim to present intracranial hypertension MR features with our patient's MRI findings.

Keywords: intracranial, hypertension, pseudotumor cerebri, magnetic resonance imaging

Giriş:

İdiopatik intrakranial hipertansiyon(İİH) beyin omurilik sıvı basıncının artışı ile karakterize sebebi bilinmeyen bir hastalıktır. Psödotümör serebri olarak da bilinmektedir. Genellikle doğurganlık çağındaki obez kadınlarda görülmektedir. 15-44 yaş arasındaki kadınlarda 3,5/100.000 oranında görülürken normal kilosunun %20 sinden fazla kiloya sahip 20-44 yaş arası kadınların 100000'inin 19'unda görülmektedir(1). Baş ağrısı (%94), pulsatil tinnitus(%58), fotopsi(%54), retrobulber ağrı(%44), geçiçi göz kararması (%68) ve geçiçi görme kaybına (%30) neden olabilmektedir. Altıncı kranial sinir parezisine ve papil ödeme bağlı çift görme (%38) ortaya çıkabilir(1). Bu olgumuzda lenfoma tanısı olan

papil ödem ve baş ağrısı nedeniyle İİH düşünülen hastanın manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulgularını sunmayı amaçladık.

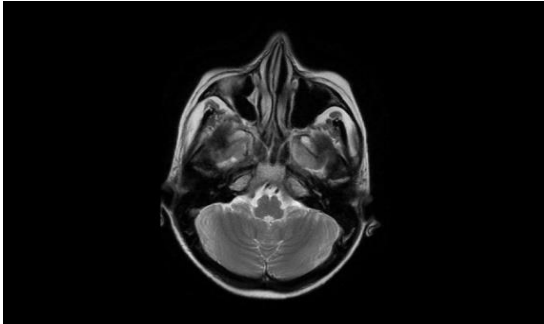
Olgu Sunumu:

Kilo kaybı ve boynunda ele gelen şişlik nedeni ile hastaneye başvuran kırk bir yaşında kadın olguya yapılan servikal lenf bezi biyopsisi sonucu periferik T hücreli lenfoma tanısı konmuştur. Tedavi altında iken tümör lizis sendromu gelişmiş, tümör lizis sendromu tedavisi sonrası gelişen görme bulanıklığı ve baş ağrısı semptomları nedeniyle yapılan göz muayenesinde papil ödemi tespit edilmiştir. Diğer nörolojik muayene bulguları normal bulunmuş olup kranial MRG incelemesinde sella boyutlarının arttığı ve suprasellar sisternin sella içerisine uzanım gösterdiği tespit

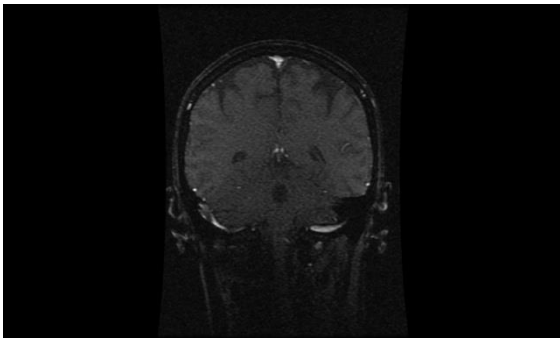
edilmiştir (Resim 1). Sağ sigmoid sinüste sinyal void kaybı izlenmiştir (Resim 2). Orbita MR incelemesinde her iki optik sinir etrafında artmış BOS'a ait sinyal izlenmiştir. Her iki optik sinir tortiozite göstermekteydi (Resim 3). Her iki bulbus okuli posteriorunda düzleşme ve optik disk düzeylerinde solda belirgin olmak üzere protrüzyon izlenmiştir. MR venografisinde sağ sigmoid sinüste fokal bir alanda sinyal kaybı izlenmiş olup tromboza ait olabileceği düşünülmüştür (Resim 4).



Resim1: Aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde her iki optik sinir etrafında artmış Bos, tortiozite gösteren optik sinirler, optik disk düzeylerinde solda belirgin olmak üzere protrüzyon izlenmiştir.



Resim 2: Aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde sağ sigmoid sinüste sinyal void kaybı izlenmektedir.



Resim 3: MR venografide sağ sigmoid sinüste fokal sinyal kaybı izlenmektedir.



Resim 4: Sagittal T2 ağırlıklı görüntülerde sella anterior-posterior çapında artma (18mm) ve suprasellar sisternin sellaya uzanımı görülmektedir.

Tartışma:

İntrakranial hipertansiyon, intrakranial basıncı artıran patolojiler nedeniyle ortaya çıkabilir. Venöz tromboz, hemorajik inme gibi durumlara sekonder beyin kan volümünün artması, intrakranial kitle ve serebral ödeme sekonder beyin volümünün artması ile koroid pleksus tümörü ve BOS akımına engel olan tümörlere sekonder BOS volümünün artmasına neden olan durumlar intrakranial hipertansiyona neden olabilir (1,2). Bizim olgumuzda sinüs trombozu kan volümünün artmasına sebep olarak intrakranial hipertansiyon bulgularına neden olmuş olabilir. Aynı zamanda hastanın tümör lizis sendromunda olması da sıvı yükünü artırarak bu bulgulara neden olabilir. Eğer etyolojiyi açıklayacak bir neden bulunamazsa İİH tanısı konulur. İİH bir ekartasyon tanısıdır. İİH'li hastaların yaklaşık %90'ında MR venografisinde transvers sinüs stenozu(TSS) tespit edilmektedir. Ancak TSS'nin İİH'nin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu kesinlik kazanmamıştır(3). İntrakranial hipertansiyonlu hastalarda MR'da posterior sklerada düzleşme(%80), boş sella(%70), perioptik subaraknoid boşlukta genişleme(%50), prelaminer optik sinirin kontrastlanması (%45), optik sinirde vertikal tortiozite (%40) ve prelaminer optik sinirin intraoküler protrüzyonu (%30) görülebilir. Bu bulgular İİH'de daha sık görülmektedir(2,4). Brodsky ve Vaphiades yaptıkları çalışmada 20 İİH tanısı olan hastada posterior sklerada düzleşme, prelaminer optik sinirde kontrastlanma, perioptik subaraknoid boşlukta genişleme, prelaminer optik sinirin intraoküler protrüzyonu, orbital optik sinirde vertikal tortiozite ve boş sella görünümü kontrol grubuna göre anlamlı yüksek

bulunmuştur (5). Agid ve arkadaşları tarafından 30 İHH'li hastada yapılan çalışmada yukarıda tanımlanan bulgular kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (6). Maralani ve Agid tarafından yapılan iki ayrı çalışmada posterior globdaki düzleşmenin İHH için yüksek spesifite gösterdiği saptanmıştır (6,7).

Sonuç:

İdyopatik intrakranial hipertansiyon için yapılan görüntüleme yöntemlerinin asıl amacı intrakranial hipertansiyona neden olabilecek patolojileri dışlamaktır. Ancak İHH'de boş

sella, posterior glob düzleşmesi, optik sinirde tortiyozite ve optik sinir kılıfında genişleme gibi bazı non-spesifik görüntüleme bulguları olduğu çeşitli literatürlerde tanımlanmıştır. Bu bulguların olması İHH için diagnostik değildir ancak papil ödem gibi diğer nörolojik bulgulara eşlik etmesi halinde tanıyı desteklemektedir. Diğer bir deyişle klinik bulgularla İHH düşünülen olgularda görüntüleme bulgularının negatif olması İHH tanısını dışlamaz ancak görüntüleme bulgularının pozitif olması tanıyı destekler.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

- 1.Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. NeurolClin. 2010;28:593-617.
- 2.Saundane AM, Bruce BB, Riggeal BD, Newman NJ, Biousse V. Association of MRI findings and visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. AJR Am J Roentgenol. 2013;201:412-8.
- 3.Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, Chakraborty S, Kingstone M, Patel V et al. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. Clinical radiology. 2012; 67: 656-663.
- 4.Skyrman S, Fytagoridis A, Andresen M, Bartek J Jr. Idiopathic intracranial hypertension and transverse sinus stenoses. BMJ Case Rep. 2013; 28:1-3.
- 5.Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. Ophthalmology 1998; 105:1686-1693.
- 6.Agid R, Farb RI, Willinsky RA, MikulisDJ, Tomlinson G. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. Neuroradiology 2006; 48:521-527.
- 7.Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, et al. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. ClinRadiol 2012; 67:656-663.

Endometrial Cancer in Bicornuate Uterus: Case Report

Bikornuat Uterusta Endometrium Kanseri: Olgu Sunumu

Osman Türkmen¹, Oben Esra Tutar¹, Günsu Kimyon¹, Mehmet Çelik¹, Alper Karalök¹, Heyecan Ökten², Taner Turan¹, Gökhan Tulunay¹

¹Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Ankara

²Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10/01/2016 Dergiye Kabul Tarihi: 01/03/2016 Doi: 10.5505/aot.2017.30074

ÖZET

Bikornuat uterusda ortaya çıkan endometrial karsinom nadiren rapor edilmiştir. Sunulan olgu 75 yaşında postmenapozal yakınması olan hastada tanımlanmıştır. Daha önce sunulanlardan farkı bikornuat uterusun bir taraftaki boynuzunda endometrial karsinom, diğer taraftaki boynuzunda endometrial polip belirlenmesidir ve bunların her ikisi de postmenapozal kanama nedenidir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, Bikornuat uterus, Endometrial polip, Postmenapozal kanama

ABSTRACT

Endometrial carcinomas arising in a bicornuate uterus has been very rarely reported before. Our case report has been identified in 75-year-old patient with postmenopausal bleeding. Unlike previously reported cases, our case showed endometrial carcinoma in one horn and endometrial polyp in the other horn of bicornuate uterus, both of which are among the causes of postmenopausal bleeding.

Keywords: Endometrial cancer, Uterus bicornuate, Endometrial polyp, Postmenopausal bleeding

Giriş

Bikornuat uterus, müllerian kanalın parsiyel füzyon eksikliğinden kaynaklanan anomalidir. Genellikle birbiriyle ilişkili iki ayrı uterin kavite ve tek bir serviks ile karakterizedir. Füzyon başarısızlığının derecesine göre daha kısmi bir ayrılmayla sonuçlanabileceği gibi ayrılma serviks kadar uzayabilir (1).

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir. Endometrial biyopsi ile tanı şansının yüksek olduğu bu tümörde anormal vajinal kanama erken dönemde klinik tanı konmasını sağlar. Birincil tedavi histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve gereken durumlarda lenfadenektomidir. Hastaların dörtte üçünde sadece cerrahi ile tedavi edilebilen düşük grade düzeyli uterusla sınırlı hastalık mevcuttur. İleri evrelerde adjuvant radyoterapi, kemoterapi veya her ikisi birden gerekebilmektedir (2).

Endometrial polipler yaygındır. Persiste kanaması olan postmenopozal kadınlarda %38 oranında polip saptanmıştır.

Transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi, histerosalpingografi tanı amaçlı kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir. Tanı ve tedavide histeroskopi altın standarttır (3).

Postmenopozal kanama çoğunlukla iyi huylu patolojilerden kaynaklanır. En sık nedeni atrofidir. Polip başlıca sebepler arasındadır. Olguların büyük çoğunluğunun postmenapozal dönemde olduğu endometrium kanserinde en sık semptom postmenopozal kanamadır ve bu nedenle bu semptomun varlığında tanı amaçlı probe küretaj veya histeroskopi ile endometrial örnekleme yapılması gereklidir (4).

Bikornuat uterusda tek başına polip olan kaviteden yapılan örnekleme kanama sebebinin teşhis edildiği yanılgısını doğurup kanser teşhisinin atlanmasına neden olacaktır. Bu makalede uterus boynuzlarının birinde postmenapozal kanama nedeni olarak benign patoloji olan endometrial polipin diğer boynuzunda ise endometrial kanserin olduğu olgunun sunulması amaçlandı.

Olgu

Obez (vücut kitle indeksi:39 kg/m²), gravida 3, parite 3, ölü doğum 3 ve yaşayan 0 olan 75 yaşındaki hastaya postmenapozal kanama yakınmasıyla dış merkezde endometrial örnekleme yapılmış olup patoloji sonucunun endometrial kanser olarak belirtilmesi üzerine hastanemize yönlendirilmiştir. Jinekolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Transvajinal ultrasonografide 20x39 mm boyutlarında uterus bikornuat görünümde, endometrium kavitelerden birinde 12 mm, diğerinde ise yer yer hipoeoik alanlar içermekle beraber 16 mm ölçülmüştür. Bilateral overler atrofik olarak tanımlanmıştır. Endometrial biyopsi sonucu malign epitelyal tümör şeklinde rapor edilmiştir. Bunun üzerine yapılan laparotomide uterus didelfis halindeydi, her iki over ve tuba uterina ve diğer intraabdominal organlar normal olarak değerlendirildi. Ekstrafasiyal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve omental biyopsiyi içerecek şekilde hastaya evrelendirici cerrahi uygulandı.

Patolojik değerlendirmede; materyalin makroskopisinde uterusu bikornus unikollis anomalisi belirlendi. Sol boynuz boyutu 5x3x1 cm, sağ boynuz boyutu 4x3x1 cm ve serviks boyutu 5x4 cm olarak ölçüldü. Sol taraftaki uterusun kesitinde lümeni tamamen dolduran, polipoid tarzda büyümüş 3x2x0.5 cm ölçülerinde tümöral lezyon; sağ taraftaki uterusun kesitinde 5 cm uzunluğunda ve 1 cm çapında polip yapısı mevcuttu, sağ endometrium diğer kısımlarda 0.1 cm ölçüldü (Resim 1).

Histopatolojik incelemede sol taraftaki uterusu grade 1 endometrioid tip adenokarsinom ve sağ taraftaki uterusu endometrial polip tespit edilmiştir (Resim 2). Her iki over ve tuba uterinada patoloji izlenmemiş ve lenf nodları reaktif olarak belirlenmiştir. Nihai patoloji sonucunda hasta 2009 FIGO kriterlerine göre evre 1B olarak tanımlanmıştır.

cerrahi uygulandı.

Patolojik değerlendirmede; materyalin makroskopisinde uterusu bikornus unikollis anomalisi belirlendi. Sol boynuz boyutu 5x3x1 cm, sağ boynuz boyutu 4x3x1 cm ve serviks boyutu 5x4 cm olarak ölçüldü. Sol taraftaki uterusun kesitinde lümeni tamamen dolduran,

polipoid tarzda büyümüş 3x2x0.5 cm ölçülerinde tümöral lezyon; sağ taraftaki uterusun kesitinde 5 cm uzunluğunda ve 1 cm çapında polip yapısı mevcuttu, sağ endometrium diğer kısımlarda 0.1 cm ölçüldü (Resim 1).



Resim 1. Bicornuat uterus;

*eğri ok:*tümöral lezyon, *düz ok:* endometrial polip

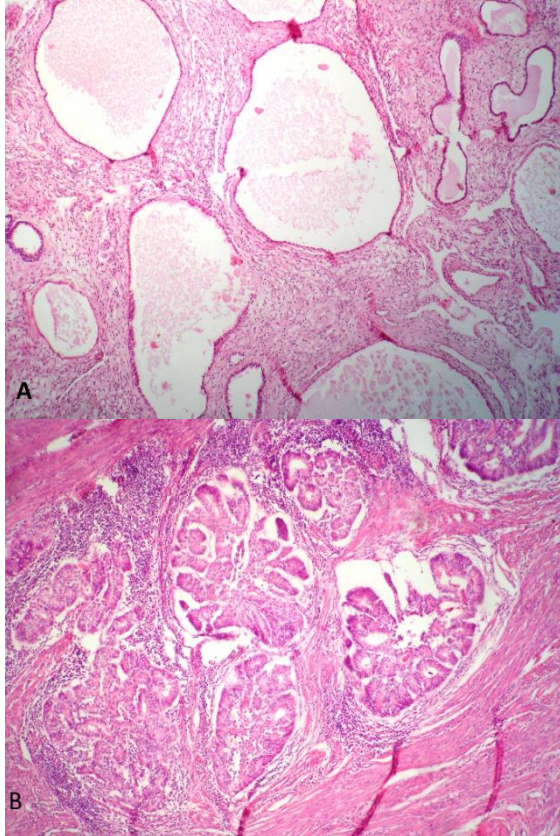
Histopatolojik incelemede sol taraftaki uterusu grade 1 endometrioid tip adenokarsinom ve sağ taraftaki uterusu endometrial polip tespit edilmiştir (Resim 2). Her iki over ve tuba uterinada patoloji izlenmemiş ve lenf nodları reaktif olarak belirlenmiştir. Nihai patoloji sonucunda hasta 2009 FIGO kriterlerine göre evre 1B olarak tanımlanmıştır.

Tartışma

Uterin malformasyonlar ile endometrial kanser risk artışı arasında bildirilmiş bir ilişki yoktur (5). Bicornuat uterusu gelişen endometrial kanser vakası oldukça nadir rapor edilmiştir. Çoğu olguda tek boynuzda endometrium kanseri görülmekte iken, daha nadir olarak her iki uterus boynuzunda endometrium kanserinin geliştiği olgular da sunulmuştur (6, 7).

Sunulan olguda soldaki uterusu endometrium kanseri mevcutken sağdakinde endometrial polip saptandı. Endometrium kanseri ve endometrial polip kadınlarda

anormal vajinal kanamaya sebep olabilmektedir. Anormal vajinal kanamalarda hedef kanseri dışlamak ve altta yatan nedeni saptamaktır. Kanserini ekarte etmek için endometrial biyopsi önemlidir. Bikornuat uterusda nadiren her iki boynuzda kanser meydana gelmektedir. Bu nedenle tek boynuzdan örnekleme kanser tansının atlanmasına sebep olabilir.



Resim 2. Olgunun mikroskopik histopatolojik bulguları (A) Endometrial polip; (B) Endometrioid tip adenokarsinom, grade 1

Bikornuat uterus anomalisi nadir görülmesine rağmen bu anomaliye sahip olan kadınların belirlenmesi tanı atlanmaması açısından değerlidir. Her iki kavitenin dikkatli şekilde taranması gerekmekte olup tek kavitenin taranması tanı eksikliğine yol açabilir.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Bradshaw K D. Chapter 18 Anatomic disorders, sayfa: 850, In: Schorge J O, Williams J W (eds). Williams Gynecology. McGraw-Hill Medical, New York, 2008
2. Schorge J O, Miller D S. Chapter 33 Endometrial Cancer, sayfa: 1370, In: Schorge J O, Williams J W (eds). Williams Gynecology. McGraw-Hill Medical, New York, 2008
3. Yaşar L, Arıcı B. Endometriyal poliplerde sayı, çap ve lokalizasyonun; laboratuvar, klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisi, T. C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Doğum Kliniği, 2009
4. Munot S, Lane G. Modern management of postmenopausal bleeding. Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health 2008; 13(5):20–24
5. Renaud M C, Le T. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. Joint Socg-Goc-Scc Clinical Practice Guideline 2013; 35(4):380-381
6. Shirley S, Devi V, Krishnamurthy R, Nabhi M, Majhi U, Selvaluxmy G. Endometrial adenocarcinoma involving both horns of a bicornuate uterus. Journal of Cancer Research and Therapeutics 2010; 6(3):304-306
7. Munkhdelger J, Mia-Jan K, Soo Cha D, Eom M. Endometrial carcinoma arising in a bicornuate uterus. Obstet Gynecol Sci. 2014; 57(5): 401–404

Abdominal wall metastasis (recurrence) in uterine cervix carcinoma: Report of 2 cases

Serviks kanserinin karın duvarı tutulumu: Nadir iki vaka sunumu

Ayşegül Öksüzöğlü¹, Sevim Turanlı², Aylin Kalınbaçoğlu³, Nilüfer Çetinkaya¹, Özlem Yörük¹, Ali Levent Şirvan⁴, Tayfun Güngör¹

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.04.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 11.05.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.32932

ÖZET

Serviks kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Hastaların %30'unda ilk 2 yıl içinde rekürrens saptanır. En sık görülen rekürrens yerleri parametrium, pelvik lenf nodları ve vajinadır. Uzak organ metastazları en sık karaciğer, akciğer ve kemik dokuda görülür. Yumuşak doku, iskelet kası ve abdominal duvarda metastatik tutulum son derece nadirdir. Abdominal duvarda dren yeri ve insizyon yerinde, laparaskopi sonrası port giriş yerlerinde tümör tutulumları bildirilmiştir. Biz nadir görülmesi nedeniyle iki vakada skuamöz hücreli serviks kanserinin abdominal duvarda metastatik tutulumunu rapor ettik.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, rekürrens, abdominal duvar, metastaz

ABSTRACT

Cervix carcinoma is the fourth most common cancer in women in the world. In 30 % of patients recurrence occurs in the first 2 years. It is mostly recurs in parametrium, pelvic lymph nodes and vagina respectively. It metastasizes most frequently to liver, lung and bones. Metastasis to soft tissue, skeletal muscle or abdominal wall is too rare. In the literature, it has been reported tumor involvement of the entrance of drainage catheter or abdominal wall incision or entrance of ports after laparoscopy. We have reported here 2 cases of abdominal wall metastasis of squamous cell cervix carcinoma since it was seen rarely.

Keywords: Cervical carcinoma, recurrence, abdominal wall, metastasis

Giriş:

Düzenli tarama programlarıyla görölme oranı düşürülmeye çalışılsa da, serviks kanseri tüm dünya kadınlarında meme, kolorektal ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sıklıkla görölmektedir (1). Adjuvan radyoterapi uygulamasıyla birlikte lokal kontrolün daha iyi sağlanmasına ve bu nedenle hastaliksız sağ kalım süresinde artış görölmesine rağmen olguların %20-30'unda sıklıkla primer tedavi sonrası 18-24. ayda rekürrens saptanmaktadır. Rekürrens oranları hastalık evresine, primer tedavi modalitesine ve uygulanan adjuvant tedavi yaklaşımına bağlı olarak değişmekle birlikte evre IB olgularda %10, IIA olgularda %17, IIB olgularda %23, III olgularda %42 ve evre IV olgularda %74 olarak bildirilmiştir (2).

Serviks kanserinin abdominal duvar, yumuşak doku, iskelet kası, deri ve subkutan doku metastazları son derece nadirdir (3). Biz iki vakada nadir görölmesi nedeniyle skuamöz hücreli serviks kanserinin abdominal duvarda metastatik tutulumunu rapor ettik.

Olgu Sunumu 1:

56 yaşında kadın hasta karın ağrısı ve vajinal kanama şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Jinekolojik muayenede servikse lokalize tümöral oluşumdan biyopsi alındı. Patoloji sonucu non keratinize büyük hücreli skuamöz hücreli karsinoma olarak raporlandı. Metastatik hastalık tespiti amacıyla abdomen ve pelvik tomografi incelemeleri yapıldı, uzak organ

metastazı saptanmadı. Anestezi altında yapılan değerlendirmede vajen arka duvara uzanım gösteren 4 cm'lik tümöral oluşum izlenmesi nedeniyle evre IIA1 serviks kanseri tanısıyla radikal histerektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Hastaya adjuvan amaçlı pelvik radyoterapi uygulandı. Düzenli takip protokolüne uymayan hasta 2 yıl sonra yaygın karın ağrısı şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenede karın duvarında sol paramedian alanda 3x4 cm'lik sert hareketsiz kitle palpe edildi. Yapılan jinekolojik muayene, smear testi ve akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Hastada metastatik hastalık düşünülmesi nedeniyle toraks ve abdomen tomografisi çekildi. Tomografide batın ön duvarında rektus kasına kadar uzanan 3.6x4 cm'lik kitle lezyonu görüntülendi, uzak metastaz veya cuff rekürrensine ait bulgu saptanmadı. Karın duvarında tespit edilen kitleye geniş cerrahi eksizyon yapılmasına karar verildi. Sol paramedian kesi ile batın duvarından rektus kasına kadar uzanan ve kas dokusuna invaze 5 cm'lik solid kitle cerrahi sınır gözetilerek geniş eksize edildi. Patoloji sonucu: squamöz hücreli karsinom metastazı olarak raporlandı (resim 1). Hastaya 3 kür platin bazlı kemoterapi verildi. 5 ay sonra hasta kaybedildi.

Olgu Sunumu 2:

1,5 yıl önce Evre IIA serviks kanseri tanısıyla radikal histerektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonunu takiben adjuvan pelvik radyoterapi alan 55 yaşında kadın hasta karın sağ yan duvarda ele gelen ağrılı kitle nedeniyle hastanemize başvurdu. Muayenede sağ üst kadran lateralde sınırı net olmayan karın duvarı ve alt kaburgalarla iştiraki olduğu düşünülen fikse 7-8 cm'lik kitle saptandı. Jinekolojik muayenesi, smear testi, akciğer grafisi ve biokimyasal analizler normaldi. Toraks ve abdomeni içeren tomografik incelemede pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve pelvik lokal nüks bulgusuna rastlanmazken, karaciğer sağ lop posterior segment inferoposterior sınırdan batın duvarına egzofitik uzanan 57x46 mm boyutlarında lobule, kalın cidarlı solid kitle lezyon izlendi. tru-cut biopsi yapıldı, sonuç epitelyal tümör metastazı olarak raporlandı. Hasta genel cerrahi kliniğine konsülte edildi ve kitlenin total çıkarılmasına karar verildi. Eksplorasyonda sağ hepatik fleksuraya yapışık, karaciğer inferolateral sınırından retroperitona

uzanan, gerota fasiasına yapışık, batın duvarına infiltr, fikse 8 cm'lik kapsüllü tümöral kitle izlendi. Kitle karaciğer ve alt kotlara invazyeydi. Batın içinde başka patoloji saptanmadı. Karaciğer segment 7 ve 11-12. kotları da içine alacak şekilde kitle total eksize edildi. Patoloji sonucu; az diferansiye yassı epitel hücreli karsinom metastazı olarak raporlandı. Hastaya adjuvan tedavi olarak sisplatin-5fluorourasil içeren kemoterapi planlandı, ancak hasta 1 kür tedavi sonrası kemoterapiyi kabul etmedi. Operasyondan 10 ay sonra hasta operasyon lojunda ağrılı ele gelen kitle nedeniyle tekrar başvurdu. Batın duvarında önceki ameliyat alanında 10x15 cm nüks tümör ve gelişen nekroza bağlı olduğu düşünülen apse izlendi. Aps drenajı ve antibiyotik tedavisi verilen hasta yaygın hastalık nedeniyle 3 ay sonra kaybedildi.

Tartışma:

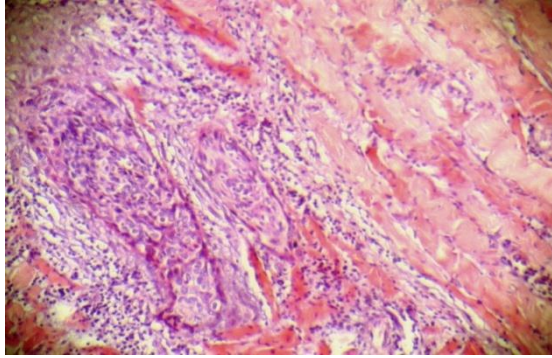
Serviks kanserinin yayılımı genellikle direkt lokal yayılım ve lenfatikler yoluyla parametrium, pelvik lenf nodları ve vajinaya olurken, uzak organ metastazları en sık karaciğer, akciğer ve kemik dokuda görülür. Literatürde beyin, orbita, meme, kalp, perikard, oral kavite yumuşak dokusu, tiroid, böbrek, over, labia, bağırsak, ve dalak gibi nadir organ tutulumları da rapor edilmiştir (4). Abdominal duvarda serviks kanserinin yayılımı oldukça nadirdir. Literatürde ileri evre, metastatik hastalıkta ve immünsüprese hastalarda rapor edilmiştir. Abdominal duvarda, dren yeri, epizyotomi ve insizyon skarı üzerinde, umblikusda, laparaskopi ve robotik cerrahi sonrası sonrası port giriş yerlerinde tümör nüksleri bildirilmiştir (5). Cilt metastazlarının en sık görüldüğü yerlerden biri de abdominal duvardır. Dermal ve supdermal alanda nodül, ülser veya plak şeklinde görülürler, lokalizasyona göre deformite oluşturabilirler.

Karın duvarı metastazlarında etiyolojide birçok faktör suçlanmıştır. Cerrahi sırasında insizyon yerine direkt implantasyon, mikrosirkülasyondaki fibrin platelet depozitlerinin tümör hücrelerini hapsedmesi, yara hipoksisi, insizyon bölgesinde anjiogenezise yol açan asidotik ortam, ileri evre hastalık, peritonitis karsinomatoza, lenf nodlarına yayılım ve adenokarsinoma hücre tipi sayılabilir(6). Biz bir vakamızda paramedian alandan rektus kasına kadar uzanan kitle tespit

ederken, diğer vakada metastaz yeri insizyon hattından uzaktaydı ve hastalık yinelemesi 11-12. kotları ve karaciğeri kısmen invaze etse de lokalizeydi.

İmachi ve ark. serilerinde abdominal duvar metastazlarında tümör tipinin önemli olduğunu ve adenokarsinomların skuamöz hücreli karsinoma göre 6 kat daha fazla görüldüğünü bildirdiler (7). Ancak bizim her iki vakamızda da hücre tipi skuamöz hücreli karsinomdu.

Karın duvarı metastazı gelişen hastalarda karın duvarında ağrı şikâyeti olabileceği gibi hastalar tamamen asemptomatik olup, kitle muayene esnasında saptanır. Dikkatli ve özenli yapılacak bir muayene ve görüntüleme teknikleri ile abdominal duvar metastazlarının tanısı konabilir. Vakalarımızın ikisi de ağrı nedeniyle hastaneye başvurmuş ve muayene sırasında kitle tespit edilmişti. Uygun vakalarda tanı için biyopsi alınması gerekir. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmalıdır. Prognoz kötüdür. Karın duvarı metastazlarında ve skar rekürrenslerinde ortalama yaşam süresi 8,5 aydır(7).



Resim 1: Çizgili kas lifleri arasında scc hücre adaları (20x)

Referanslar

1. Pimple S, Mishra G, Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Feb;28(1):4-10
2. Sardain H, Lavoue V, Redpath M, Bertheuil N, Foucher F, Levêque J. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2015 Aug;41(8):975-85.
3. Fulcher AS, O'Sullivan SG, Segreti EM, Kavanagh BD. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. Radiographics. 1999 Oct;19:103-16.
4. Maheshwari GK, Baboo HA, Ashwathkumar R, Dave KS, Wadhwa MK. Scalp metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Cancer. 2001 May-Jun; 11(3):244-6.
5. Kim B, Huh SJ, Kim BG. Port site metastasis after robotic-assisted laparoscopic hysterectomy for uterine cervical cancer: a case report and literature review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013 Dec;52(4):558-63.
6. Iavazzo C, Madhuri K, Tailor A, Butler-Manuel S. Incisional site metastasis in a patient with cervical carcinoma: a case report and review of

Tedavi hastalığın yaygınlığına göre bireyselleştirilmelidir. Yaygın ileri evre hastalık ve uzak organ tutulumlarında radikal tedavi yapılamazken, lokalize karın duvarı metastazlarında geniş cerrahi eksizyon, kemoterapi, ve radyoterapi tercih edilebilir (8). Geniş eksizyon ve kemoterapi kombinasyonu en çok tercih edilen seçenektir (8). Platin bazlı kemoterapiler tercih edilir. Cerrahi sonrası radyoterapi uygun vakalarda uygulanabilir. Lokalize, soliter ve cerrahi rezektabl kitlelerde metastazektomi uygun yaklaşımdır. Geniş kitle eksizyonlarında abdominal duvar rekonstrüksiyonu gerekebilir. Deri ve supkutan dokuyu kapsayacak alacak şekilde geniş eksizyonlarda flep ve meshler kullanılmaktadır (9).

Sonuç:

Serviks kanserinde radikal cerrahi sonrası abdominal duvar metastazı nadir görülen bir durumdur. Serviks kanseri tanısı ile izlenen hastalarda karın duvarında kitle tespit edildiğinde metastatik tutulum akla gelmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok



- the literature. Case Rep Obstet Gynecol. 2012;2012:593732.
7. Imachi M, Tsukamoto N, Kinoshita S, Nakano H. Skin metastasis from carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 1993;48:349–354.
 8. Sharma DN, Chawla S, Chander S, Gairola M, Thulkar S, Singh MK. (2000). Cervical carcinoma recurring in an abdominal wall incision. Clin Oncol. 2000;12(6):354-6.
 9. Neven P, Shepherd JH, Tham KF, Fisher C, Breach N. Gynecol Oncol. Reconstruction of the abdominal wall with a latissimus dorsi musculocutaneous flap: a case of a massive abdominal wall metastasis from a cervical cancer requiring palliative resection, Gynecologic Oncology. 1993; 49: 403-06

Glomus Tumor of the Buccal Mucosa

Bukkal mukozanın Glomus tümörü

Caner Kılıç¹, Pınar Atabey¹, Samet Özlügedik¹, Ümit Tunçel¹, Nazan Bozdoğan²

¹Dr.A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği Ankara, Türkiye

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

Dergiye Ulaşma Tarihi:17.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:29.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.66588

ÖZET

Glomus tümörü, glomus cisminin arteriyel segmentinden kaynaklı vasküler bir tümördür. Oral kavite ve bukkal mukozada nadiren görülen bu oluşum benign ve malign mukozalar lezyonlarla karışabilmektedir. Bukkal mukozada beyaz renkli, ağrılı lezyon ile tarafımıza başvuran 54 yaşında erkek hastadan alınan biopsi glomus tümörü olarak raporlandı. Tedavide total kitle eksizyonu bacak cildinden alınan kısmı kalınlıkta cilt grefti ile rekonstrükte edildi. Bir yıllık takibinde nüks izlenmedi. Bu lokalizasyonda nadiren görülen glomus tümörü literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Bukkal mukoza, Beyaz plak, Glomus tümörü

ABSTRACT

Glomus tumor is a vascular tumor originating from the arterial segment of the glomus body. This formation is rarely seen in the oral cavity and buccal mucosa and can be mixed with benign and malignant mucosal lesions. Histopathological evaluation of the biopsy taken from a 54 year-old patient who presented with a painful white lesion in the buccal mucosa was reported to be a glomus tumor. For treatment of this tumor, total mass excision was performed and reconstruction was performed with a split-thickness skin graft obtained from the skin of the lower extremity. No recurrence was observed during one year of follow-up. A glomus tumor rarely seen in this localization is presented here in light of literature findings.

Keywords: Buccal mucosa, White plaque, Glomus tumor

Introduction

Oral mucosal lesions are seen histopathologically as lipomatous lesions, salivary gland tumors, hamartomas and neurovascular lesions. Tongue, lip and buccal mucosa are the anatomic localizations that these lesions are most frequently localized (1). It has been reported in many publications that leukoplakia, lichen planus and pemphigus vulgaris schwannoma are among the differential diagnosis when white colored lesions are seen in buccal mucosa. Malignant lesions, especially squamous cell carcinoma may also be mixed up with these lesions with their non-ulcerated image.

Glomus tumor is an arteriovenous anastomosis pathophysiologically and is developed from the body responsible of thermoregulation. Formations not originating

from the main vascular structures are seen as round bodies, purple in color and raised from the surface (2). They are seen commonly in the dermis or subcutaneous tissue of the extremities. While they are seen most frequently in the neck in the head and neck region, it may also be seen in the buccal mucosa, although rare (3). Sensitivity to local temperature changes and paroxysmal pain and local tenderness are characteristic properties of these tumors. We planned to present this rarely reported case seen in the buccal mucosa together with a literature search.

Case

A 54 year-old male patient presented to our clinic with a progressively growing lesion localized at the posterior right buccal mucosa

for the last 6 months. Upon physical examination, a hyperemic mass, with a white plaque formation, elevated from the surface and painful on palpation was seen (Figure 1). Incisional biopsy was reported histopathologically to be a glomus tumor (Figure 2). Total mass excision was performed for treatment. During the operation, the mass was observed to be invaded to the muscle tissue at the center. The defect performed was reconstructed with a split-thickness skin graft taken from the skin of the leg. Examination at the first postoperative year follow-up revealed no morbidity secondary to the operation or recurrence at the buccal mucosa and the skin of the cheek.



Figure 1: Preoperative mass lesion

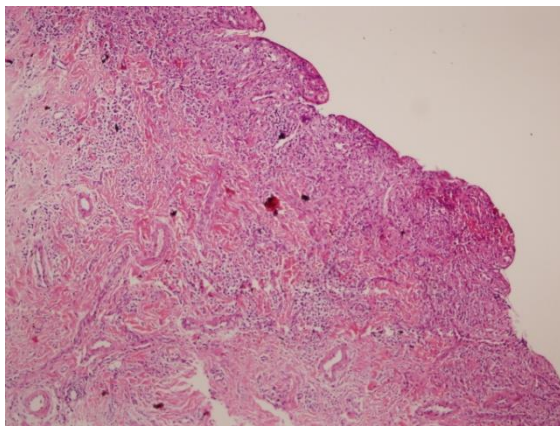


Figure 2: Histopathologically appearance

Discussion

Glomus body is formed from an arteriovenous shunt responsible of thermoregulation and an arteriole, venules and a sympathetic nerve

feeding this shunt. Glomus tumor, on the other hand, originates from the sucquet Hoyer canal of the arterial segment of the glomus body. Although the cause of the proliferation of this angiomatous tissue is unknown, most commonly trauma is accused as the reason (4). They are generally benign tumors; however, Folpe et al reported that benign lesions with a depth of > 2cm and a high mitotic activity might demonstrate malignant transformation (5).

Glomus tumor was classified by Eyster and Montgomery in two types, one of which is characterized with its classical, painful and solitary type and is histologically associated with a blood vessel network and neurofibrils and is capsulated. It is frequently seen in the subungual region; however may be seen in the feet, forearm, bone and oral and nasal cavity, although rare. The second type is the multiple type and is characterized by painless hemangiomas and is non-capsulated and is formed of cavernous vessels histologically (3). Multiple tumors are seen less commonly than the solitary types and are more frequent among males and children (6,7). Solitary lesions are sporadic and multiple lesions demonstrate a dominant trait. Solitary lesions are seen as nodular lesions with dimensions starting from a couple of millimeters and reaching to bigger sizes. These nodular lesions, especially the ones located in the nail bed may cause severe pain. The pressure of the vascular net on the sympathetic system has been reported to cause pain (2).

This case presented here was a solitary lesion and there was no family history. These tumors are stained with SMA and vimentin immunohistochemically. This presented case was stained with Fli and CD34 and was vimentin positive.

Painful tumors known as the abbreviation “LEND AN EGG”, leiomyoma, eccrine spiradenoma, neuroma, dermatofibroma, angioliopoma, neurilemmoma, endometriosis-cutaneous, glomus tumor and granular cell tumors are among the differential diagnoses of glomus tumors, and especially the ones with a skin involvement. These tumors seen rarely localized at the upper and lower respiratory tract have been defined in many different localizations. Wang et al reported a rarely seen tracheal glomus case with complaints of recurrent cough and dark red bleeding (8). Kessaris et al also reported a

glomus tumor in the hard palate that can be an example of oral cavity glomus tumors (9). Gaut et al reported a case in the ethmoid roof of the nasal cavity with an extension to the cranial fossa and radiotherapy was used in the treatment of the tumor (10).

Two cases have been reported in buccal mucosa and differential diagnosis includes the frequently seen lichen and pemphigus as well as lymphangioma, a benign hamartomatous lesion originating from lymphatic vessels to non-ulcerated buccal mucosal squamous cell carcinoma (11).

Total surgical excision is recommended in the treatment (8,9). Carbon dioxide laser treatment has been reported to cause more cosmetic results in cutaneous lesions (12). Incomplete resection results in recurrence. We performed a total mass excision and reconstruction with a split-thickness skin graft obtained from the leg. No recurrence was seen during the follow-up period of almost one year and no morbidity secondary to the operation was observed. The diagnosis and treatment of these lesions are important since they recur when excised without an adequate surgical tissue margin and lesions with a longer vertical length might demonstrate malignant transformation. Therefore, it should be considered in the differential diagnosis and delays in the histopathological diagnosis of the buccal mucosal lesions in white color should be prevented.

FINANCIAL DISCLOSURE: We did not receive financial support for this article.

CONFLICT OF INTEREST: In the article, there is no conflict of interest in any.

References

1. Allon I, Kaplan I, Gal G, Chaushu G, Allon DM. The clinical characteristics of benign oral mucosal tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(5):438-43
2. Lever FW, Lever GS. *Histopathology of The Skin*. Philadelphia: Lippincott Comp, 1983 pp633-636
3. Yu HJ, Kwon SJ, Bahn JY, Park JM, Park YW. Localized multiple glomus tumors of the face and oral mucosa. *J Dermatol*. 2000;27(3):211-3
4. Chen WC, Lee TS, Ku MC, Hsu KC. Glomus tumors of the upper extremity: Experience with twelve cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1995;55(2):163-7
5. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Miettinen M, et al. Atypical and malignant glomus tumors: analysis of 52 cases, with a proposal for the reclassification of glomus tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):1-12
6. Kohout E, Stout AP. The glomus tumor in children. *Cancer*. 1961;14:555-66
7. Mackic RM: Glomus tumor in Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds): *Book/ Wilkison/ Ebling. Textbook of Dermatology*, Blackwell Science, London, 1998, pp1283-1285
8. Hui Wang, Jun Xie, Yan Tan, Jingting Jiang Glomus tumor of the trachea: a rare case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(8): 9723–9726
9. Kessaris P¹, Klimis T, Zanakis S. Glomus tumour of the hard palate: case report and review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2001;39(6):478-9.
10. Gaut AW, Jay AP, Robinson RA, Goh JP, Graham SM. Invasive glomus tumor of the nasal cavity. *Am J Otolaryngol*. 2005;26(3):207-9
11. Allon I, Allon DM, Gal G, Anavi Y, Chaushu G, Kaplan I. Re-evaluation of common paradigms regarding the clinical appearance of oral mucosal malignancies. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(9):670-675
12. Padilla RS: glomus tumor in Dermis DJ (ed): *Clinical Dermatology*, JB lipincott, Philadelphia, 1997 p 7- 69

ATYPICAL PRESENTATION IN LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: Hearing Loss, Diabetes Insipidus, & Extensive Cutaneous Lesions with Nail Dystrophy

LANGERHANS HÜCRELİ HISTİOSİTOZDA ATİPİK PRESENTASYON: İşitme Kaybı, Diabetes İnsipitus & Tırnak Distrofisi ile Beraber Geniş Kutanöz Lezyonlar

Cemil Hocaade¹, Mutlu Doğan¹, Ahu Yorulmaz², Servet Güreşçi³, Deniz Cılız⁴, Elvan Evrim Tuna⁵, Nurullah Zengin¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

⁴Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

⁵Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.03.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 23.03.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.70299

ÖZET

Langerhans hücreli histiositoz (LCH) CD-1a boyanması gösteren klonal proliferatif lenfhistiositik bir hastalıktır. Hastalık unifokal veya multifokal tek bir sistemi veya birçok sistemi tutacak şekilde geniş bir klinik seyir gösterebilir. Tutulan alana göre diabetes insipidus, işitme kaybı veya tırnak değişiklikleri oluşabilir. Burada atipik presentasyon gösteren iki vakayı literatür derlemesi ile beraber sunduk.

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreli histiositoz, diabetes insipidus, işitme kaybı, tırnak distrofisi

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a clonal proliferative lymphohistiocytic disorder with mainly CD-1a positive staining. It has a wide spectrum of unifocal or multifocal mono or multisystemic disease. Rare symptoms like diabetes insipidus, hearing loss or nail dystrophy might also occur according to the involved sites. In here, two cases of LCH with atypical presentation are reported with review of the literature.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, diabetes insipidus, hearing loss, nail dystrophy

Background

Langerhans cell histiocytosis (LCH) which was known as histiocytosis-X formerly is a rare clonal proliferative lymphohistiocytic disorder accompanying with skeletal (osteolytic bone metastasis) or extraskeletal lesions such as visceral, skin or central nervous system (CNS) involments (1-3). It occurs with an estimated incidence of 4-4,6 per million in childhood and 1-2 per million in adults (4). Aberrant immunomodulation with a predominance of large, mononuclear CD1a-positive dendritic cells infiltration has a key role in pathogenesis. S-100, CD1a & CD207 positivity on immunohistochemical (IHC) staining is a cornerstone in histopathological diagnosis (5,6).

The clinical presentation and severity depend on the involved regions (2-4,7). Billiary cirrhosis, diabetes insipidus (DI) or hearing loss in mastoid infiltration might also occur in rare involvements of liver, CNS or mastoid (8-10). The prognosis and treatment modalities (local / systemic) depend on the sites and extent of the disease. Spontaneous regressions might also occur in those with limited involvement (11).

Langerhans cell histiocytosis in two cases with atypical presentations is discussed in this report with review of the literature.

Case 1

A 24-year old female was admitted to the hospital with disseminated skin lesions and icterus, hyperbilirubinemia with transaminase elevation besides constitutional symptoms such as weight loss, malaise and disseminated pain.

She had non-healing wounds on her face, neck, armpits and groins. She has had skin lesions and dystrophic nail changes for 9 years and intermittent polydipsia for a year on history. Her skin & nail lesions worsened during last year. She was referred to our center after she has progressed with vincristine and prednisone upon an unclassified lymphoproliferative disorder on pathology at another center. She had hypothyroidism with no remarkable family history. On physical examination, she had generalized bilaterally cervical, occipital & axillary lymphadenopathy (LAP) besides hepatomegaly. In addition, she had left abducens nerve palsy on ophthalmological evaluation. Upon dermatologic examination, we observed numerous erythematous-brownish papules with serous to thick hemorrhagic crusts with confluence to form plaques distributed over face, scalp, flexural areas, nipples and areolas (Figure 1a, 1b, 1c); exophytic, vegetative tumours with multilobulated surface on perioral, nasolabial regions and chin (Figure 1a); moist red eroded and ulcerated areas in axillary and inguinal regions (Figure 1b, 1c) and onychia of all finger nails (Figure 1d). Her repeated skin biopsy revealed LCH with epidermal ulceration and subepidermal atypical histiocytoid cell infiltration with giant nuclei and pale cytoplasm. These cells had 'coffee bean-like' nuclei in papillary dermis extending into the epidermis with an admixture of inflammatory cells like eosinophils, neutrophils, lymphocytes and plasma cells in the dermis (figure 2a). Histiocyte markers (S100, CD1a) were positive on IHC staining (figure 2b, 2c). Laboratory tests were suggestive of hyperbilirubinemia (total/direct bilirubin: 7,3/6,2 mg/dL) and elevation of transaminases [aspartate aminotransferase (AST): 221 IU/L, alanine aminotransferase (ALT): 423 IU/L], alkaline phosphatase (ALP): 2873 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT): 3020 IU/L and lactate dehydrogenase (LDH): 4726 IU/L, respectively. She had hyponatremia (128; N=135-145 mEq/L), with high levels of prolactin (28,79; N=4,23-23, 3 ng/mL) & thyroid-stimulating hormone (7,5; N=0,27-4,2 μ IU/mL). She had no bone marrow involvement. She had heterogeneity and hyperechogenic thickening around portal vein on liver ultrasonography (US) while she had a 38x32x29 mm solid lesion with cystic and necrotic components in the pons extending to

the cerebellary peduncles and indentation to the fourth ventricle on magnetic resonance imaging (MRI) (figure 3a, 3b, 3c). There were disseminated cervical, supraclavicular, axillary and intraabdominal LAPs with a greatest diameter of 40x11 mm close to the left carotid artery on toracoabdominal computerized tomography (CT). She had also disseminated millimetric cystic nodular pulmonary lesions with cystic hepatic involvement which were considered as LCH involvement after other causes were ruled out. She had central hypothyroidism without an additional thyroidal involvement. She had prominent regression in the LAPs, skin & nail lesions after one cycle of Ara-C and steroid. Hypothyroidism & DI were under control with thyroxin & vasopressine. However, radiotherapy (RT; 30 Gy) had to be applied for worsening left hemiparesis after the first cycle. She had radiation recall phenomena (RCP) though RCP is not so common with Ara-C (12). Second cycle of chemotherapy had to be delayed for 10 days after RT. Hyperbilirubinemia (total/direct bilirubin: 30,4/15 mg/dL, & transaminase elevation (AST: 218 IU/L, ALT: 518 IU/L) worsened rapidly in the following days. She was given dose-adjusted Ara-C & steroid with closer follow-up. She had clinical benefit especially in the skin lesions after two cycles, however hyperbilirubinemia persisted almost in less high levels (total/direct bilirubin: 16/8,2 mg/dL). She got worsened in the following weeks and lost-of follow-up after five weeks of best supportive care.

Case 2

A 37- year old male referred to our center with hearing loss. On physical examination, he had a 5x5mm polypoid lesion on external ear canal and a mobile 6,5x5 cm mass on his right scapula. He had a mass on his right mastoid on the posterior wall of the external ear canal involving petrous component and semicircular canals, extending to the sigmoid sinus with loss of right mastoid aeration on magnetic resonance imaging (figure 4a, 4b, 4c). He had also multiple axillary lymphadenopathies (LAP) and pelvic lytic lesions. There was a 6x4,5x4 cm mass expanding to the surrounding muscle with cortical destruction on the glenoid and spinous components of his right scapula on magnetic

resonance imaging (figure 5a, 5b, 5c). The biopsy of the scapular mass revealed LCH with positive CD1a staining (figure 6a, 6b). He had partial response with 2 cycles of vinblastine and steroid & still goes on chemotherapy .

Discussion

Langerhans cell histiocytosis is a rare disorder which might have atypical presentations & outcomes according to the involved sites (1-3). Histopathological evaluation needs IHC stains for histiocyte markers, like CD1a and S-100 (5,6). Both of our patients had positive staining on histopathology with atypical presentations.

The patients are classified as high or low risk according to visseral or nonvisseral involvement (13). Disseminated disease, organ dysfunction and younger age at presentation are generally poor prognostic factors while liver dysfunction was defined as the worst prognostic factor (13,14). Our first patient did well with slowly disseminating skin involvement for years and mild hypothyroidism with polydipsia due to CNS involvement for a year. However, she had worsened with liver involvement. Liver metastasis is a poor prognostic factor in LCH as mentioned above. It might mimic primary sclerosing cholangitis or nonsuppurative destructive cholangitis with cystic lesions as in our first patient. She had transaminase elevation and hyperbilirubinemia with heterogeneity & cystic lesions on liver imaging. However, she had mild regression in the liver despite prominent regression in the skin lesions after chemotherapy.

Thyroid involvement might also occur in LCH. Though skin lesions in LCH are common, scalp involvement without skull metastasis and dystrophic nail changes are

remarkable. The first patient had smoldering skin lesions, but her scalp lesions with nail dystrophy seem to differ from other common skin involvements in the literature. Hypothyroidism and DI associated with CNS involvement were under control with thyroxin & vasopressine besides chemotherapy, but RT had to be given since she had additional left hemiparesis related to the involvement of the pons.

Otologic involvement rate was 15%-61% whereas mastoid was reported as an involvement site in 4% of head and neck LCH patients (9,15). He had also scapular metastasis besides pelvic lesions. He had lateralization for mastoidal, scapular & pelvic bone lesions (i.e. all of the lesions were on the right). Bone metastasis is not rare in LCH but scapula is an uncommon site for metastasis, especially in those without disseminated bone involvement. We consider that lateralization of the involved sites, almost atypical sites for LCH seem to remarkable.

Conclusion

LCH has a widespread involvement and presentation according to the involved sites. Atypical bone metastasis and CNS involvement might accompany with other LCH involvements. Skin involvement is common, however nail dystrophy is rare. Prognosis is poor in visseral involvement, especially in liver metastasis. So, the patients with atypical presentations and/or visseral metastasis like liver involvement should be followed-up more carefully.

Conflict of interest: None

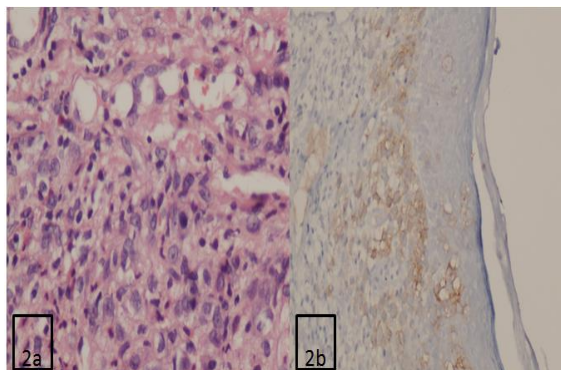


Figure 1a: Multiple erythematous-brownish papules with crusts merging to form plaques on forehead, nasolabial folds and multilobulated vegetating tumours on perioral region, left nasolabial sulcus and chin

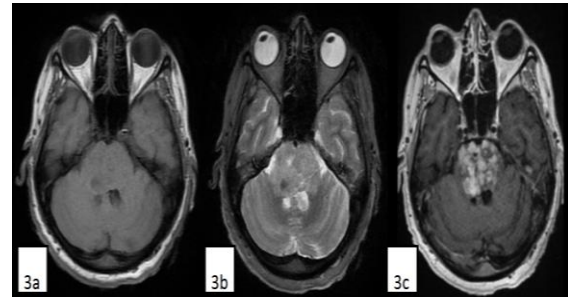
Figure 1b: Erythematous-brownish papules scattered over trunk and coalesced to form plaques on left nipple, areola and axillary region, eosion on left axillary fold

Figure 1c: Moist, red, eroded areas on vulva and inguinal folds and a whitish, erythematous, pedunculated, fleshy mass on right inguinal fold

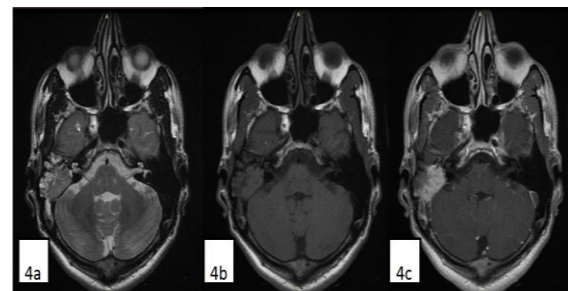
Figure 1d: Anonychia of all finger nails with centrally atrophic erythematous plaques with brownish to hemorrhagic crusts on distal parts of fingers.



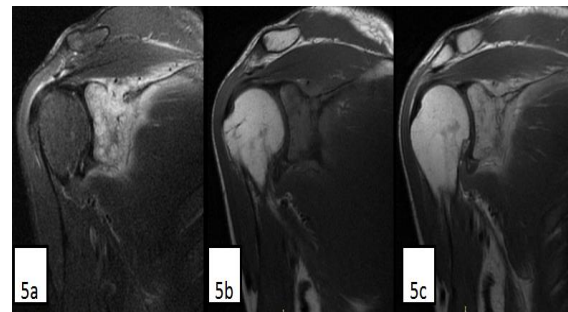
Figures 2a, 2b: Superficial dermal infiltration of atypical, eosinophilic large cells with pale cytoplasm, indented nuclei and large nucleus; atypical cell infiltration with positive CD1a (HE, x40 and IHC, x200)



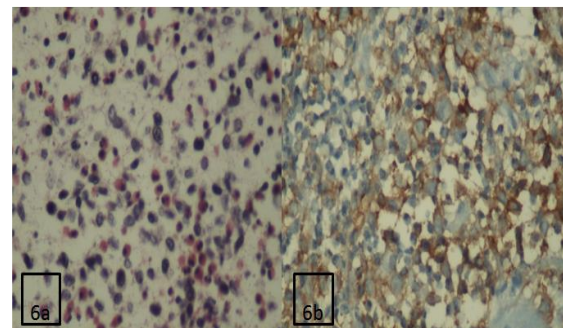
Figures 3a, 3b, 3c: Pons involvement on axial non-contrast T1- weighted, T2-weighted & contrasted T1-weighted magnetic resonanse imaging, respectively



Figures 4a, 4b, 4c: Mastoid lesion on axial T2-weighted, non-contrast T1-weighted & contrast T1-weighted magnetic resonanse imaging, respectively



Figures 5a, 5b, 5c: Scapular involvement on coronal fat-saturated T2-weighted, non-contrast T1-weighted & contrast T1-weighted magnetic resonanse imaging, respectively



Figures 6a, 6b: Atypical cell infiltration with eosinophils on hematoxylin-eosin & CD1a staining (HE, x40 and IHC, x40)

References

1. Kriz J, Eich HT, Bruns F, Heyd R, Schäfer U, Haverkamp U, Büntzel J, Seegenschmiedt H, Micke O. Radiotherapy in langerhans cell histiocytosis – a rare indication in a rare disease. *Radiat Oncol* 2013; 8: 233-8.
2. Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, Waxman J. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. *QJM* 2011; 104: 89-96.
3. Narula G, Bhagwat R, Arora B, Banavali S, Pai S, Nair C, Seth T, Laskar S, Muckaden M, Kurkure P, Parikh P. Clinico-biologic profile of Langerhans cell histiocytosis: a single institutional study. *Indian J Cancer* 2007;44:93-8.
4. Arico` M, Girschikofsky M, Ge'ne'reau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, Lukina E, De Juli E, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 16: 2341–8.
5. Lale S, Soto D, Wasserman PG. Role of fine needle aspiration in the diagnosis of the rare disease of langerhans cell histiocytosis in a child. *Case Rep Pathol* 2014; 2014: 724895. doi: 10.1155/2014/724895.
6. Lau EG, Stepenaskie S, Moran R, Quinn R, Matthew P, Smidt AC. "Blueberry muffin" rash and large right thigh mass: a unique presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Online J* 2013; 19: 18568
7. Uppal P, Bothra M, Seth R, Iyer V, Kabra SK. Clinical profile of Langerhans cell histiocytosis at a tertiary centre: a prospective study. *Indian j Pediatr* 2012; 79: 1463-7.
8. Al Salloom AA, Almalki ST, Almana H, Burdelski M. Diabetes insipidus and sclerosing cholangitis in a child may be a clue to the diagnosis of langerhans' cell histiocytosis: A case report. *Int J Health Sci (Qassim)* 2013; 7: 284-51.
9. Bozdemir K, Tarlak B, Cakar H, Doblan A, Kutluhan A, Dilek I, Adıyaman Süngü N. Langerhans cell histiocytosis in bilateral mastoid cavity. *Case Rep Otolaryngol* 2013; 2013: 957926. doi: 10.1155/2013/957926.
10. Patten DK, Wani Z, Tolley N. Solitary langerhans histiocytosis of the thyroid gland: a case report and literature review. *Head Neck Pathol* 2012; 6: 279-89. doi: 10.1007/s12105-011-0321-8.
11. Aydoğdu K, Günay E, Fındık G, Günay S, Ağaçkiran Y, Kaya S, Karaoğlanoğlu N, Taştepe I. Pulmonary langerhans cell histiocytosis; characteristics of 11 cases. *Tuberk Toraks* 2013; 61: 333-41.
12. Burris HA 3rd, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist*. 2010;15: 1227-37.
13. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 291-5.
14. Abdallah M, Généreau T, Donadieu J, Emile JF, Chazouillères O, Gaujoux-Viala C, Cabane J. Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 475-481.
15. Anonsen CK, Donaldson SS. "Langerhans' cell histiocytosis of the head and neck," *Laryngoscope* 1987; 97: 537-42.

Neuroendocrine tumor of the rectum detected incidentally: A case report

İnsidental olarak saptanan rektum nöroendokrin tümörü: Olgu sunumu

Orhan Üreyen¹, Enver İlhan¹, Uğur Gökçelli¹, Enver Vardar²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Departmanı

Dergiye Ulaşma Tarihi:13.08.2016 Dergiye Kabul Tarihi:28.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.13007

ÖZET

Nöroendokrin Tümörler (NET) kromaffin benzeri hücrelerden köken alır. Nadiren görülürler, vücudun herhangi bir yerini tutabilirler. Görüldükleri bölgeye ve organa göre farklı klinik ile ortaya çıkarlar. Çoğunlukla benign seyirli dirler ancak agresif de seyredebilirler. Rektal NET ler %90 oranında asemptomatik olup insidental olarak kolonoskopi esnasında saptanırlar. Burada Fournier Gangreni nedeniyle ostomi açılan ve ostomisinin kapatılması öncesinde rutin uyguladığımız kolonoskopi esnasında rektumda saptanan nöroendokrin tümör (NET G1) olgusunu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, kolonoskopi, rektum

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NET) are originated from chromaffin-like cells. They are rarely seen anywhere in the body and they occur with many different clinical situations by regions and organs where they appear. They are mostly benign but they can be aggressive. Rectal NETs are asymptomatic 90% and they are detected incidentally during colonoscopy. We presented a case that was opened ostomy for fournier's gangrene and diagnosed NET during routine colonoscopy, before the closing ostomy.

Keywords: neuroendocrine tumor, colonoscopy, rectum

Giriş

Nöroendokrin Tümörler (NET) kromaffin benzeri hücrelerden köken alır. Nadiren görülürler, vücudun herhangi bir yerini tutabilirler. Görüldükleri bölgeye ve organa göre farklı klinik ile ortaya çıkarlar (1). Çoğunlukla benign seyirli dirler ancak agresif de seyredebilirler. Rektal NET'ler %90 oranında asemptomatik olup genellikle insidental olarak saptanırlar.

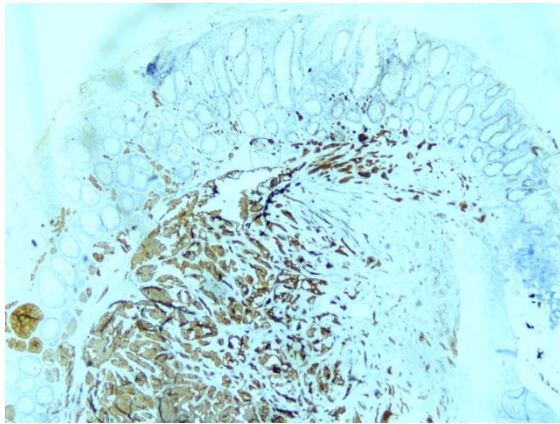
Rektal NET'ler tüm gastrointestinal NET'lerin %34' ünü oluşturur ve rektum en sık görülen bölgeler arasında yer almaktadır. Klinik semptomları, hastalığın görüldüğü organ ve endokrin fonksiyonlarına göre değişkenlik göstermektedir (2). Sürveyans analizlerinde gastrointestinal NET'lerin son yıllarda insidansının arttığı görülmektedir. Rektal NET'ler yıllık tüm NET'lerin %17.1'ini oluşturur (3). Aynı kolon kanseri gibi standart

tedavisi rezeksiyondur. Ancak lenf nodu metastazı varlığı, radikal rezeksiyon ya da lokal eksizyon yapılmasının en önemli belirleyicisidir (1). Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %90'larda iken bölgesel hastalıkta %60'larda ve özellikle karaciğer gibi uzak organlara yayılımında ise %24'lere inmektedir (4). Burada insidental olarak saptanan rektal NET olgusunun yönetimini sunduk.

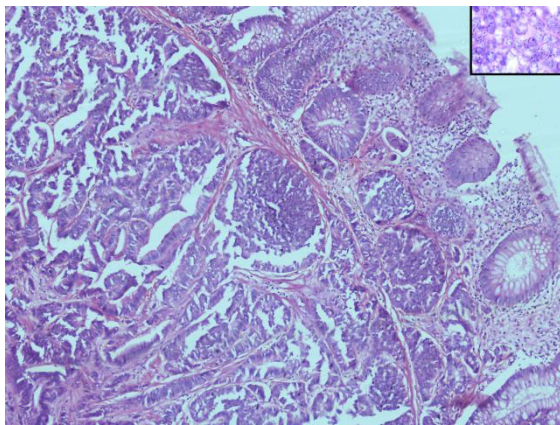
Olgu

Fournier Gangreni (FG) olan ve tedavisi için sigmoid loop kolostomi açılan 38 yaşında erkek olgunun FG tedavisi tamamlandıktan sonraki 4. ayında, ostomisi kapatılmadan önce yapılan kontrol kolonoskopisinde, rektum 7-8. cm arasında 10 mm çapında sesil, polipoid oluşum saptandı. Polipektomi uygulandı. Histopatolojik olarak; lamina propria ve submukozada yerleşmiş yaklaşık 4,5 mm çapında

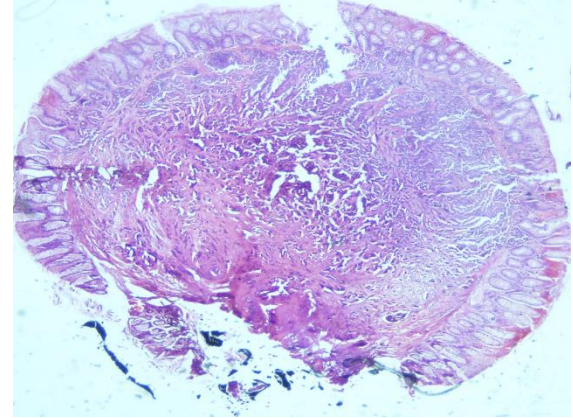
nöroendokrin tümör (NET G1) saptandı. Tümör koter sınırına çok yakın olmakla birlikte 50 mikronluk salim alan mevcuttu. Tümörde nekroz izlenmedi. İmmünohistokimyasal yöntemle uygulanan synaptofizin (+), kromogranin (+), cd56 (+), cd57 (+), nse (+), p53 (-), Ki 67 proliferasyon indeksi %2'nin altında (+), klasik ışık mikroskopisinde 10 büyük büyütme alanında 2'nin altında mitotik figür saptandı, egfr (-), mlh1 (+), pms2 (-), msh 2 (+), msh 6 (+)' olarak raporlandı (Resim 1,2,3). Tarama amaçlı üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi, endorektal ultrasonografi, batın manyetik rezonans görüntüleme, octreotid sintigrafisi ve uzak organ metastaz taraması olağan idi. Olgu tümör konseyinde görüşülerek takibe alındı. Ostomisi kapatıldı ve 20 aydır sorunsuz takip edilmektedir.



Figür 1: Tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak sinaptofizin pozitifliği (Sinaptofizin - x20).



Figür 2: Submukozada ve lamina propriada da yer alan solid ve tubuler yapılar oluşturan tümör hücreleri (HE - x100). Sağ üst köşede ise büyük büyütmede nukleusların görünümü (HE - x400).



Figür 3: Küçük büyütmede lezyonun polipoid natürü, sağda tabanda yer alan kotere ait sınır izlenmektedir (HE - x20)

Tartışma

Rektum, NET'ler için ince bağırsak ve kolondan (apendiks dahil) sonra en sık görülen 3. bölgedir. Buna rağmen tüm rektal tümörlerin %1-2'sini oluştururlar. Rektal karsinoidler epitelyal tümörler olup glandların derin kısmına yerleşir. Tipik olarak muskularis mukozadan submukozaya ulaşır ve submukozal tümör gibi görünürler (5). Olgumuzda benzer özellikte olup yer yer mukoza görülse de genel olarak submukozaya yerleşmişti.

Rektal NET'lerin son 30 yılda görülme sıklığı 10 kat artmıştır. Buna endoskopik lezyon karakteristiklerinin daha iyi tanımlanması, kolonoskopiye ulaşımın kolaylaşması, kolorektal kanser tarama programlarının olması, kanser ve histoloji kayıtlarının daha dikkatli olarak veri tabanlarına aktarılmasıyla açıklanabilmektedir. Vakaların %50'den fazlasının çoğunluğu insidental olarak endoskopi esnasında saptanmaktadır. Çok az bir kısmı karın ağrısı, rektal kanama, kilo kaybı ve anorektal semptomlarla başvurmaktadır (3). Ayrıca karsinoid sendrom (cillte kızarma, ishal, karın ağrısı vb.) bulguları oldukça nadir görülmekte olup, olgumuzda da literatürle uyumlu olarak herhangi bir semptom ya da karsinoid sendrom bulgusu yoktu (5).

Endoskopik olarak rektal NET'ler adenomatöz ya da hiperplastik polipler gibi çok farklı görünümde olabilirler. Tipik özellikleri ise küçük, düz ve sapsız oluşlarıdır. Sıklıkla 1 cm altında, normal ya da mukozanın sarımsı renk değişikliği şeklindedirler. Bu lezyonlar genel olarak mukozanın derin tabakalarında ortaya çıkar ve mukozal yüzde bozulma

yapmazlar. Genellikle anal marjinden 5 cm proksimalde bulunur (5). Olgumuz, endoskopik olarak; görünüm, yerleşim ve boyut açısından rektal NET için tipik bulgulara sahipti.

Bu tümöre sahip hastaların sağ kalımını; tümör boyutu, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, histolojik grade gibi birçok faktör belirlemektedir. Yoon ve arkadaşları (5) 5 yıllık sağ kalımı tümör boyutu ≤ 1 cm, $>1 - \leq 2$ cm ve >2 cm nin üzerinde, sırasıyla % 96.7, % 87.7, ve % 50 bulmuşlardır. Tümörün uzak organ yayılımındaki en önemli faktör tümör çapı olarak bilinmektedir. Eğer 1 cm altında ise metastaz oranı %1.7 ile % 3.4 arasında değişmektedir (5). Bu durum bize tümör çapı ne olursa olsun malign potansiyeli olduğunu ve her olguda uzak organ taraması yapmamız gerektiğini göstermektedir. Olgumuzda tümör çapı 4.5 mm olmasına rağmen uzak organ taraması yapıldı ve herhangi bir metastaz saptanmadı.

Bu tümörler mitoz sayısı ve Ki 67 indeksine göre Grade 1, 2 ve 3 alt gruplarına ayrılmaktadır. Grade 1 ve 2 iyi diferansiye nöroendokrin tümör, grade 3 ise yüksek-grade nöroendokrin karsinom olarak adlandırılmaktadır (6). Olgumuzda Ki 67 % 2'nin altında ve mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında ikinin altında belirlendi. Olgumuz bu bulgularla en çok görülen ve en iyi histolojik tip olan grade 1 grubunda idi (3).

Prognoz araştırması yapan Weinstock ve arkadaşları (4) asemptomatik olguların prognozunun daha iyi olduğunu savunsalar da, Li ve arkadaşları (1) çalışmalarında, iki grup arasında fark olmadığını göstermiştir. Ancak bu çalışmada semptomatik olguların %81.7'si evre 1 olgulardan oluşmaktadır. O yüzden semptomların varlığında, hastalığın prognozu net olarak bilinmese de, erken evrede tespit edilmesinin en önemli faktör olduğu aşikardır. Tümör boyutu arttıkça uzak organ metastazı yaygın hale gelmektedir. Bununla birlikte 1 cm altında olsa bile, halen %1.7 ile 3.4 malign potansiyel taşımaktadır (7).

Tümör çapı, histolojik tip ve lenf nodu durumuna bakıldığında olgumuz oldukça iyi prognostik duruma sahipti. Rektal NET'ler genel olarak iyi seyretseler de en temel prognostik faktör olan tümör boyutunun artmadan saptanması hayati öneme sahiptir. Olgumuz her ne kadar FG gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık geçirmiş olsa da bu hastalığın tedavisi nedeniyle uygulanan

ostomi sonrasında yapılan kontrol kolonoskopisinde NET saptanması bir şans olarak değerlendirilmiştir.

Tedavisinde tümörün rezeksiyonu primer yaklaşımdır. Cerrahi tedavide tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve invazyonun derinliği göz önüne alınarak endoskopik rezeksiyon, lokal eksizyon ve radikal rezeksiyon seçenekleri uygulanmaktadır. Endoskopik olarak çıkarılacak tümörlerde lenf nodu pozitifliği olmaması, mukoza ve submukoza altına inmemesi, tümör boyutunun küçük olması ve parça parça değil de bir bütün olarak çıkarılabilecek durumda olması gerekmektedir. Cerrahi tedavi seçiminde ise lokal (Transanal) rezeksiyon için tümörün 2 cm ve altında olması, lenf nodu tutulumu olmaması, düşük gradeli, derin yerleşimli olmaması gerekmektedir. Eğer tümörde muskularis propria tutulumu, lenf nodu tutulumu, 2 cm den büyük tümör çapı, yüksek grade (grade 3), invazyon varlığı yada ileri evre (Evre 2-4)'den en az birinin olması halinde total mezorektal eksizyonla beraber abdominoperineal ya da low anterior rezeksiyon önerilmektedir (3).

Sonuç olarak; rektal NET nadiren de olsa karşımıza çıkabilmektedir. Kolonoskopide saptanan lezyonlarda rektal NET akılda tutularak; küçük lezyonlarda salim cerrahi sınır ile endoskopik eksizyon her zaman ana hedef olmalıdır. Takip ve tedavisinde; evresinin yanı sıra hayati öneme sahip olan diğer prognostik faktörleri de göz önüne alarak uygun cerrahi yöntemin planlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Li P, Wu F, Zhao H, et al. Analysis of the factors affecting lymph node metastasis and the prognosis of rectal neuroendocrine tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:13331-8
2. Wang YZ, Chauhan A, Hall MA. Adjuvant intraoperative post-dissectional tumor bed chemotherapy-A novel approach in treating midgut neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6:254-8
3. Basuroy R, Haji A, Ramage JK, Quaglia A, Srirajaskanthan R. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2016;44:332-45
4. Weinstock B, Ward SC, Harpaz N, Warner RRP, Itzkowitz S, Kim MK. Clinical and Prognostic Features of Rectal Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2013;98:180-7



5. Yoon SN, Yu CS, Shin US, Kim CW, Lim SB, Kim JC. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis.* 2010 25:1087–92
6. Washington K, Tang LH, Berlin J, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Colon and Rectum. *Endocrine.*

- Neuroendocrine Tumors of the Colon and Rectum. College of American Pathologists (CAP). 2013 (www.cap.org/cancerprotocols)
7. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1735–43

Unexpected enlargement of cardiac rhabdomyoma after spontaneous regression has begun in a newborn: A case report

Bir yenidoğanda kendiliğinden gerilemeye başladıktan sonra beklenmedik şekilde büyüyen kardiyak rabdomiyom: Olgu sunumu

İrfan Oğuz Şahin¹, Meriç Kaymak Cihan², Fatih Bolat³, Hazım Alper Gürsu⁴, Mehmet Atalar⁵, Esra Muslu Sayar⁶

¹Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

²Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

³Neonatoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

⁴Çocuk kardiyolojisi, Sivas Devlet Hastanesi, Türkiye

⁵Radyoloji Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

⁶Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 31.05.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 01.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.08860

ÖZET

Kardiyak rabdomiyom (KRM) çocuklarda primer kardiyak tümörlerin en yaygın tipidir. Prognoz genellikle iyidir ve kendiliğinden gerileyip kaybolması neredeyse KRM doğası gereği olması beklenen bir sonuçtur. Bu yazıda doğum öncesi tespit edilen büyük KRM olan bir yenidoğan sunulmuştur. Takipte KRM'in doğuma kadar büyüdüğü ve doğumdan sonra beklendiği üzere kendiliğinden küçüldüğü görülmüştür. Yedinci günde KRM'in tekrar büyüdüğü ve mitral kapak üzerine yerleşik yeni bir KRM'in de eklenmesi ile önemli subaortik darlığa yol açtığı görülmüştür. Cerrahi girişim teknik zorluklar nedeniyle planlanmamış ve everolimus başlanmıştır. Olgu yaşamının 12. gününde kaybedilmiştir. Sonuç olarak, tam mekanizma anlaşılmadığı sürece, kendiliğinden gerileme KRM'ler için doğal bir sonuç olarak beklenmemeli ve KRM olan bütün yenidoğanlar kendiliğinden küçülme başlamış olsalar da muhtemel büyüme yönünden dikkatle takip edilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak rabdomiyom, Kendiliğinden neoplazi gerilemesi, Yenidoğan

ABSTRACT

Cardiac rhabdomyoma (CRHM) is the most common type of primary cardiac tumors in children. The prognosis is generally favourable and spontaneous regression is almost accepted as natural history for CRHM. This report presents a newborn with large CRHM that was diagnosed prenatally. In the follow up, CRHM was enlarged until birth and spontaneously regressed after birth as expected. At the 7th day, CRHM was enlarged again and formed moderate subaortic stenosis with addition of a new CRHM located on the mitral valve. Surgical intervention was not planned for technical difficulties and everolimus was started. The patient was exitus at the 12th day of his life. In conclusion, until the exact mechanism is not understood, regression must not be accepted as natural history of CRHM and all of the newborns with CRHM including those that spontaneous regression begun must be followed carefully for possible enlargement.

Keywords: Cardiac rhabdomyoma, Spontaneous neoplasm regression, Newborn

Introduction:

Primary cardiac tumors are rare with an incidence of 0.027-0.8% in pediatric autopsies and the most common type is cardiac

rhabdomyoma (CRHM) (1). CRHMs are highly associated with tuberous sclerosis (TS) (2). Although CRHMs can enlarge in utero and early neonatal period, they are expected to regress spontaneously after birth (2,3). CRHMs

are generally asymptomatic but may result serious consequences like arrhythmias, obstruction, heart failure and sudden death according to their location (4).

Herein, we present a newborn with CRHM that was first regressed spontaneously and then re-enlarged. According to our knowledge, re-enlargement of CRHMs after regression begun was not reported previously in the literature. Written informed consent was obtained from the patients parents.

Case Report:

A term male infant was born at 37 weeks' gestational age with a birth weight of 2.30 kg (3th-10th percentiles). The prenatal ultrasound performed since 25th week had shown a large CRHM that was diminishing interventricular septum and occupying the most of the left and right ventricles (Fig. 1A). CRHM slightly increased in size but no evidence of ventricular outflow obstruction was observed at the prenatal follow up period. At birth, echocardiography confirmed the CRHM without hemodynamic consequences (Fig. 1B). Physical examination, family history, transfontanel-transabdominal ultrasounds and mutation analysis were negative for TS. Telecardiography showed massive cardiomegaly (Fig. 2A). There were not clues for respiratory distress or pneumonia. The serial echocardiography studies during the first days showed spontaneous reduction in size of the CRHMs (Fig. 1C). Oxygen saturation was %88-94 but there was severe respiratory acidosis (pH: 7.0-7.1, pCO₂: 65-70 mmHg) against adequate mechanic ventilation support. Thorax computerized tomography showed bilateral lung immaturity and serious cardiomegaly that lessens lung capacity (Fig. 2B). At the 7th day of life, CRHM was enlarged to its first size and a new CRHM (7.9x10.6 mm) was visualized on the mitral anterior leaflet (Fig. 1D). These formed a moderate subaortic stenosis (Fig. 1E). Considering the hemodynamic and respiratory consequences of the CRHMs and the technical challenges of cardiac surgery for diminished interventricular septum, pharmacological size reduction was contemplated with a multidisciplinary meeting. After parents approval, enteral everolimus 0.25 mg 2 days a week was started on the 7th day of life in the absence of any infections. Electrolytes,

complete blood count, blood urea nitrogen, creatinine, hepatic enzymes and triglyceride monitoring has yielded no concerns during treatment. Severe respiratory acidosis was persisted during treatment. The patient was exitus at the 12th day of his life without a chance to see the effect of everolimus.

Discussion:

Although rare, CRHMs account for up to 80% of fetal cardiac tumors (5). Approximately 80% of children with CRHM have clinical or radiologic findings or family history of TS (4). Our case had no features of TS and was one of the cases with isolated CRHM.

The natural history of CRHMs is generally favorable and they regress beyond the 3rd trimester (2); however enlargement 2nd-3rd trimesters and early neonatal period is frequent (6-8). After birth, it is expected CRHMs to regress partially or completely during the first year of life (5). Complete resolution of the CRHMs occurs at more than 80% of cases within infancy and early childhood (2). Although the regression mechanism is not yet well understood, it is thought to be associated with decreasing levels of maternal hormones. In a report, CRHM was regressed completely with 3 months of everolimus and then enlarged in 2 weeks after cessation. Rapid regression of the tumor was documented after medication again. Our patient has distinction of showing both spontaneous regression (Fig. 1C) and re-enlargement (Fig. 1d) of CRHM in the early neonatal period. An additional CRHM was observed on the mitral anterior leaflet at the 7th day (Fig. 1D). Actually, we think that it was not a new CRHM and enlarged old CRHM that could not be visualized before. According to our knowledge, our case is the first one that showed spontaneous re-enlargement after spontaneous regression in the literature.

Conservative approaches remain as standard treatment for cardiac CRHMs in the absence of severe hemodynamic sequelae owing to the natural process of tumor regression over time (5). Although most CRHMs are asymptomatic; heart failure, arrhythmias, intracardiac blood flow obstruction and respiratory system problems related to CRHM are rarely reported depending on CRHM's

localization (9). Surgical treatment is suggested for these consequences in the absence of technical problems (10).

We planned to observe the patient in intensive care unit and the first 3 days was satisfactory. At the 7th day, moderate subaortic stenosis was formed with the enlargement of opposite CRHMs located at the left ventricle outflow tract (Fig. 1E). Additionally, there was a severe and persistent respiratory acidosis thought to be associated with serious cardiomegaly that lessens lung capacity. Curative surgical treatment was not possible due to diminished and extremely involved interventricular septum. Medical alternatives were discussed in multidisciplinary meeting of neonatology, pediatric cardiology and pediatric hematology specialists.

Although they are not approved by Food and Drug Administration, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors are currently under investigation as a treatment option for CRHMs especially for those with technical difficulties for surgery (11). Everolimus appears to be a reasonable therapeutic alternative to surgery in symptomatic infants in whom spontaneous regression cannot be awaited (5) and successful results are reported with everolimus (3,5,11,12). Adverse effects of everolimus include myelosuppression, peripheral edema, increased

creatinine level, diarrhea, nausea, urinary tract infections, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, mouth ulcers, hepatotoxicity, proteinuria, and impaired wound healing (13).

We decided to use everolimus to minimize the CRHMs but the patient was exitus at the 5th day of treatment. It is not possible to mention the efficacy or adverse effect profile of everolimus owing to insufficient treatment period in our case.

Conclusion:

The natural progression of cardiac rhabdomyomas is to regress after birth. This is thought to be related with decreasing levels of maternal hormones but the exact mechanism is unknown. Our case showed that an unnatural scenerio in which re-enlargement after regression period is possible and must be kept in view. We believe that further studies will clarify the exact mechanism of regression and will provide knowledge to guess which CRHMs would regress and which would not.

Conflict of interest: None

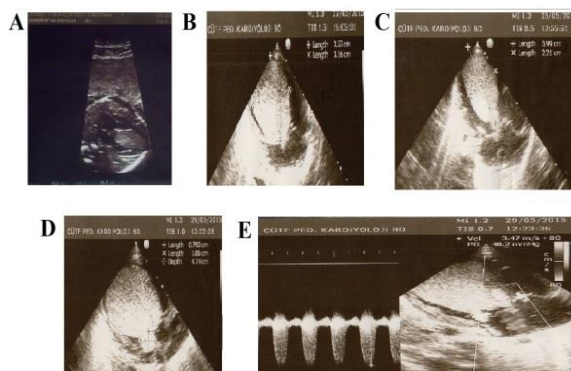


Figure 1: Echocardiographic images of the patient. (A) Two dimensional view at the 25th weeks of gestation, (B) at the 1st day after birth, (C) at the 3rd day after birth (D) at the 7th day after birth and (E) continious wave Doppler showing subaortic moderate stenosis.

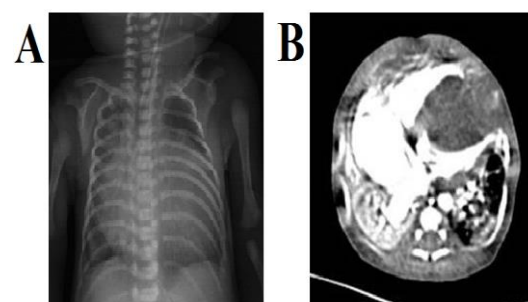


Figure 2: (A) Telecardiography and (B) thorax computerized tomography views of the patient showing serious cardiomegaly and lung immaturity.

References

1. Nadas AS, Ellison RC. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol*. 1968;21:363-66
2. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr*. 2003;143:620-4
3. Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics*. 2011;127:1335-7
4. Atalay S, Aypar E, Uçar T, et al. Fetal and neonatal cardiac rhabdomyomas: clinical presentation, outcome and association with tuberous sclerosis complex. *Turk J Pediatr*. 2010;52:481-7
5. Mlczech E, Hanslik A, Luckner D, Kitzmüller E, Prayer D, Michel-Behnke I. Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex: a new therapeutic option with everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:618-21
6. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, et al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol*. 2003;92:487-9
7. Watanabe T, Hojo Y, Kozaki T, Nagashima M, Ando M. Hypoplastic left heart syndrome with rhabdomyoma of the left ventricle. *Pediatr Cardiol*. 1991;12:121-2
8. Nir A, Ekstein S, Nadjari M, Raas-Rothschild A, Rein AJ. Rhabdomyoma in the fetus: illustration of tumor growth during the second half of gestation. *Pediatr Cardiol*. 2001;22: 515-8
9. Goyer I, Dahdah N, Major P. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol*. 2015;52:450-3
10. Castilla Cabanes E, Lacambra Blasco I. Multiple cardiac rhabdomyomas, wolff-Parkinson-white syndrome, and tuberous sclerosis: aninfrequent combination. *Case Rep Pediatr*. 2014; 973040
11. Doğan V, Yeşil Ş, Kayalı Ş, et al. Regression of symptomatic multiple cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosiscomplex in a newborn receiving everolimus. *J Trop Pediatr*. 2015;61:74-7
12. Demir HA, Ekici F, Yazal Erdem A, Emir S, Tunç B. Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma. *Pediatrics*. 2012;130:243-7
13. Gurk-Turner C, Manitsipitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinic reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation*. 2012;94:659-68

A Rare Case: Signet-Ring Cell Adenocarcinoma of the Bladder

Nadir Görülen Bir Vaka: Mesanenin Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinomu Olgu Sunumu

Eşref Oğuz Güven¹, Erman Damar¹, Erdem Öztürk¹, Taha Numan Yıkılmaz¹, Halil Başar¹

¹Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 16.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.99608

ÖZET

Mesane adenokarsinomları genellikle metastatik orijinlidirler. Primer mesane adenokarsinomları çok nadir görülürler. Prognozları kötüdür. Tanı anında çoğunlukla kasa invaziv olmuş durumdadırlar. Radyoterapinin etkili olmadığı bu tümörlerde, kemoterapi deneyimi ise azdır. Erken evrede tespit edilen primer mesane adenokarsinomlarında, en iyi tedavi seçeneği halen radikal sistektomidir.

Anahtar Kelimeler: taşlı yüzük hücreli kanser, mesane tümörü, adenokanser

ABSTRACT

Adenocarcinomas of the bladder are mostly metastatic in origin. Primary adenocarcinomas are very rare bladder tumours. During diagnosis they are usually muscle invasive. Their prognosis are poor. Radiotherapy has little effect if any, at this tumour, Experience for chemotherapy is sparse. Currently, the best treatment choice for localised primary bladder adenocarcinoma is radical cystectomy.

Keywords: signet-ring cell carcinoma, bladder carcinoma, adenocarcinoma

Giriş:

Mesane kanseri, üriner sistem tümörleri içerisinde 2. sıklıkta görülen kanser olup, bunların da %90'ını transizyonel hücreli karsinom oluşturmaktadır. Mesane adenokarsinomları ise çok nadir görülmektedir ve mesane tümörleri içerisindeki oranı %0,5-2 arasında değişmektedir (1).

Müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve şeffaf hücreli gibi histolojik alt tipleri bulunan mesane adenokarsinomları, son derece agresif ve fatal tümörlerdir. Taşlı yüzük hücreli kanser oldukça nadir görülen progresif seyirli, tedaviye dirençli ve fatal mesane karsinomlarıdır. Sıklıkla erkeklerde ve ortalama 61 yaşında görülmektedir. Olguların yarısında metastaz eşlik etmektedir. Yaygın mesane duvar kalınlaşması ve yaygın tümör tutulumu ile karakterizedir. Olguların yaklaşık yarısında başlangıçta üreteral obstrüksiyon bulunmaktadır. Tümörler erken lokal metastazlar yapmaktadır, uzak metastazları ise lenf nodlarına, kemiğe, overlere, plevraya, perikardiuma ve meninkslere olmaktadır.

Düşük evreli adenokarsinomlarda en etkin tedavi radikal cerrahi olup, radyoterapi ve kemoterapinin etkisi sınırlıdır.

Olgu Sunumu:

48 yaşındaki erkek hasta hematüri şikayetiyle hastanemize başvurdu. Ultrasonografide sağ böbrek atrofik sol böbrekte ileri derece hidronefroz, mesane tabanında 7,5 cm'lik kitle saptanması üzerine sol nefrostomi kateteri takılan hastanın sistoskopisinde mesane ileri derecede hemorajik, trabeküle idi ve sol üreter orifisi görülemedi. Kitleye transüretral rezeksiyon uygulandı ve patolojisi taşlı yüzük hücreli karsinom ile uyumlu olarak rapor edildi. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda CK20 ve CDX2 ile pozitif; CK7, trombomodulin ve p63 ile negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular eşliğinde tümörün kolorektal sistemden metastaz olabileceği düşünüldü. Hastanın gastrointestinal sistem taramasında patolojik oluşuma rastlanmadı. Radyolojik değerlendirmelerinde sol parailiak alanda 23x11 mm, sağ parailiak alanda 12x11

mm boyutlu lenfadenopatilere rastlandı. Hataya radikal sistoprostatektomi ve üreterokutaneostomi yapıldı. Postop patolojisi, taşlı yüzük hücresi morfolojisi dominant mesane adenokarsinomu (Şekil 1), sol ve sağ pelvik lenfadenektomi materyalinde adenokarsinom metastazı saptanan hasta, postoperatif dönemde yara yeri evisserasyonu, bilateral derin ven trombozu, ABY tablosu, solunum yetmezliği gelişmesi üzerine 2 ay yoğun bakım ünitesinde takip edildikten sonra ex oldu.

Tartışma:

Adenokarsinomlar, mesane kanserleri içerisinde nadir görülen tümörler olup primer mesane kanserlerinin %0,5-2'sini oluşturlar (1). Oldukça agresif seyirli ve fatal karakterde olup, tanı anında büyük çoğunluğu kasa invaze olmuş durumdadır.

Tümörün kaynaklandığı yere göre vezikal, urakal veya metastatik orijinli olabilirler. Metastatik olanlarda primer kaynak; mide, barsaklar, over, endometrium veya prostat olabilir. Bütün mesane adenokarsinomlarının %35'i urakal orijindir (2). Urakal adenokarsinomlar hematüri ve batında palpabl kitle ile başvururlar. Göbek deliğinden kanlı ya da mukuslu bir akıntı şeklinde de ortaya çıkabilir. Urakal karsinomlar daha çok mesane kubbe ve ön duvarında, daha seyrek olarak posterior duvarda gelişir. Umbilikusa uzanabilir. Genellikle mesane kubbesinde kas tabaka yerleşimlidir. Mukozaya uzanım gösterebilir ve ülserasyona neden olabilir. Urakustan ayrı olabilir veya urakus kalıntıları hattı boyunca ilerleyip Retzius boşluğunu invaze edebilir. Ön batin duvarına ulaşabilir. İntravenöz pyelografide, mesane kubbesinde dolma defekti veya kalsifikasyon izlenebilir. Tümörün kesit yüzü müsin içeriğine bağlı olarak parlak renklidir.

Urakal adenokarsinomlar, müsinoz, enterik, taşlı yüzük hücreli, mikst ve sınıflandırılmayan (NOS) olarak alt gruplara ayrılmaktadır. Urakal tümörlerin prognozu non-urakal tümörlerden daha iyidir (3).

Bir tümörün urakal adenokarsinom olarak kabul edilebilmesi için (4); mesane kubbesinde yerleşmeli, sistitis sistika veya sistitis glandularis olmamalı, kas veya derin dokulara invaze olmalı, epitel intakt veya ülsere olmalı, urakal kalıntılar olmalı, suprapubik kitle

olmalı, tümör ile yüzey epiteli arasında keskin bir sınır bulunmalı, tümör mesane duvarında olmalı ve Retzius boşluğuna ilerlemelidir.

Mesane adenokarsinomlarının, histopatolojik görünümüne göre de glandüler, kolloid, papiller, şeffaf hücreli ve taşlı yüzük hücreli tipleri vardır. Diğer alt türlerin prognoza etkileri kesin bilinmemekle beraber taşlı yüzük hücreli olanda prognoz daha kötüdür (5). Taşlı yüzük hücreli karsinomu ilk olarak 1955 yılında Saphir tarafından tanımlanmıştır (2). Histopatolojisinde, karakteristik intrasitoplazmik müsin birikimine bağlı olarak, çekirdek, hücrenin bir kenarında yerleşmiş olarak izlenir.

Tedavide genel olarak radikal cerrahi uygulanmaktadır. Sağkalım oranları genel olarak kötü olup, %27-61 arasında bildirilmiştir. Hastaların $\frac{3}{4}$ 'ü erkek olup, 5-6. dekatlarda göreceli olarak daha sık rastlanmaktadır. Hastalarda, en sık görülen semptom %79 ile pollaküri olup, %65 hematüri, %7 idrar retansiyonu, %7 üreteral obstrüksiyona bağlı suprapubik ağrı görülmektedir. Dizüri, urgency, suprapubik kitle, rektal muayenede tespit edilen endüre kitle de görülebilir. Bazen de Kruckenberg tümörü gibi sıradışı bir şekilde ortaya çıkabilirler (6).

Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olgularının %30'unda sistoskopik bulgular spesifik değildir ve subepitelyal infiltratif gelişim nedeniyle ekzofitik bir tümör görüntüsü yoktur. Sessiz, asemptomatik lokal ilerleme nedeniyle geç tanı alırlar. Radyolojik olarak mesane duvar kalınlaşması şeklinde bulgu verir. Gastrointestinal sistemden metastaz sıklıktadır. Primer ve metastatik adenokarsinom tanısı Wheeler ve Hill tarafından belirtilen; tümöre eşlik eden sistitis glandularis veya sistitis sistikanın bulunması, tümör lokalizasyonunun mesane tabanı veya yan duvarın da olması, non-neoplastik mesane epitelinde adenokarsinom olması kriterlerine dayanır (7).

Bizim olgumuzda, tümöre eşlik eden sistitis glandularis bulunmazken tümörün mesane tabanı ve yan duvarı tutması ve abdominal tomografi ve gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi sonuçlarının başka bir primer tümör odağını göstermemesi nedeniyle, primer mesane adenokarsinomu olarak kabul edilmiştir.

Ayrıca sitolojik idrar örneklerinde, taşlı yüzük hücrelerinin bulunabileceği bazı yazarlar

tarafından bildirilmiştir (2). Bizim olgumuzda ise sistoskopi sırasında alınan idrarın sitolojik incelemesinde malign hücreler izlenmesine rağmen, taşlı yüzük hücreleri izlenmemiştir.

Mesane adenokarsinomları genellikle radyoterapi veya kemoterapiye cevap vermezler. Bazı olgularda standart MVAC tedavisi veya Gemsitabin+Sisplatin rejimine kısmi yanıt görülebilir. Tedavide radikal sistektomi+pelvik lenfadenektomi en etkin tedavidir. Taşlı yüzük hücreli tipinde ise kemoterapi olarak 5-Florourasil, Doxorubisin ve Sisplatin kombinasyonunun kullanımı denlenmektedir. Bu yaklaşımın temeli GİS taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tedavisinin sonuçlarına dayanmaktadır. Literatürde yüzeysel mesane adenokarsinomu ile ilgili veriler azdır, intravezikal BCG tedavisinin olumlu etkileri bildirilmiştir. Transüretral rezeksiyon ve radyoterapi kombine tedavisinin sonuçları da yeterli değildir ve 5 yıllık sağkalım ancak %19-33 civarındadır. Parsiyel sistektomi sonuçları da

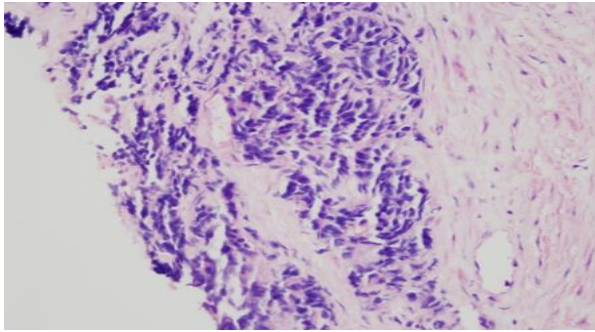
aynı şekilde kötü olarak bildirilmiştir (8). Sonuç olarak bu tümörlerde, her türlü tedaviye rağmen 5 yıllık yaşam beklentisi % 40'ın altındadır.

Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomda toplam sağ kalım oranı 2 yılda %43'tür. Japonya'da yapılan bir çalışmada primer taşlı yüzük hücreli mesane kanseri olan bir hastanın 90 aylık takibi sunulmuştur. Hastaya radikal sistektomi ve adjuvan S-1 (oral floroprimidin) ve Sisplatin kombinasyonu uygulanmıştır. Literatürdeki kombinasyon tedavisinin etkili olduğu en uzun süreli olgudur (9).

Sonuç:

Mesanenin taşlı yüzük hücreli karsinomu nadir görülen bir vaka olmakla birlikte prognozu kötü olan bir tümördür. Genellikle radyoterapi ve kemoterapiye iyi cevap vermedikleri için tedavi protokolü net değildir.

Çıkar Çatışması: Yok



Resim 1: Taşlı yüzük hücreli mesane adenokarsinomu morfolojisi.

Referanslar

1. Thomas DG, Ward AM, Williams JL: A study of 52 cases of adenocarcinoma of the bladder. Br J Urol 1971;43:4-15
2. Fitter L, Gimeno F, Martin L, et al. Signet-ring cell adenocarcinoma of bladder. Urology 1993;41:30-3
3. Grignan DJ, Ro JY, Ayala AG, et al: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. Cancer, 1991;67: 2165- 72
4. Johnson DE, Hogan JM, Ayala AG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. South Med J 1972;65(5):527-30
5. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological analysis of 72 cases. Cancer 1991;67:2165-72
6. Bowlby LS, Smith ML. Signet ring cell carcinoma of the urinary bladder. Primary presentation as a Krukenberg tumor. Gynecol Oncol 1986;25:376-81.
7. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. Eur Urol 2003;44:672-681
8. Abenoza P, Manivel C, Fraley E. Primary adenocarcinoma of urinary bladder. Clinicopathologic study of 16 cases. Urology 1987;29(1):9-14
9. Hamakawa T, Kojima Y, Naiki T, et al. Long-term survival of a patient with invasive signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder managed by combined s-1 and Cisplatin adjuvant chemotherapy. Case Rep Urol 2013

Bleomycin Induced Organized Pnömonia in Synchronus Bilateral Seminoma

Senkron Bilateral Seminomlu Hastada Bleomisine Bağlı Organize Pnömoni

Ferit Aslan¹, Ömür Berna Öksüzöğlu¹

¹Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.05.2016 Dergiye Kabul Tarihi:10.9.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.54376

Anahtar Kelimeler: Bleomisin, Akciğer Toksisitesi, Seminom

Keywords: Bleomycin, Lung Toxicity, Seminoma

Sayın Editör,

Bleomisin özefagus, serviks, baş boyun scc (skuamöz hücreli karsinom), germ hücreli tümör, hodgkin ve non-hodgkin lenfoma gibi geniş bir alanda kullanımı olan kemoterapötik bir ajandır. Bleomisin tedavisinin en önemli kısıtlayıcı toksisitesi yaşamı tehdit edebilecek olan akciğerde intertisyel fibrozis (fibrozan alveolit)'tir. Bleomisin kullananlarda sıklığı %10'lara kadar varmaktadır. Organize pnömoni ve hipersensitivite pnömoniti daha az görülen toksisiteleridir. Patofizyolojisinde artmış sitokin hasarı, oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri ve azalmış bleomisin hidrolaz aktivitesi vardır (1,2). Tanısı klinik semptomlar, radyolojik bulgular ve pulmoner fonksiyon testler kullanılarak konur. Risk faktörleri olarak yaş, toplam kullanılan doz, sigara kullanımı, bilinen akciğer hastalığı, yüksek doz oksijen tedavisi, GCSF (granulosit koloni situmule edici faktör) kullanımı, renal yetmezlik, radyoterapi ve sisplatin gibi kemoterapötik ajanlarla kullanımı sayılabilir. Toplamda 360 mg/m²'yi aşan dozlarda toksisite belirgin artar. DLCO (karbonmonoksit difüzyon testi) risk faktörleri olan hastalarda bleomisin toksisitesini erken predikte edebilecek bir testtir (3). Tedavisinde steroidler kullanılır. Fibrozis gelişmemiş hastalarda akciğer bulguları reversibl olabilmektedir (2).

3984 testiküler kanserli hastanın değerlendirildiği retrospektif değerlendirmede senkron testis görülme oranı %0.25 saptanmıştır (4). Bizde nadir görülen bilateral seminomlu hastada ve nispeten daha az

görülen bleomisine bağlı organize pnömonili hastayı sunmayı amaçladık.

47 yaşında erkek, bilateral testiküler şişlik nedeniyle tetkik edilirken germ hücreli tümör öntanısıyla bilateral orşiektomi yapılıyor. Sağ testiste T1N0M0, sol testiste T2N0M0 klasik seminom saptanıyor.1 kür Adjuvan karboplatin veriliyor. Adjuvan tedaviden 23 ay sonra sol paraaortik 12,5 cm lik nüks paraaortik lap saptanıyor. 4 kür BEP (Bleomisin, Etopozid, Sisplatin) verilen hastada, tedavi sonrasında 2 adet 2,6 cm lik rezidü lezyonları kalıyor. PET CT (Pozitron Emizyon Bilgisayarlı Tomografi)' de bu rezidü lezyonlarda tutulumu olmayan hastada nüks riski göz önünde tutularak 30 Gy (Gray) radyoterapi verilip takibe alınıyor.

4 kür BEP sonunda daha önce olmayan efor dispnesi, öksürük şikâyeti nedeniyle başvuruyor. Kardiyak açıdan değerlendirilen hastanın EF (Ejeksiyon Fraksiyonu) %55-60 olup kardiyak bir patoloji saptanmıyor.

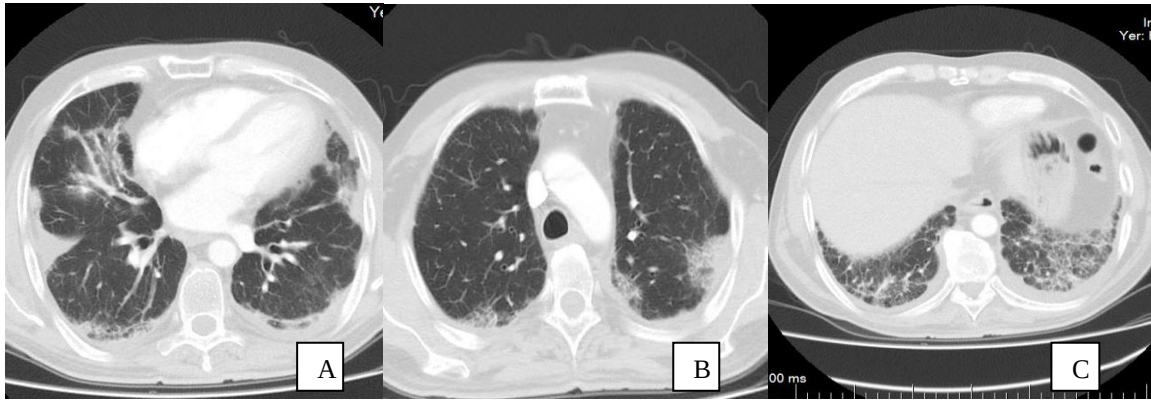
PA (Posterior Anterior) Ac (akciğer) grafisinde bilateral efuzyonu olan hastaya toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) çekildi. Toraks BT' de yaygın buzlu cam dansiteleri ve bilaterral 2-3 cm lik plevral efuzyonu mevcuttu (Resim A,B,C). Hastanın enfeksiyöz nedenler açısından değerlendirildi. Enfeksiyon kliniği olmayan hastada enfeksiyöz patolojiler düşünülmeydi. Plevra sıvı sitolojisi değerlendirilen hastanın plevra sitolojisinde enflamatuvar hücreler mevcuttu. Plevral sıvı incelemesi eksuda karakterinde idi. Pulmoner emboli olasılığı açısından çekilen toraks angio bt sinde pulmoner arterler açıldı. Hastanın 4

kürde toplam 360 mg bleomisin aldığı göz önünde tutularak, hastanın ac bulguları bleomisinin akciğer toksisitesi lehinde değerlendirildi. Hastaya steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisi alırken şikayetlerinde başlangıca göre azalma olduğu gözlemlendi. Steroid azaltılarak kesilmesi önerilerek takibe alındı.

Sonuç olarak risk faktörleride göz önünde tutularak, küratif tedavi şansı olan germ hücreli tümörlerde bleomisine bağlı akciğer toksisitesi

akılda tutulmalı. Henüz fibrozis gelişmemiş hastalarda tedavinin kesilmesi, uygun hastalarda steroid tedavisiyle toksisitenin reversibl de olabileceği göz önüne alınmalı. Bizde nadir görülen senkron bilateral seminomlu bir olgudaki hem yaklaşımımızı hemde bleomisine bağlı organize pnömoni olguyu sunmak istedik.

Çıkar Çatışması: Yok



Resim A,B,C: Her iki akciğerde alt lob bazallerde baskın bilateral yer yer yamalı tazda interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşma alanlarına eşlik eden buzlu cam dansiteleri mevcut.

Referanslar

1. Camus P. İnterisyel lung disease from drugs,biologics and radiation in :interisyel lung disease. 5th ed. Schwarz MI,king te Jr(Eds).People 's Medical Publishing House Shelton, CT 2011. p.637
2. Sleijfer S. Bleomycin –induced pneumonitis Chest 2001;120:617
3. O’Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ- cell tumors. Ann Oncology 2003 ;14;91
4. Holzbeierlein JM, Sogani PC, Sheinfeld J. Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 1950 to 2001. J Urol.2003;169:2122–5

Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) and Mean Platelet Volume (MPV) In Patients with Colorectal Carcinoma [Izmir Oncology Group(IZOG) Study]

Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Kolorektal Karsinomlu Hastalardaki Prognostik Değeri [İzmir Oncoloji Grubu (IZOG) Çalışması]

Utku Oflazoğlu¹, Ahmet Alacacioğlu¹, Işıl Somalı², Melike Yüce¹, Abdullah Murat Buyruk², Umut Varol¹, Tarık Salman¹, Halil Taşkınatan¹, Yaşar Yıldız¹, Yüksel Küçükzeybek¹, İlhan Öztop², Mustafa Oktay Tarhan³

¹ Department Of Medical Oncology, Izmir Katip Celebi University Ataturk Training And Resarch Hospital, Izmir, Turkey

² Department Of Medical Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

³ Department Of Medical Oncology, Institute Of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.07.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 18.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.09609

ÖZET

Giriş ve Amaç: Önceden kolorektal kanser(KRK) genel sağkalım ve rekürrense etki edebilecek çeşitli faktörler tanımlanmıştır. Ancak bunların birkaçı prognostic marker olarak kabul edilir. Mevcut çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı(NLO), trombosit/lenfosit oranı(TLO) ve ortalama trombosit hacminin(OTH) KRK li hastalarda bir biobelirteç olarak potansiyelini araştırmayı amaçladık.

Yöntem ve Gereçler: Retrospektif olarak tanı anında metastatik olmayan ve en az 12 aylık takip periyodu sonrasında rekürrens gelişen, 2008-2014 yılları arasında tanı almış 336 KRK tanılı hastanın klinik ve demografik verilerini inceledik. NLO, TLO ve OTH değerlerini belirlemek için ROC eğrisi analizi kullanıldık.

Bulgular: Hastalar nüks eden ve etmeyen olarak 2 gruba kategorize edildi. 89 hastada (%26,5) da takip periyodunda nüks gelişti. $NLO \leq 3.39$ olan grupta hastalıksız sağkalım 55.5 bulunurken $NLO > 3.39$ olan grupta hastalıksız sağkalım 82.8 ay bulundu ($p < 0.0001$). $TLO \leq 183$ olan grupta hastalıksız sağkalım 57.8 ay bulunurken $TLO > 183$ olan grupta ise hastalıksız sağkalım 78.7 ay bulundu ($p: 0.016$). $OTH \leq 8.3$ olan grupta hastalıksız sağkalım 59.7 ay bulunurken $OTH > 8.3$ olan grupta ise hastalıksız sağkalım 59.7 ay olarak bulundu ($p: 0.057$)

Tartışma ve Sonuç: Bizim çalışmamız NLO, TLO ve OTH seviyelerinin KRK tanılı hastalarda güvenilebilecek prognostic biobelirteçler olabileceğini göstermiştir. Yeni tanı almış KRK Tanılı hastalardaki NLO, TLO ve OTH değerlerinin artan sitokin seviyesini ve buna bağlı olarak değişimleri yansıması olabilir.

Anahtar Kelimeler: kolorektal kanser, ortalama trombosit hacmi, trombosit/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı, biobelirteç

ABSTRACT

Introduction: There are various factors that have been determined to affect recurrence and survival in colorectal cancer (CRC). However, few of them exhibit so high a prognostic marker. The present study aimed to investigate the potential of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) as prognostic markers in patients with CRC.

Methods: We retrospectively examined the demographic and clinical data of 336 patients with colorectal adenocarcinoma in 2008-2014, which recurred after a 12-month follow-up period; the patients had non-metastatic cancer at the time of diagnosis. In order to find out NLR, PLR, and MPV cut-off values, ROC curve analysis was used.

Results: Patients were categorized into two groups according to positive relapse and negative relapse. 89 patients (26.5%) experienced a relapse in the follow-up period. The group $NLR \leq 3.39$ had 55.5 months of disease-free survival ($p < 0.0001$) while the group $NLR > 3.39$ had 82.8 months ($p < 0.0001$). The group $PLR \leq 183$ had 57.8 months, the group $PLR > 183$ had 78.7 months ($p = 0.016$); the group $MPV \leq 8.3$ had 59.7 months, the group $MPV > 8.3$ had 87.2 months; the group $MPV > 8.3$ had 87.2 months and the group $MPV < 8.3$ had 59.7 months ($p = 0.057$).

Discussion and Conclusion: Our study demonstrated that NLR, PLR and MPV levels can actually be relied on as a prognostic factor in patients with CRC. MPV, NLR and PLR values displayed by recently diagnosed patients with CRC may be a reflection of an increased cytokine level and thereby change depending on it.

Keywords: Colorectal cancer, mean platelet volume, platelet/lymphocyte ratio, neutrophil/lymphocyte ratio, biomarker

Introduction:

Colorectal cancer (CRC) represents the most prevalent cancer of the gastrointestinal system and ranks fourth among cancer cases in developed countries. The risk assessment factors for patients with colorectal cancer rely on the surgical pathology result. Although numerous factors have been determined to affect recurrence and survival, none of them exhibit so high a prognostic value as tumor stage. As these prognostic data are obtained through a costly process that requires surgical materials, more affordable, conveniently derivable and feasible new serum biomarkers will contribute to the risk identification.

In this context, new parameters that can be obtained through routine complete blood count, including neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV), have recently and frequently been studied in various types of cancer. There is a complex interaction between local characteristics of a tumor and the host's inflammatory response which could predict earlier tumor relapse and mortality (1). Some studies focused on NLR and PLR, which are considered among the markers of systemic inflammatory response, and demonstrated that their levels might be associated with disease progression in operated patients with CRC (1,2). Other studies further demonstrated that preoperative NLR levels higher than 4 or 5 were associated with negative outcome in a variety of cancers such as lung and ovary cancers apart from the CRC and increased PLR could represent a negative prognostic factor (1,3-5). MPV is an indicator of early platelet activation and it was measured to be higher in preoperative patients compared to healthy controls (6).

The present study aimed to investigate the prognostic effects of NLR, PLR and MPV on patients with CRC.

Materials and Methods:

The study included 336 patients who were diagnosed with colorectal adenocarcinoma at Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital and Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Medical Oncology Clinic between 2008 and 2014, and with a follow-up period of minimum 12 months. Metastatic patients at the time of diagnosis were excluded. Informed written consent was obtained from the participants.

We retrospectively analyzed the patient files to obtain data including age, gender, detailed disease history, curriculum vitae, date of operation, primary tumor location, histopathological characteristics of the tumor (histology, stage, grade, vascular invasion, lymphatic invasion, perineural invasion), and preoperative neutrophil, lymphocyte, platelet and mean platelet volume values. The preoperative data reflect the values measured at the time of examination. The neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio were calculated by dividing the neutrophil value with the lymphocyte value and the platelet value with the lymphocyte value, respectively.

All statistical analyses were performed with the SPSS 20.0 (Chicago, Illinois) package software. We used Chi-Square and Mann-Whitney U Tests to analyze the data and $p < 0.05$ value was taken to indicate statistical significance. We analyzed the ROC (receiver-operating characteristic) curve to find out NLR, PLR, and MPV cut-off values (*Figure 1*) according to all patients, their stages and tumor grade. For the all patients, NLR cut-off value was 3.39 ($p < 0.0001$), PLR cut-off value was 183 ($p = 0.024$), and MPV cut-off value was 8.3 ($p = 0.028$). In stage 2 and 3 patients, the NLR cut-off value was 3.26 ($p = 0.007$) and 3.02 ($p < 0.0001$), PLR cut-off value was 181.9 ($p = 0.055$) and 173 ($p = 0.14$), and MPV cut-off value was 8.05 ($p = 0.051$) and 8.27 ($p = 0.026$). The disease-free survival (DFS) ratio and survival curves were compared by using the

Kaplan-Meier method and long-rank test, respectively.

Results:

Of 336 patients, 211 (62.8%) were male and 125 (37.2%) were female. Mean age of the patients was 62.2 ± 11.8 years (33-86 years). Regarding tumor location, 270 (80.3%) of the patients had a tumor in the colon and 66 (19.6%) had a tumor in the rectum. A great majority of patients were comprised of Stage II

(160 patients, 47.6%) and Stage III (149 patients, 44.3%) cases. We used the TNM staging recommended by AJCC 6 (American Joint Committee on Cancer Recommendations) for this purpose. A pathological examination revealed that 85 patients (25.3%) had a well-differentiated tumor while 207 (61.6%) exhibited moderately-differentiated and 44 (13.1%) presented poorly-differentiated tumors. Patient characteristics are shown in *Table 1*.

Table 1. Clinical characteristics of the patients with colorectal cancer

Characteristics of the patients	n (%)
Age (years), Mean (range)	62.2 ± 11.8 (33-86)
Gender	
Male	211 (62.8)
Female	125 (37.2)
TNM stage	
Stage 1	27 (8.0)
Stage 2	160 (47.6)
Stage 3	149 (44.4)
Degree of differentiation	
well-differentiated	85 (25.3)
moderately-differentiated	207 (61.6)
poorly-differentiated	44 (13.1)
Disease status at last follow-up	
Evidence of disease (ED)	89 (26.4)
No evidence of disease (NED)	247 (73.6)
Tumor localization	
rectal	66 (19.6)
colon	270 (80.3)
The type of adjuvant Chemotherapy	
XELOX	224(%66.6)
FOLFOX	41(%12.2)
Capesitabine	44(%13.1)
None	27(%8)

The patients were divided into two groups based on their relapse status. Eighty-nine (26.4%) patients experienced a relapse, which was observed most frequently in liver (31 out of 89 patients had relapse in liver). It was followed by the anastomotic line (20 patients, 6%) and lung (17 patients, 5.1%).

In the group of patients with $NLR \geq 3.39$ had 55.5 months of disease-free survival (DFS) ($p < 0.0001$) while the patients with $NLR > 3.39$ had 82.8 months ($p < 0.0001$) (Figure 2). The group $PLR \geq 183$ had 57.8 months, the group $PLR > 183$ had 78.7 months ($p = 0.016$); the group $MPV \geq 8.3$ had 59.7 months, the group $MPV > 8.3$ had 87.2 months ($p = 0.057$). In stage 3; patients with $NLR \geq 3.02$ had 49.5 months of DFS while the patients with $NLR > 3.02$ had 94.6 months ($p < 0.0001$), the patients with $PLR \geq 173$ had 54.8 months, the patients with $PLR > 173$ had 88.1 months ($p = 0.033$), the patients with $MPV \geq 8.27$ had 55 months, the patients with $MPV > 8.3$ had 88.1 months ($p = 0.15$). In stage 2; the patients with $NLR \geq 3.26$ had 56.6 months of DFS while the patients with $NLR > 3.26$ had 70.2 months ($p < 0.012$), the patients with $PLR \geq 181.9$ had 60 months, the patients with $PLR > 181.9$ had 69 months ($p = 0.11$), the patients with $MPV \geq 8.05$ had 62.3 months, the patients with $MPV > 8.3$ had 63.5 months ($p = 0.19$).

In multivariate analysis, we examined the patients' subgroups according to their NLR value, PLR value, MPV value, age, gender, grade, vascular invasion, lymphatic invasion, perineural invasion. The multivariate analysis demonstrated that NLR value and female gender were good prognostic factors in terms of DFS ($p < 0.0001$ and $p: 0.031$, respectively). Prognostic factors affecting DFS were seen in Table 2.

Table 2: Prognostic factors affecting DFS (multivariate analysis)

Prognostic Factors	Loss Chi-square	Sig.
Neutrophil/lymphocyte ratio	16,275	0,000
Gender	4,662	0,031

Discussion:

The relationship between carcinogenesis and inflammation is well known with many types of cancer and inflammation represents a key stage in cancer progress (7). The complex interaction between local characteristics of a tumor and the host's inflammatory response could predict earlier tumor relapse and mortality (1). Taking this idea into account, some studies focused on NLR and PLR which are considered among the markers of systemic inflammatory response.

It is suggested that the physiological response of circulating leukocytes to stress triggers an increase in the number of neutrophils and a decrease in lymphocytes through the generation of granulocyte colony stimulating factor, tumor necrosis factor alpha as well as myeloid growth factors including interleukin-1 and interleukin-6 in the cancerous tissue (8), such an increased neutrophil concentration suppresses the lymphocyte activity and inhibits antitumor response, thereby resulting in tumor growth and metastasis (9,10). Although it has been suggested that an imbalanced NLR or PLR could be associated with tumor growth and metastasis and it might play a prognostic role, their prognostic and predictive roles are demonstrated by a limited number of studies and this role remains a matter of debate. Compared to the control group, the patients with CRC presented significantly higher MPV, NLR and PLR levels in the preoperative period. Moreover, such levels were reported to have decreased significantly in the postoperative period, which was considered to be associated with the disappearance of inflammation after surgery (11). Other studies on CRC reported that low NLR was related to better disease-free survival (DFS) outcome compared to the patients with higher ratios, whereas high NLR was associated with the independent prognostic factor and poor prognosis (12,13,14). Contrary to a large number studies that concluded increased NLR and PLR as a negative prognostic factor, we found that high preoperative NLR and PLR levels correlated with better disease-free survival on a statistically significant level. The relationship between increased lymphocyte ratio on the tissue level and good prognosis has

been theoretically demonstrated; however, it is likely that neutrophil and lymphocyte levels measured by instant complete blood count might not be reflecting the actual values on the tissue level. In addition, increased cytotoxic T lymphocytes in the tissue might be due to an indirect decrease in the peripheral blood level. As a result of this might lead to increased NLR and PLR. These findings could have been interpreted more accurately if it was possible to analyze the actual lymphocyte ratio on the tissue level or in the tumor bed.

Figure 1: ROC Curves of NLR, PLR and MPV for preoperative patients MPV, mean platelet volume; NLR, neutrophil/lymphocyte ratio; PLR, platelet/lymphocyte ratio; ROC (receiver-operating characteristic.)

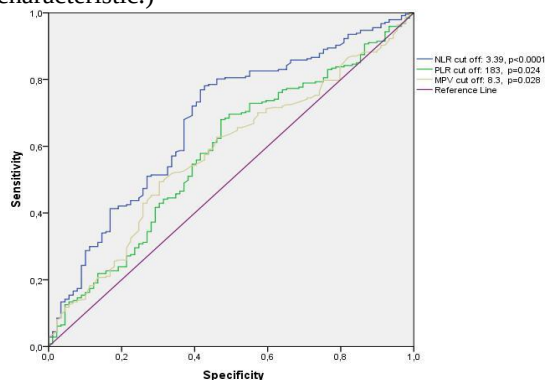
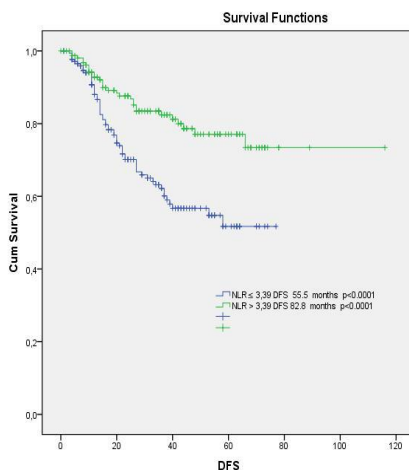


Figure 2: Kaplan-Meier Survival Curve for Disease-Free Survival according to the Neutrophil/Lymphocyte Ratio



Thrombocytosis occurs after megakaryocytes stimulated by pro-inflammatory cytokines such as IL-1 and IL-6 and is considered an indicator of inflammation severity (15). Activated platelets release angiogenic growth factors and contribute to tumor angiogenesis and

progression (16). Based on this idea, platelets are thought to play a significant role in cancer growth and metastasis (17), as a result of which MPV is considered a parameter that indicates inflammation (18) and is used for early detection of platelet activation (19). Recent studies revealed that MPV levels were relatively higher in tumor patients than in normal controls and associated with poor prognosis in some gastrointestinal neoplasms (2,6,20). However, other studies have reported no difference between patients and controls in terms of MPV levels (21). In the present study, we found that patients with higher MPV levels displayed better DFS outcome in comparison to those with lower levels. Given the severity of preoperative inflammation, the immune systems of these patients could get be activated to a higher degree to produce a better outcome. However, high MPV is reported to indicate poor survival in malignant diseases which remains controversial (19, 22).

Although our study was conducted retrospectively, it has significance in two aspects. On the one hand, we showed that NLR, PLR and MPV, which can be obtained in a cost-effective and convenient way, might have a prognostic affect and thus reflect inflammation. Contrary to the relevant literature, high preoperative NLR, PLR and MPV levels could indicate a better disease-free survival. On the other hand, we presented a hypothesis that includes a possible discordance between actual levels measured by complete blood count and tissue levels.

This study investigated the hypothesis that MPV, NLR and PLR levels of recently diagnosed colorectal cancer patients might be the reflections of increased cytokine levels and the related inflammation and to present a prognostic marker to reveal such an inflammation in both a convenient and cost-effective way. As a conclusion, we demonstrated that preoperative high NLR, PLR and MPV levels can actually be relied on as a prognostic factor in patients with CRC. Without doubt, given the relevant research in this field, prospectively designed studies examining lymphocyte levels on the tissue level will shed more light on this matter.

Conflict of Interest: None

References

1. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al: Neutrophil – lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*, 2005; 91: 181-4
2. Kurt M, Onal IK, Sayılır AY et al: The role of mean platelet volume in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Hepatogastroenterology*, 2012; 59: 1580-1582.
3. Cho H, Hur HW, Kim SH et al: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*, 2009; 58: 15-23
4. Shimada H, Takiguchi N, Kainuma O et al: High preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2010; 13:170-176
5. Yao Y, Yuan D, Liu H et al: Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-small cell lung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*, 2013; 62:471-479
6. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O et al: Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014; 25(8):592-4.
7. Balkwill F, Mantovani A.: Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357: 539-45
8. Feng JF, Huang Y, Chen QX: Preoperative platelet lymphocyte ratio (PLR) is superior to neutrophil lymphocyte ratio (NLR) as a predictive factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014;12: 58
9. Coussens LM, Werb Z.: Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420: 860-7
10. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD.: Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol*. 1985; 134: 230-4
11. Kılınçalp S, Çoban Ş, Akinci H, et al: Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev*. 2015 Jul;24(4):328-33
12. Gennaro Galizia, Eva Lieto, Anna Zamboli, et al: Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis *Surgery*. 2015 Jul;158(1):112-20
13. Malietzis G, Giacometti M, Askari A et al. Preoperative Neutrophil to lymphocyte ratio of 3 predicts disease-free survival after curative elective colorectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2014; 260:287-92
14. Ozdemir Y, Akin ML, Sucullu I, Balta AZ, Yucel E.: Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014;15: 2647-50
15. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, et al. Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol*. 2003; 26(2): 135-40
16. Zhang W, Dang S, Hong T et al.: A humanized single-chain antibody against beta 3 integrin inhibits pulmonary metastasis by preferentially fragmenting activated platelets in the tumor microenvironment. *Blood*. 2012; 120: 2889-98
17. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK.: Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3: 425-30
18. Altınbaş S, Togrul C, Orhan A, Yücel M, Danışman N.: Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal* 2012; 26:403-6
19. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2014; 83: 97-101
20. Karaman K, Bostanci EB, Aksoy E, et al.: The predictive value of mean platelet volume in differential diagnosis of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors from pancreatic adenocarcinomas. *Eur J Intern Med*. 2011; 22:95–8
21. Bayhan Z, Zeren S, Kocak FE et al: Diagnostic Value of the neutrophil to lymphocyte ratio and the platelet to lymphocyte ratio in patients with gastric carcinoma. *Acta Medica Mediterranea*, 2016, 32: 111
22. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M et al.: Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(3):214–9

To What Extent Peritonitis Carcinomatosa Can Foreseeable in Digestive System Tumors?

Sindirim Sistemi Tümörlerinde Peritonitis Karsinomatoza Ne Kadar Öngörülebilir?

Bülent Aksel¹, Niyazi Karaman¹, Ergün Yüksel¹, Yavuz Selim Kahraman¹, Lütfi Doğan¹, Mehmet Ali Gülçelik¹

¹ Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 22.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.64326

ÖZET

Amaç: Birçok sindirim sistemi ve jinekolojik kansere bağlı olarak peritoneal yayılım gelişebilir. Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sindirim sistemi kaynaklı tümörlere bağlı gelişen peritonitis karsinomatoza'yı (PC) ameliyat öncesi tanımak güçtür.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada ameliyat öncesi tanımlanamayan PC saptanan hastaların evreleme tetkikleri geriye dönük olarak gözden geçirilmiştir. Ocak 2012- Kasım 2015 tarihleri arasında 82 hasta değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kırkbeş (%54.8) hasta mide, 24 hasta (%29.2) kolorektal, 13 hasta (%15.8) pankreas ve safra yolu kaynaklı tümörler nedeniyle opere edilmişti. Hastaların tümüne evreleme amaçlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmiş, 26 hastaya ayrıca karın ultrasonografisi (USG), 4 hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmıştır. Sekiz hastaya ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) uygulanmıştır. Kırk (%48,7) hastaya cerrahi bypass ve diğer palyatif işlemler uygulanırken, 42 hastaya ek cerrahi işlem uygulanmamıştır. Tamamına laparotomi uygulanmış hastalardan oluşan bizim serimizde tüm hastalara ameliyat öncesi BT çekilmiş, on hastada bulgular şüpheli ancak laparotomiden vazgeçirecek kadar spesifik olmadığı yönünde yorumlanmıştır. En fazla şüpheli bulguya mide kaynaklı PC'lı hastalarda rastlanmıştır (8/45). Bizim çalışmamızda 8 hastaya uygulanan PET/BT'nin 4'ü şüpheli olarak yorumlanmış ancak PC varlığını dışlayacak kadar güçlü bulgulara rastlanmamıştır.

Sonuç: Ameliyat öncesi konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemleri ile PC'yı saptayabilmek halen güçtür. Farklı görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması başarı oranını arttırabilir. Özellikle lokal ileri ve sınırdan cerrahi olarak çıkarılabilir hastalarda birlikte tümör belirteç yüksekliği de saptanması halinde PC ihtimalinin yüksek olduğu bilinmelidir. Bu hastalarda palyatif girişimler planlanmıyorsa evreleme laparoskopisi uygun bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Peritonitis karsinomatoza; Bilgisayarlı tomografi; Manyetik rezonans görüntüleme; Ultrasonografi

ABSTRACT

Introduction: Peritoneal dissemination may develop in many digestive system and gynecological cancers. Despite advances in imaging technologies, it is difficult to diagnose PC induced by digestive system tumors before surgery.

Methods: In this study, staging tests used in patients with PC that unidentified preoperatively were reviewed retrospectively. Eighty-two patients were evaluated in between January 2012 and November 2015.

Results Forty-five (54.8%) patients had been operated with stomach cancer, 24 patients (29.2%) with colorectal, and 13 patients (15.8%), pancreas and biliary tract cancers. Computerized Tomography (CT) was taken to all patients for staging, 26 patients were also evaluated with abdominal ultrasonography (USG) and 4 patients with magnetic resonance imaging (MRI). Positron Emission Tomography (PET-CT) was applied to eight patients. While 40 (48.7%) patients underwent surgical bypass and other palliative procedures, no additional surgical procedures were performed in 42 patients. In our series of patients who all have undergone laparotomy, all patients were evaluated with preoperative CT and suspicious findings identified in 10 patients were interpreted as not being specific to quit laparotomy. The most suspicious findings were reported in PC patients with gastric cancer (8/45). In our study, the PET/CT findings of 4 out of 8 patients evaluated were interpreted as suspicious, but they were not strong enough to exclude PC.

Conclusion: It is still difficult to diagnose PC before surgery with conventional radiological imaging techniques. Combined use of different imaging modalities together can increase the success rate. It should be known that the probability of PC is especially high in patients with tumor marker elevation and locally advanced and borderline resectable disease findings. If palliative interventions are not planned in these patients, staging laparoscopy emerges as a suitable alternative.

Key Words: Peritonitis carcinomatosa, Computed tomography, Magnetic resonance imaging, Ultrasonography

Giriş

Birçok sindirim sistemi ve jinekolojik kansere bağlı olarak peritoneal yayılım gelişebilir. Sindirim sistemi kaynaklı olarak gelişen peritonitis karsinomatoza (PC) ve karaciğer ya da periton dışı metastazlar varlığında sağkalım belirgin olarak kısalmır. Son otuz yılda tümörlerin periton içinde yayılım biyolojilerinin anlaşılması ile PC artık lokal-bölgesel bir hastalık olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Başka sistemik yayılımın olmadığı durumlarda, sitoreduktif cerrahi, intraperitoneal hipertermik kemoterapi (HIPEC) ve sistemik kemoterapi kombinasyonları ile lokal-bölgesel kontrol ve hatta sağkalım artışı sağlanabileceği öngörülmektedir.

Kolorektal kanser nükslerinin %10-35'i ve mide kanseri nükslerinin de %50'ye varan bir kısmı sadece peritoneal kavite ile sınırlıdır. Diğer yandan, kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde ve mide kanserlerinin neredeyse %40'ında eksplorasyonda PC saptanır. Bu olgularda, cerrahi endikasyonu standart değildir ve yapılan ameliyatlar basit eksplorasyondan biyopsiye ve palyatif rezeksiyona kadar değişmektedir.

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen sindirim sistemi kaynaklı tümörlere bağlı gelişen PC'yi ameliyat öncesi tanımak güçtür. Bu çalışmada ameliyat öncesi tanımlanamayan PC saptanan hastaların evreleme tetkikleri geriye dönük olarak gözden geçirilmiştir.

Yöntem

Hastanemiz Etik Kurul bilgilendirmesi yapılarak Ocak 2012- Kasım 2015 tarihleri arasında 82 hastanın dosyası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tümü primer sindirim sistemi kanseri nedeniyle ameliyat öncesi tetkik edilmiş ve radyolojik ve klinik olarak operable veya sınırda operable olarak değerlendirilmiştir. Ancak hastalarda laparotomi sırasında PC saptanmıştır.

Bulgular

Hastaların 42 si (%52) erkek, 40 ı (%48) kadın, ortalama yaşı 59.5 ± 12.1 olarak saptandı. Kırkbeş (%54.8) hasta mide, 24 hasta (%29.2) kolorektal, 13 hasta (%15.8) pankreas ve safra

yolu kaynaklı tümörler nedeniyle opere edilmişti. Hastaların tümüne evreleme amaçlı Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekilmiş, 26 hastaya ayrıca karın ultrasonografisi (USG), 4 hastaya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapılmıştır. Sekiz hastaya ise Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) uygulanmıştır. Sekseniki hastanın 10'unda BT de ve 4'ünde PET-BT de PC için şüpheli bulgular raporlanmasına rağmen, bulgular PC için yeterince spesifik olarak yorumlanmadığı için laparotomi kararı verilmiştir. Ayrıca 10 hastada ameliyat öncesi izole karaciğer metastazı bulgusu saptanmıştır. Ameliyat öncesi 19 hastada (%23) tek başına CA19-9 yüksekliği, 16 (%19.5) hastada tek başına CEA yüksekliği ve 9 hastada (%11) ise CEA ve CA19-9'un birlikte yüksekliği saptanmıştır. Dört hastada ise üç tümör belirtecinin birlikte yükseldiği saptanmıştır (Ca 19-9, Ca-125 ve CEA). Kolorektal kanser tanılı 24 hastanın 14'ünde (%63), mide kanseri tanılı 45 hastanın 26'sında (%60.4) ve pankreas ve safra yolu kanseri tanılı 13 hastanın 8'inde (%61.5) tümör belirteci yüksekliği saptanmıştır. Kırk (%48,7) hastaya cerrahi bypass ve diğer palyatif işlemler uygulanırken, 42 hastaya ek cerrahi işlem uygulanmamıştır. Hastalara uygulanan görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteç yükseklikleri Tablo-1 ve 2 de gösterilmiştir.

Tartışma

Gastrointestinal sistem (GIS) kanserlerinde lokal evreleme ve lenf nodu durumunun ameliyat öncesi dönemde radyolojik olarak saptanması için ortaya konmuş net veriler mevcutken peritoneal metastazların değerlendirilmesi için kullanılacak yöntemler konusunda iyi tanımlanmış rehberler yoktur. Ameliyat öncesi dönemde PC durumunun saptanmasının iki önemli klinik faydası vardır; gereksiz laparotomileri engellemek ve histolojik konfirmasyon verisi yokken neoadjuvan tedavinin etkinliğini değerlendirmek. Ayrıca uygun hastalar ameliyat öncesi dönemde değerlendirilerek peritonektomi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HIPEC) için aday olabilirler. Mide ve pankreas kanserlerinde periton metastazlarının değerlendirilmesi özellikle önem taşır; çünkü, bu hastaların önemli bir kısmında laparotomi gerekli olmayacaktır.

Tablo-1: Hastalara uygulanan ve PC açısından şüpheli bulunan görüntüleme yöntemleri

	Batin BT		Batin USG		MRI		PET CT	
	Şüpheli bulgu var/şüphe taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüphe taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüphe taşımayan		Şüpheli bulgu var/şüphe taşımayan	
Mide kaynaklı (n:45)	8	45	0	10	-	-	3	5
Kolorektal kaynaklı (n:24)	1	24	0	3	0	2	-	-
Safra yolları ve pankreas kaynaklı (n:13)	1	13	0	13	0	2	1	3
Toplam inceleme sayısı (hasta)	82		26		4		8	

Tablo-2: Tümör belirteç yükseklikleri

	Ca 19.9	CEA	Ca 19.9 + CEA	Ca 19.9 + CEA + Ca 125
Mide kaynaklı (n:45)	10	11	5	
Kolorektal kaynaklı (n:24)	7	5	1	1
Safra yolları ve pankreas kaynaklı (n:13)	2	0	3	3

Gastrointestinal sistem kanserlerinin evrelemesinde en sık kullanılan radyolojik tanı yöntemi BT'dir. BT'de peritoneal kalınlaşmalar ve nodüller, omentumda nodüler ve kek tarzı değişiklikler, 1 cm üzerinde lenf nodları, karaciğerde ya da dalakta kenar düzensizlikleri PC düşündürür (1). PC'yi tanımlamada BT'nin sensitivitesi; histolojik tipe, tümör yerleşimine ve boyutuna göre değişebilmektedir (2). PC değerlendirmede BT'nin özellikle pelvik bölgede ve küçük lezyonlarda sensitivitesi düşüktür. BT ameliyat öncesi evrelemede etkindir ancak, tümör yayılımını tam olarak değerlendirmede etkinliği düşüktür (3,4). Wang ve ark. GIS kanserlerine bağlı PC'nin radyolojik olarak saptanması konusunda yayınlanmış 33 çalışmanın meta analizini sunmuşlardır. Buna göre karaciğer metastazlarının saptanması için BT yüksek sensitiviteye sahip bir tetkik olsa da PC'nin saptanması için aynı başarıyı gösterememektedir. PC'nin saptanması için BT'nin sensitivitesi %33 olarak bulunmuştur. Spesifitesi ise %90'ın üzerindedir. Ultrasonografinin sensitivitesi ise % 9 olarak bulunmuştur (5). Mide kanserine bağlı PC'nin

saptanması konusunda ise Endosonografi (EUS), BT'den daha sensitif bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (6). Tamamına laparotomi uygulanmış hastalardan oluşan bizim serimizde tüm hastalara ameliyat öncesi BT çekilmiş, on hastada bulgular şüpheli ancak laparotomiden vazgeçirecek kadar spesifik olmadığı yönünde yorumlanmıştır. En fazla şüpheli bulguya mide kaynaklı PC'li hastalarda rastlanmıştır (8/45).

Difüzyon ağırlıklı MRI'nın peritoneal tümör yayılımını ameliyat öncesi doğru olarak değerlendirmede faydalı bir yöntem olduğu ortaya atılmıştır (7). Ayrıca MRI'nın peritonektomi ve HIPEC için uygun hasta seçiminde başarı ile kullanılabileceği belirtilmektedir (8). MRI'nın BT'ye üstünlüğü daha iyi yumuşak doku kontrast çözünürlüğü sağlaması, kontrast madde nefropatisi ve iyonize radyasyon riskini ortadan kaldırmasıdır. Ancak PC'nin saptanmasında BT'ye belirgin bir üstünlüğü gösterilememiştir (9).

FDG PET ya da PET/CT de kanserli hastalarda PC saptanmasında yüksek özgünlük ile kullanılabilmektedir. Ancak PC varlığının dışlanmasındaki gücü düşüktür (10).

PET/BT'nin BT'ye göre üstünlüğü fonksiyonel bilgi vermesidir ve PC'nin saptanması konusunda sensitivitesinin %50'ye kadar çıktığını bildiren çalışmalar mevcuttur (11). MRI ve PET/BT'nin birlikte kullanılması ile tanısal doğruluğun ve özellikle de negatif prediktif değerin yükseldiği bildirilmektedir (12). Ancak 1 cm altındaki peritoneal lezyonların saptanmasında her iki tetkik de yetersizdir (13,14). Bizim çalışmamızda 8 hastaya uygulanan PET/BT'nin 4 ü şüpheli olarak yorumlanmış ancak PC varlığını dışlayacak kadar güçlü bulgulara rastlanmamıştır.

Sindirim sistemi kanserlerinin ameliyat öncesi dönemde evrelendirme tetkikleri yapılırken, öncelikle tümör, çevre lenf bezleri ve uzak organ metastazlarının değerlendirilmesi hedeflenmekte ve bazen peritoneal tutulumlar gözden kaçırılmaktadır. Bu hastaların tetkiklerinin geriye dönük yeniden değerlendirmesi ile gözden kaçmış olan bu lezyonlar konusunda deneyim geliştirilebilir. Bu seride, tüm radyolojik incelemeler günlük iş akışı içinde değerlendirilmiş ve raporlanmış, ikinci görüş ya da geriye dönerek yeniden değerlendirme yapılmamıştır. Ayrıca bu tetkiklerin iki radyoloji uzmanı tarafından eş zamanlı ya da ardışık olarak değerlendirilmesi, PC tanısının ameliyat öncesi dönemde konabilmesi açısından ek katkı sağlayabilir.

Cerrahi tedavi uygulanmış GIS kanserlerinde postoperatif dönemde tümör belirteçlerinin yükselmesi nüks ve uzak metastaz gelişimi için uyarıcıdır ve rekürrensiz sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (15). Tümör belirteçlerinin ameliyat öncesi dönemdeki değerlerinin hastalığın evresi ve yaygınlığı ile korelasyonu ise tartışmalı bir konudur. Evre 4 kolorektal kanserlerde ameliyat öncesi dönemde CEA, CA125 ve CA 19-9'dan en az birinin %80'in üzerinde yüksek olarak saptandığı bildirilmektedir (16). Evre 4 GIS kanserlerinde bu üç tümör belirtecinin herhangi birindeki yüksekliğin düşük prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya atan çalışmalar mevcuttur (17). Ancak tümör belirteç seviyelerinin uzak metastaz ya da PC durumunun tespitinde kullanılması için tanımlanmış eşik değerlerden söz edilemez. Mide kanserine bağlı peritoneal yayılım için en uyarıcı tümör belirteci CA125'dir. Bu konuda CA 125'in duyarlılığı %40, özgünlüğü %90 olarak bulunmuştur (18). Radyolojik olarak cerrahi olarak çıkarılabilir

bulunan pankreas ve safra yolu tümörlerinde ise CA19-9 ve CA 125 seviyelerinin yüksekliği irrezekebilir ile ilişkili bulunmuştur (19). Çalışmamızda hangi organdan kaynaklanırsa kaynaklansın PC'lı hastalarda %60'ın üzerinde tümör belirteci yüksekliği tespit edilmiştir.

Klinik ve radyolojik açıdan lokal ileri ve sınırdan cerrahi olarak çıkarılabilir olarak değerlendirilen hastalar da tümör belirteci yüksekliği de saptanması durumunda ameliyata laparoskopik olarak başlanması önerilmektedir. Bu gibi hastalarda evreleme laparoskopisinin %25'den fazla hastada gereksiz laparotomiye engellediği saptanmıştır (20,21). Günümüzde laparoskopinin hastalığın yaygınlığını saptamadaki başarısı %95'lere ulaşmaktadır ve neredeyse laparotomi ile eşittir.

Sonuç

Ameliyat öncesi konvansiyonel radyolojik görüntüleme yöntemleri ile PC'yi saptayabilmek halen güçtür. Farklı görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılması başarı oranını artırabilir. Özellikle lokal ileri ve sınırdan cerrahi olarak çıkarılabilir hastalarda birlikte tümör belirteç yüksekliği de saptanması halinde PC ihtimalinin yüksek olduğu bilinmelidir. Bu hastalar da palyatif girişimler planlanmıyorsa evreleme laparoskopisi uygun bir alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Charoensak A, Nantavithya P, Apisarnthanarak P. Abdominal CT findings to distinguish between tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. J Med Assoc Thai. 2012;95(11):1449-56
2. Chang-Yun L, Yonemura Y, Ishibashi H, Sako S, Tsukiyama G, et al. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in peritoneal carcinomatosis. Gan To Kagaku Ryoho. 2011;38(12):2060-4
3. Duhr CD, Kenn W, Kickuth R, Kerscher AG, Germer CT, et al. Optimizing of preoperative computed tomography for diagnosis in patients with peritoneal carcinomatosis. World J Surg Oncol. 2011;9:171
4. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. J Surg Oncol. 2010;102(6):565-70
5. Wang Z, Chen JQ. Imaging in assessing hepatic and peritoneal metastases of gastric cancer: asystematic review. BMC Gastroenterol. 2011;11:19-22

6. Puli SR, Batapati Krishna Reddy J, Bechtold ML, Antillon MR, Ibdah JA. How good is endoscopic ultrasound for TNM staging of gastric cancers? A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol.* 2008;14:4011-9
7. Klumpp B, Aschoff P, Schwenzer N, Koenigsrainer I, Beckert S, et al. Correlation of preoperative magnetic resonance imaging of peritoneal carcinomatosis and clinical outcome after peritonectomy and HIPEC after 3 years of follow-up: preliminary results. *Cancer Imaging.* 2013;13(4):540-7
8. Klumpp BD, Aschoff P, Schwenzer N, Fenchel M, Koenigsrainer I, et al. Peritoneal carcinomatosis: comparison of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging with surgical and histopathologic findings. *Abdom Imaging.* 2012;37(5):834-42
9. Martin DR, Danrad R, Herrmann K, Semelka RC, Hussain SM. Magnetic resonance imaging of the gastrointestinal tract. *Top Magn Reson Imaging.* 2005;16:77-98
10. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Huang WS, Cheng KY, Kao CH. PET or PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2013;38(8):623-9
11. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: Role of 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2003;44:1407-1412
12. Klumpp BD, Schwenzer N, Aschoff P, Miller S, Kramer U, et al. Preoperative assessment of peritoneal carcinomatosis: intraindividual comparison of 18F-FDG PET/CT and MRI. *Abdom Imaging.* 2013;38(1):64-71
13. Soussan M, Des Guetz G, Barrau V, Aflalo-Hazan V, Pop G, et al. Comparison of FDG-PET/CT and MR with diffusion-weighted imaging for assessing peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy. *Eur Radiol.* 2012;22(7):1479-87
14. Bamba Y, Itabashi M, Kameoka S. Clinical use of PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(117):1408-11
15. Park IJ, Choi GS, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3087-93
16. Abe S, Kawai K, Ishihara S, Nozawa H, Hata K, Kiyomatsu T, Tanaka T, Watanabe T. Prognostic impact of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 in stage IV colorectal cancer patients after R0 resection. *J Surg Res.* 2016;205(2):384-92
17. Ozawa T, Ishihara S, Kawai K, Nozawa H, Yamaguchi H, Kitayama J, Watanabe T. Prognostic Significance of Preoperative Serum Carbohydrate Antigen 19-9 in Patients With Stage IV Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;7:1533-38
18. Takagawa R, Fujii S, Ohta M, Nagano Y, Kunisaki C, Yamagishi S, Osada S, Ichikawa Y, Shimada H. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a predictive factor of recurrence after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3433-9
19. Hu HJ, Mao H, Tan YQ, Shrestha A, Ma WJ, Yang Q, Wang JK, Cheng NS, Li FY. Clinical value of preoperative serum CA 19-9 and CA 125 levels in predicting the resectability of hilar cholangiocarcinoma. *Springerplus.* 2016;30:515-555
20. Alexakis N, Gomatos IP, Sbarounis S, Toutouzias K, Katsaragakis S, Zografos G, Konstandoulakis MM. High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:265-9
21. Ramos RF, Scalón FM, Scalón MM, Dias DI. Staging laparoscopy in gastric cancer to detect peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1315-2

Evre I Over Granüloza Hücre Kanserli Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

The Clinicopathological Characteristics of Stage I Granulosa Cell Ovarian Cancer

Yakup Bozkaya¹, Mutlu Doğan¹, Nebi Serkan Demirci¹, Gokmen Umut Erdem¹, Nuriye Yıldırım Özdemir¹, Nurullah Zengin¹

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 04.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 28.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.51423

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizdeki evre 1 over granüloza hücreli tümör (GHT) hastaların klinik verileri eşliğinde tedavi ve takip uygulamaları ile bunların sonuçları tartışılmıştır.

Yöntem: Temmuz 2006 - Aralık 2015 yılları arasında kliniğimizde evre 1 GHT tanısı alan 15 hasta klinikopatolojik özellikleri, uygulanan tedaviler ve uzun süreli takip sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Medyan yaşı 52 (24-71) idi. FIGO Evreleme Sistemine göre 9 hasta evre IA iken 6 hasta evre IC idi. Hastaların yarısı (53.3%) uterin kanama ile başvurdu. En sık (73.3%) yerleşim yeri ise sol over idi. Cerrahi tedavi olarak 10 hastaya total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu+omentektomi, 2 hastaya sadece total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi ve 3 hastaya ise fertilite koruyucu cerrahi uygulanmıştı. 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) saptandı. Endometrium histopatolojik değerlendirilmesinde, 6 hasta ile en fazla basit atipisiz hiperplazi saptandı. Toplam yedi hastaya adjuvan tedavi olarak 3 kür [Bleomisin, Etoposid, Sisplatin (BEP)] kemoterapi rejimi verildi. Medyan takip süresi 77.9 ay (4.1-108.5 ay) ve genel sağkalım 77.9 ay (95% CI, 39.6-116.3) idi. Takiplerde hiçbir hastada nüks gelişmedi.

Sonuç: Over GHT nadir görülmektedir. Erken evre hastalarda adjuvan tedavi uygulanacak hastaları belirlemek üzere yüksek riskli grubunu saptamak için randomize çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Over granüloza hücreli tümör, histerektomi, salpingooferektomi, adjuvan kemoterapi

ABSTRACT

Introduction: We aimed to evaluate the clinicopathological characteristics of patients with stage 1 granulosa cell ovarian carcinoma (GCOC).

Methods: Between July 2006 – December 2015, the clinical and pathological parameters, treatment features and long term follow up outcomes of 15 patients with stage 1 GCOC were evaluated retrospectively.

Results: Median age was 52 (24-71). According to FIGO staging system, 9 patients had stage 1A disease and 6 patients had stage IC GCOC. Half of (53.3%) of the patients presented with uterine bleeding (53.3%) and left over (73.3%) was the most common localization. Ten patients had abdominal hysterectomy-bilateral salpingoophorectomy-pelvic paraaortic lymph node dissection-omentectomy and whereas 3 patients had total abdominal hysterectomy-bilateral salpingoophorectomy and 2 patients had fertility sparing surgery as a surgical procedure. 3 patients had perineural invasion, 2 patients had lymphovascular invasion. Histopathological evaluation of endometrium revealed simple hyperplasia without atypia in 6 patients. As adjuvant setting, 7 patients received 3 cycles of chemotherapy [bleomycin +etoposid+ cisplatin (BEP)]. Median follow up was 77.9 months (4.1 max=18.5 month) and median overall survival was 77.9 ay (95% CI, 39.6-116.3). None of the patients relapsed during follow-up.

Conclusion: Over granulosa cell carcinoma is rare. Randomized prospective clinical trials are needed to find out the high risk group for adjuvant chemotherapy.

Keywords: Ovarian granulosa cell tumors, hysterectomy, salpingo-oophorectomy, adjuvant chemotherapy

Giriş

Tüm over malignitelerinin yaklaşık 5-8%'ini oluşturan seks-kord stromal tümörler, overin seks-kord, stromal ve mezenkimal hücrelerinden köken alırlar (1,2). Daha erken evrede tanı aldıkları için epitelyal over tümörlerine nazaran daha iyi prognoza sahiptirler. Granüloza, teka, fibroblast hücreleri ve bunların kombinasyonundan oluşan granüloza hücreli tümörler (GHT) seks-kord stromal tümörlerin çoğunluğunu oluşturmaktadır (3). Granüloza hücreli tümörler tüm over kanserlerinin yaklaşık 2-3%'ünü oluşturmaktadır (4). Genellikle geç nüks eğilimine sahip iyi prognozlu tümörlerdir. Erken evre hastalıkta primer tedavi cerrahi olup yüksek riskli veya ileri evre hastalıkta platin bazlı kemoterapi kombinasyonları önerilmektedir (4,5).

Tanı anındaki evre, postoperatif rezidüel hastalık durumu ve tümör boyutu önemli prognostik faktörler olarak bildirilmiştir (4,6). Hastalığın görülme sıklığının düşük olması nedeniyle literatürde prognostik faktörlere ait çok fazla veri bulunmamaktadır. Bizim çalışmada erken evre granüloza hücre kanserli hastaların klinikopatolojik özellikleri değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Temmuz 2006 - Aralık 2015 tarihleri arası Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 298 over kanser tanısı almış hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi. Over kanserli hastaların çoğunu (57.3%) seröz papiller karsinomali hastalar oluşturmaktaydı. Histopatolojik olarak over GHT tanısı almış evre I hastalığı 15 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 1988 sistemine göre evrelendirilmiştir.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, performans durumu gibi klinik parametreler, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNİ), lenf nodu metastazi gibi patolojik parametreler, preoperatif alfa-fetoprotein (AFP), karbonhidrat antijeni 125 (CA 125), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve beta-human koryonik gonadotropin (B-HCG) tümör belirteçleri ile uygulanan tedaviler

açısından değerlendirilmiştir. Hastaların performans durumunu değerlendirmede Eastern Cooperative Oncology Group Scale (ECOG) performans skalası kullanılmıştır.

Hastaların yaşam durumları hem hasta dosyalarından hem de Türkiye Cumhuriyeti Merkezî Nüfus İdare Sistemi kayıtlarından kontrol edilerek tespit dildi. Hastaların tanı anından ölüm veya son kontrol tarihine geçen süre genel sağkalım (OS) olarak tanımlanmıştır

Bulgular

Toplam 298 over kanserli hastaların 15'inde (5%) evre I GHT tanısı mevcuttu. Hastaların klinikopatolojik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların medyan yaşı 52 (24-71) idi. FIGO evreleme sistemine göre 9 hasta evre IA hastalık varken 6 hastada evre IC GHT bulunmaktaydı. En sık başvuru şikâyeti anormal uterin kanama (53.3%) iken ikinci sıklıkta yer alan şikâyet karın ağrısıydı (26.7%). Hastaların 46.7% (n=7) sinde en az bir komorbidite öyküsü vardı ve komorbid hastalık olarak en sık diyabetes mellitus ve esansiyel hipertansiyon saptandı. Tanı döneminde hastaların çoğunda (93.3%) ECOG performans skoru 0-1 idi. Primer tümörün en sık (73.3%) yerleşim yeri sol over idi. Hiçbir hastamızda bilateral over tutulumu yoktu. Bütün hastalarda tedavi öncesi AFP ve b-HCG düzeyleri normal sınırlardayken 40%'ında (n=6) CA 125 ve 13.3%'ünde ise CEA düzeyi yüksek bulundu. CA 125 ve CEA için medyan değerler sırasıyla 18 (0.8-118.2) ve 1.6 (0.5-11) idi.

Cerrahi prosedür olarak 10 hastaya total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi-bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu-omentektomi, 2 hastaya sadece total abdominal histerektomi-bilateral salpingooferektomi, 3 hastaya ise fertilitite koruyucu cerrahi uygulanmıştı.

Histopatolojik değerlendirmede, 6 hastada kapsül rüptürü mevcuttu. Üç hastada PNI, 2 hastada ise LVI saptandı. Mitoz sayısı hastaların çoğunda (73.3%) 10 büyük büyütme alanında (BBA) 0-2 olarak raporlandı. Endometrium histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda ise en sık basit atipisiz hiperplazi (n=6) saptanırken hiçbir hastada eş zamanlı endometrium kanseri saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Klinik Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Yaş Medyan (yıl) Min - Max	52 24-71
FIGO evrelemesi IA IB IC	9 (60) - 6 (40)
Semptom Anormal uterin kanama Karın ağrısı Ele gelen kitle Asemptomatik	8 (53.3) 4 (26.7) 1 (6.7) 1 (13.3)
Komorbidite 0 1 ≥2	8 (53.3) 6 (40) 1 (6.7)
Lokalizasyon Sol Sağ	11 (73.3) 4 (26.7)
Tümör çapı (cm) ≥10 <10	6 (40) 9 (60)
Endometrial patoloji Basit atipisiz hiperplazi Basit atipili hiperplazi Leomyom Metaplazi Normal	6 (40) 2 (13.3) 3 (20) 1 (6.7) 3 (20)
Mitoz (10 BBA) 0-2 3-6 7-8	11 (73.3) 3 (20) 1 (6.7)
Perinöral İnvazyon	3 (20)
Lenfovasküler İnvazyon	2 (13.3)
Cerrahi tedavi TAH+BSO+PPLND+OM. TAH+BSO Fertilite koruyucu cerrahi	10 (66.7) 2 (13.3) 3 (20)

TAH+BSO+PPLND+OM:total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi+bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu+omentektomi

Yedi hastaya adjuvan tedavi olarak 3 kür bleomisin-etoposid-sisplatin (BEP) kemoterapi rejimi verildi. Adjuvan kemoterapi uygulanan 6 hastada evre IC GHT tanısı mevcutken 1 hastada ise evre 1A GHT olmasına rağmen hastanın genç olması (<40 yaş), tümör boyutunun büyük (16 cm) olması ve mitoz sayısının göreceli olarak fazla (7-8/10 BBA) olması nedeniyle adjuvan kemoterapi uygulanmıştır.

Medyan takip süresi 77.9 ay (4.1-108.5 ay) ve medyan OS 77.9 ay (95% CI, 39.6-

116.3) idi. Takiplerde hiçbir hastada nüks meydana gelişmedi ve çalışmanın analizi yapıldığı sırada hastaların hepsi hayatta idi.

Tartışma

Over granüloza hücreli tümörleri, overyal epitel tümör gruplarına göre daha nadir görülmekle birlikte bu tümörlerin prognozu iyidir. Prepubertal ve perimenepozal dönemde olmak üzere iki yaş grubunda pik gösterebilmesine rağmen sıklıkla 5. dekatta

görülmektedir (7,8). Çalışmamızda medyan yaş 52 olup önceki çalışmalara paralellik göstermiştir. Hastalarımızın hiçbirisi prepubertal dönemde değildi, ancak bu erişkin Tıbbi Onkoloji kliniği olmamızla da ilişkili olabilir.

Granüloza hücreli tümörlü hastaların en sık başvuru şikâyeti anormal uterin kanama olarak raporlanmıştır (4,9). Vakaların 10%'u ise akut batın gibi önemli bir semptom ile karşımıza çıkabilmektedir (2). Çalışmamızda en sık başvuru semptomları benzer şekilde anormal uterin kanama (53.3%) ve karın ağrısıydı (26.7%). Karın ağrısı daha çok müphem bir karın ağrısı şeklinde olup hastalarımızın hiçbirinde akut batın tablosu görülmedi. Hastalarımızın hiçbirinde akut batın kliniğinin olmayışı bu çalışmada sadece evre I hastaların değerlendirilmesiyle ve yine hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir. GHT'li tümörler estradiol benzeri hormonlar salgılaması nedeniyle uterusu basit hiperplaziden karsinomaya kadar değişebilen geniş bir histopatolojik yelpazeye sahip olabilir. Yapılan çalışmalarda, hastaların yaklaşık yarısında endometrial hiperplazi ve çok azında (5-13%) endometrium kanseri saptanmıştır (10,11). Çalışmamızda endometrial hiperplazi oranı 53.3% olarak saptanmış olup önceki çalışma sonuçlarıyla benzerdir. Ancak, olgularımızın hiçbirinde eş zamanlı endometrium kanseri saptanmamıştır.

Granuloza hücreli tümörlerin tedavisinde cerrahinin rolü çok iyi bilinmesine rağmen diğer tedavi modalitelerinin rolü çok net değildir (12). Adjuvan ve rekkürens hastalık durumunda kullanılan tedavi rejimleri ile ilgili veriler genellikle retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Yapılan prospektif çalışmalar ise genellikle sınırlı hasta popülasyonu ve kısa takip sürelerine sahiptir (13). Evre II-IV hastalıklarda cerrahi sonrası adjuvan tedavi önerilmesine karşılık erken evrelerde bu konuda belirsizlikler mevcuttur. Yüksek risk grubundaki evre I hastalıklarda adjuvan tedavi önerilmesine karşılık bu yüksek risk grubunu oluşturan risk faktörleri net değildir. Yapılan çeşitli çalışmalarda tümör boyutunun 13 cm'den büyük olması, yüksek mitoz oranı, yaş ve tümör rüptürü relaps için prognostik faktörler olarak belirlenmiştir (14). Fujimoto ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada mitoz oranı dışında P53 durumu, evre, lenfovasküler invazyon ve histolojik paternini

değerlendirilmiş ve mitoz oranı ile lenfovasküler invazyonun bağımsız prognostik değerler olduğu saptanmış (14). Erken evre yüksek riskli hastalarda standart olarak platin içeren adjuvan kemoterapi rejimleri (BEP gibi) önerilmektedir (15). Çalışmamızda, daha önce belirttiğimiz üzere evre IC tanılı (kapsül rüptürü olan) 6 hasta ve yüksek risk grubunda olduğu düşünülen evre IA tanısı olan 1 hastaya adjuvan 3 kür BEP kemoterapi rejimi verildi ve medyan 76 aylık takip süresince hiçbir hastada nüks izlenmedi. Over germ hücreli tümörlerinde sıklıkla tercih edilen BEP kemoterapi rejiminin ciddi pulmoner toksisite riskinin olması ve GHT'li hastalarda, özellikle erken hastalığı olanlarda uzun süreli takip sonrası olası sekonder malignite riski nedeniyle uygun risk faktörlerin belirlenerek riskli hasta grubuna daha az toksik tedavi rejimlerinin ve hormonal tedavilerin etkinliğinin ve toksisitesinin araştırılacağı büyük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce yapılan çalışmalarda üzerinde fikir birliğine varılan en önemli prognostik faktör 'evre' dir (4). Evre I GHT tüm hastaların yaklaşık 60-90%'ını oluşturmakta olup bu grupta 5 yıllık genel sağkalım oranları 90-95% civarında bulunmuştur (16,17). Daha ileri evrelerde, evre II ve III/IV için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla 55-75% ve 22-50% olarak raporlanmıştır (18,19). Evre I GHT'li hastalar aynı zamanda geç rekkürens eğilimi oldukları için uzun süreli takip gerektiren tümörlerdir. Yapılan bir çalışmada 37 yıl sonra nüks eden bir olgu sunulmuştur (20). Yaklaşık 6 yıllık takip sonrası olgularımızın hiçbirinde nüks görülmedi ve bizim çalışmamızda 6 yıllık sağkalım oranı 100% olarak hesaplandı. Ancak, hasta sayımızın az olması ve nispeten daha kısa medyan takip süremizin olması bu sonuçları değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken en önemli faktörlerdir.

Over Granuloza Hücreli Tümörleri tedaviden 10 yıl sonrasında bile nüks gelişme eğilimine sahiptir (10,20). Bu nedenle hikâye, fizik muayene ve tümör belirteçleri ile uzun süreli takip gerekebilir. İnhibin over follikül granuloza hücreleri tarafından üretilen bir polipeptid hormondur. Fakat postmenepozal kadınlarda seviyesi düşüktür. Lappohn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada

inhibin seviyesinde yükselme ile nüks arasında korelasyon olduğu saptandı (21). Yapılan diğer çalışmalarda GHT'li hastalarda takip için kullanışlı bir belirteç olduğu doğrulandı. Ancak bu çalışmalar genellikle az hasta sayılı ve retrospektif çalışmalardır. Bu nedenle geniş hasta sayılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç:

GHT oldukça nadir görülür. Erişkin yaş grubunda daha çok 50'li yaşlarda görülür. Erken evre hastalarda sıklıkla uterin kanama ile başvurur. Evre I olmasına rağmen seçilmiş hasta grubunda, yani evre Ic ya da yüksek risk grubunda değerlendirilen evre Ia ve Ib hastalarda adjuvan kemoterapi uygulanabilir. Ancak bu konuda çok hasta sayısı içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol.* 1994;55:62-72
2. Cronjé HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:323-7
3. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25:2944-51
4. Malmström H, Högberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol.* 1994;52:50-5
5. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1995;56:338-44
6. Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125:402-11
7. Fujimoto T, Sukuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathological prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:1069-74

8. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary: clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol.* 1979;7:136-52
9. Ayhan A, Salman MC, Velipasaoglu M, Sakinci M, Yuce K. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary: a retrospective analysis of 80 cases. *J Gynecol Oncol.* 2009;3:158-63.
10. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol.* 1980;55:231-8
11. Busquets M, Gonzalez-Bosquet E, Muchart J, Rovira C, Laïlla JM. Granulosa cell tumor and endometrial cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31:575-8
12. Chua TC, Iyer NG, Soo KC. Prolonged survival following maximal cytoreductive effort for peritoneal metastases from recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *J Gynecol Oncol.* 2011;22:214-7
13. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumour of ovary. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:560-4
14. Fox H. Pathologic prognostic factors in early stage adult-type granulosa cell tumors of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13:1-4
15. Pectasides D, Pectasides E, Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev.* 2008 ;34:1-12
16. Bjorkholm E, Pettersson F. Granulosa-cell and theca-cell tumors: the clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1980;59:361-5
17. Miller K, McCluggage WG. Prognostic factors in ovarian adult granulosa cell tumour. *J Clin Pathol.* 2008;61:881-4
18. Fontanelli R, Stefanon B, Raspagliesi F, Kenda R, Tomasic G, Spatti G, et al. Adult granulosa cell tumor of the ovary: a clinico pathologic study of 35 cases. *Tumori.* 1998;84:60-4
19. Li W, Wu X, Fang C, Yao J, Guo Y, Zhang S. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Saudi Med. J* 2009;30:247-52.
20. Hines FJ, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 1996;60:484-8
21. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, De Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa-cell tumors. *N Engl J Med.* 1989 321:790-3
22. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol.* 1997;64:64-9

The effect of surgery and radiotherapy on oncological outcomes in high-risk prostate cancer

Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahi ve radyoterapinin onkolojik sonuçlara etkisi

Taha Numan Yıkılmaz, Erdem Öztürk, İsmail Selvi, Halil Başar
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara, Üroloji Departmanı

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.07.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 06.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.52714

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Yüksek riskli prostat kanseri hastalarında en iyi tedavi yaklaşımının ne olduğu, halen tartışmaya açık bir konudur. Önerilen tedavi yaklaşımları; cerrahi (radikal retropubik prostatektomi) veya radyoterapi (RT) + androjen deprivasyon tedavisi (ADT) dir. Çalışmamızda yüksek riskli prostat kanserinde cerrahi ve radyoterapinin onkolojik sonuçlarını karşılaştırdık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Ocak 2008-Haziran 2015 arasında kliniğimizde yüksek riskli prostat kanseri tanısıyla tedavi edilen 50 hasta retrospektif olarak incelendi. Açık radikal retropubik prostatektomi (RRP) yapılan 20 hasta cerrahi grubuna, RT+ADT tedavisi verilen 30 hasta radyoterapi grubuna dahil edildi. Gruplar tedavi sonrası takipte, biyokimyasal nüks (BKN), biyokimyasal nüksüz sağ kalım (BFSK), kanser spesifik sağ kalım (KSK) ve genel sağ kalım (GSK) açısından incelendi.

BULGULAR: Hastaların ortalama yaşı 65.9 (51- 83 aralığında), ortalama başlangıç PSA seviyeleri 24.2 (1- 94.9 aralığında) ve ortalama takip süresi 50.24 ay (6- 104 aralığında) olarak hesaplandı. Takip süresi cerrahi grupta 55.7 ay, RT grubunda 46.6 ay idi. Hasta yaşı, başlangıç PSA değeri ve klinik evre RT grubunda daha yüksek saptandı ancak anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadı. Cerrahi grupta biyopsi ve prostatektomi patolojilerine göre; 4 (% 20) hastada upgrading, 10 (% 50) hastada downstaging gözlemlendi. Gleason patern 5 gözlenen 4 (% 20) hastanın hepsinde BKN saptandı. Radyoterapi grubunda ise hiçbir hastanın biyopsisinde patern 5 saptanmadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Literatürdeki pek çok çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yüksek riskli prostat kanserinde RT+ADT uygulanan hastaların RRP uygulananlara göre, daha iyi onkolojik sonuçlar içerdiğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: prostat kanseri, yüksek risk, radyoterapi, radikal prostatektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: The best treatment approach is still a matter of debate in high-risk prostate cancer patients. Recommended treatment approaches are surgery (radical retropubic prostatectomy) or radiotherapy (RT) + androgen deprivation therapy (ADT). In our study, we compared the oncological outcomes of surgery and radiotherapy in high-risk prostate cancer.

METHODS: Fifty patients who were treated with high-risk prostate cancer in our clinic were retrospectively studied between January 2008 and June 2015. Twenty patients with open radical retropubic prostatectomy (RRP) were included in the surgical group and 30 patients with RT + ADT therapy were included in the radiotherapy group. Groups were evaluated in terms of biochemical recurrence (BCN), biochemical recurrence-free survival (BFSR), cancer-specific survival (CFS), and overall survival (GFS).

RESULTS: Mean age of the patients was calculated 65.9 (range 51-83), mean baseline PSA levels were 24.2 (range 1-94.9), and mean follow-up was 50.24 months (range 6-84). The follow-up period was 55.7 months in the surgical group and 46.6 months in the RT group. Patient age, initial PSA level and clinical stage were found higher in RT group but no significant statistical difference was found. According to biopsy and prostatectomy pathologies in the surgical group; 4 (20%) patients were upgrading and 10 (50%) patients were downstaging. Four patients (20%) which observed Gleason pattern 5 was detected biochemical recurrence. No pattern 5 was detected in the biopsy of any patient in the radiotherapy group.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Similar to many studies in the literature, we found that patients treated with RT + ADT in high risk prostate cancer had better oncologic outcomes than those with RRP.

Keywords: prostate cancer, high risk, radiotherapy, radical prostatectomy

Giriş:

Prostat kanseri erkeklerde tüm kanser türleri içerisinde, cilt kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen malign neoplazidir. 2013 yılında Amerikalı erkeklerde 238.590 kişide görüldüğü tahmin edilmektedir(1). Erkeklerdeki tüm kanserlerin %28'ini oluşturmaktadır. Prostat spesifik antijen (PSA) testinin yaygın kullanımı ile prostat kanseri yakalanma oranları %90'lara ulaşmaktayken olguların %40'ı yüksek riskli prostat kanseri tanısı almaktadır (2). Prostat kanseri düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç risk grubuna sınıflandırılır. Tanı anındaki PSA değeri > 20 ng/ml veya biyopsi Gleason skoru ≥ 8 veya klinik T evresi>3a ise yüksek riskli prostat kanseri olarak sınıflandırılmaktadır(3).

Lokalize prostat kanserinin tedavisinde kesin bir ortak görüş olmamasına rağmen cerrahinin diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü gösterilmiştir¹. Günümüzde radikal retropubik prostatektomi(RRP) erken evre, düşük riskli olgularda ilk tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat yüksek riskli olgularda suboptimal PSA kontrolü ve sağ kalım oranları elde edilebilmektedir. Bu grup hastalarda, çoğu merkezde iki tedavi yaklaşımından biri seçilmektedir: cerrahi (RRP) veya radyoterapi (RT) + androjen deprivasyon tedavisi (ADT) (4,5).

Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda ekstrasplazmik yayılım (EKY), seminal vezikül invazyonu (SVI), cerrahi sınır pozitifliği (CS+) ve lenf nodu tutulumu (N+) gibi patolojik sonuçlara rastlanabilmektedir(6,7). Bu da cerrahi sonrası RT gibi ek tedavilere ihtiyaç duyulmasına yol açmaktadır. Radyoterapi verilen yüksek riskli olgularda ise RT ve ADT kombine tedavisi verilmekte ve bu tedavi 2-3 yıl kadar sürebilmektedir (3,8,9). Özellikle Gleason skorunun fazla olduğu yüksek riskli olgularda hastalık progresyonu ve kanser spesifik mortalite oranları artmaktadır (10,11). Güncel olarak 2014' te *International Society of Urological Pathology* (ISUP) yeni bir Gleason derecelendirme sistemini kabul etmiştir. Buna

göre yüksek riskli hastalar kendi arasında Gleason skor 8 ve Gleason skor 9-10 olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. Gleason skor 9-10 daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (12,13). Bu da bize göstermektedir ki yüksek riskli prostat kanserinde en iyi tedavi yaklaşımının ne olduğu, halen tartışmaya açık bir konudur.

Literatürde pek çok çalışmada bu iki tedavi seçeneğinin onkolojik sonuçları karşılaştırılmıştır. Fakat prospektif, randomize kontrollü büyük hasta serilerini içeren çalışmalar halen yoktur. Bu nedenle tedavi modalitelerinin belirlenmesinde retropektif çalışmalar esas alınmaktadır. Biz de çalışmamızda Türk popülasyonunda yüksek riskli prostat kanserinin tedavisinde açık radikal retropubik prostatektomi ile RT+ADT tedavi yaklaşımlarının onkolojik sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler:

Kliniğimizde Ocak 2008-Haziran 2015 arasında yüksek riskli prostat kanseri nedeniyle tedavi edilen 50 hasta çalışmaya alındı. Olguların 20 tanesine açık RRP, 30 tanesine ise RT+ADT kombinasyon tedavisi verildi. Tanı anında metastatik hastalık tanısı olan, 1 yıldan az takibi olan, neoadjuvan RT veya ADT alan veya hasta verileri yetersiz olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Retrospektif olarak hastaların verileri incelendi. Radyoterapi verilen olguların tamamına eşzamanlı ADT başlandı. Radyoterapi öncesi 2 ay, RT ile eşzamanlı 2 ay ve RT sonrası 3 yıla varan ADT (goserelin asetat) verildi. Radyoterapi verilen olgularda ise iki yöntem kullanıldı. Birinci yöntemde 3 boyutlu konformal RT (3D konformal RT) tekniğinde pelvik lenf nodlarına 1.8 Gy günlük fraksiyon dozunda 45-50 Gy RT, prostat ve seminal veziküllere 67 Gy (65.0-68.0 Gy) dozunda, toplam verilen doz <72 Gy olacak şekilde uygulandı. İkinci yöntem olan Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) tekniğinde ise prostat ve pelvik lenfatik bölgeyi de içerecek

şekilde 35-37 fraksiyonda toplam doz 72-81(≥ 72) Gy olacak şekilde uygulandı. Bu yöntem ile özellikle prostatın konkv şekilli hedef hacimlerinde, doz yoğunlukları ayarlanarak daha fazla etkinlik sağlanırken, çevre organlarda daha az yan etki oluşmaktadır. Her iki yöntemde de bölünmüş fraksiyonlar halinde 15 günlük tedavi uygulandı. Tedaviyi takip eden dönemde PSA seviyesinin nadir değer 2 ng/mL üstüne çıkması nüks olarak değerlendirildi.

Cerrahi grubundaki olguların tümüne açık radikal retropubik prostatektomi ve bilateral genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Cerrahiler prostat biyopsilerinden en az 6 hafta sonra uygulandı. Cerrahi öncesi RT veya ADT alan olgular çalışma dışı bırakıldı. Postoperatif dönemde PSA değeri 0,2 ng/mL üstüne çıkan olgularda biyokimyasal nüks (BKN) varlığı kabul edildi. Tüm patoloji spesmenleri üropatolog tarafından değerlendirildi.

Primer tedavilerinin ardından olgular ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonra 6 ayda bir PSA ile takip edildi. Olguların hastalıksız sağkalım ve biyokimyasal nüksleri (BKN) değerlendirilerek gruplar karşılaştırıldı.

Çalışma retrospektif olarak dizayn edilmiş olup cerrahi öncesi aydınlatılmış onay formu alınmış ancak etik komite onayı alınmamıştır. İstatistiksel analizler SPSS 21,0 versiyonu (SPSS inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak gruplar arası Pearson ki-kare testi ile yapıldı. *p* değeri 0,05 'in altındaki değer anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Kliniğimizde Ocak 2008 ile Haziran 2015 arasında prostat kanseri nedeniyle cerrahi veya RT+ADT tedavisi verilen olguların verileri retrospektif olarak taranarak yüksek riskli prostat kanseri tanısı konulan 50 olgu çalışmaya alındı. Olguların demografik özellikleri, klinik ve patolojik bulguları gruplandırılarak karşılaştırıldı. Olgular cerrahi ve RT grubu şeklinde 2 gruba ayrıldı. Tüm olguların ortalama yaşı 65.9 (51-83 aralığında), ortalama başlangıç PSA seviyeleri 24.2 (1- 94.9 aralığında) ve ortalama takip süresi 50.24 ay (6-104 aralığında) şeklinde bulundu. Takip süresi cerrahi grupta 55.7 ay, RT grubunda 46.6 ay idi. Hasta yaşı, başlangıç PSA değeri ve klinik evre

RT grubunda daha yüksek saptandı ancak anlamlı bir istatistiki fark bulunmadı.

Cerrahi grubun biyopsi ve prostatektomi patolojileri karşılaştırıldığında, 4 (% 20) hastada upgrading, 10 (% 50) hastada ise downstaging gözlemlendi. 4 (% 20) hastada hem biyopsi hem de prostatektomi patolojilerinde Gleason patern 5 gözlemlendi ve bu hastaların hepsinde BKN saptandı. Bir hastada ise biyopsi sonucu Gleason 3+5 iken prostatektomi sonucu Gleason 3+4 olarak saptandı. Downstaging olarak değerlendirilen bu hastada BKN gözlenmedi. Radyoterapi grubunda ise hiçbir hastanın biyopsisinde patern 5 saptanmadı. (Tablo 1)

Cerrahi grupta 12 kor biyopside ortalama pozitif kor sayısı 5.89 iken, BKN gözlenmeyenlerde 3.75, BKN gözlenenlerde 7.44 olarak saptandı. Radyoterapi grubunda ise, 12 kor biyopside ortalama pozitif kor sayısı 5.91 iken BKN gözlenmeyenlerde 4.23, BKN gözlenenlerde 6.01 bulundu. (Tablo 1)

Radyoterapi grubunda 30 hastanın 9 (% 30)' una < 72 Gy dozda 3D konformal RT, 21 (% 70) hastaya ise ≥ 72 Gy dozda IMRT uygulandı. Bu grupta BKN gözlenen 3 (% 10) hastanın ikisine 3D konformal RT, birine ise IMRT uygulandı.

Hormon tedavisi RT grubundaki tüm hastalara uygulanırken, cerrahi grupta patolojik N+ saptanan 2 (% 10) hastaya adjuvan olarak uygulandı. Cerrahi sonrasında cerrahi sınır invazyonu olan (CSI+), ekstrakapsüler yayılımı olan (EKY) ve seminal vezikül invazyonu (SVI) saptanan toplamda 6 (% 30) hastaya cerrahiye takiben ilk 6 ay içerisinde adjuvan RT planlandı. Ortalama 24.6 aylık takipte, bu hastaların ikisinde adjuvan RT sonrasında BKN gözlenmezken, diğer 4 hastada ise postoperatif morbidite düzeliş RT başlanana kadar geçen 3 ay içerisinde BKN saptandı. Cerrahi sonrası CS+, EKY ve SVI içermeyen 14 (% 50) hastanın ortalama 27.4 aylık takibinde 7 (% 35) hastada BKN gözlemlendi ve salvaj RT uygulandı. Hastalıksız sağkalım analizinde cerrahi grupta 18.1 ay (10 – 31 ay), RT grubunda ise 45.1 ay (6 – 104) sağkalım görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı görülen bu sonuç ile RT alan olguların BKN gelişme süresi daha geç olarak tespit edildi. Cerrahi grupta hastalıksız sağ kalım süresi 18.1 ay (10-31 aralığında) iken; radyoterapi grubunda 45.1 ay (6-104 aralığında) olarak hesaplandı. (Tablo 1)

Tablo 1: Olguların gruplar halinde karakteristik özellikleri

	Cerrahi	Radyoterapi
Hasta sayısı (n)	20	30
Yaş ortalaması (yıl)	61.55	68.8
Ortalama PSA değeri (ng/mL)	16.58	29.28
PSA<10 hasta sayısı (n)	9	6
PSA 10-20 (n)	5	3
PSA>20 (n)	6	21
Preop klinik evre $\geq$ T3 (n)	7	8
Biyopsi Gleason skoru (ortalama)	7.75	7.56
Biyopside ortalama pozitif kor sayısı (tüm hastalar)	5.89/12	5.91/12
Biyopside ortalama pozitif kor sayısı (BKN gözlenmeyenler)	3.75/12	4.23/12
Biyopside ortalama pozitif kor sayısı (BKN gözlenenler)	7.44/12	6.01/12
Biyopsi Gleason Skor 8 (n)	11	8
Biyopsi Gleason Skor 9-10 (n)	3	7
Biyopsi Gleasonpatern 5 (n)	5	-
Cerrahi Gleason skoru	7.55	-
Cerrahi Gleason Skor 8 (n)	6	-
Cerrahi Gleason Skor 9-10 (n)	3	-
Cerrahi Gleason patern 5 (n)	4	-
Cerrahi sınır pozitifliği (n)	5	-
Ekstrakapsüler invazyon (n)	4	-
Seminal vezikül invazyonu (n)	5	-
Lenf nodu tutulumu (n)	2	-
3D konformal RT (n)	-	9
IMRT (n)	-	21
Ortalama takip süresi (ay)	55.7	46.6
Biyokimyasal nüks oranı	% 55 (n:11)	% 10 (n:3)
Hastaliksız sağkalım (ay)	18.1 (10-31)	45.1 (6-104)

Tartışma:

Cerrahi, RT ve brakiterapi (BT) günümüzde özellikle düşük riskli prostat kanserinde kabul edilen tedavi seçenekleridir ve bu tedavilerde yaşam kalitesi ve toplam sağ kalım açısından birbirlerine yakın sonuçlar elde edilmektedir. Ancak yüksek riskli lokalize prostat kanserinde durum farklıdır ve standart tedavi yaklaşımı halen net değildir. Yüksek riskli prostat kanserinde daha kötü hastalık kontrolü ve sağ kalım sonuçları bildirilmektedir. Bu grupta RRP uygulanan hastalarda çoğu kez SVI, EKY, CS+ nedeniyle adjuvan RT verilmesi gerekmektedir. Çeşitli çalışmalar postop dönemde erken uygulanan adjuvan RT' nin daha iyi PSA kontrolü ve KSK sağladığını bildirmektedir(14,15). Hatta erken uygulanan salvaj RT'nin bile daha iyi onkolojik sonuçlar içerdiği vurgulanmaktadır(16). Cerrahi sonrası LN tutulumu saptanan hastalarda ise subklinikmetastatik hastalık progresyonunu önleyeceği için adjuvan ADT önerilmektedir. *Southwest Oncology Group* (SWOG) çalışmasında RRP sonrası ilk 4 ay içerisinde başlanan RT' nin, BKN olunca başlanan salvaj RT'ye göre daha iyi hastalık kontrolü sağladığı belirtilmektedir(14).

Watkins ve ark. yüksek riskli prostat kanseri tedavisinde 5 yıllık BKN oranını RT +ADT alanlarda % 25.2, RRP uygulananlarda % 79.4 olarak buldu. Aradaki bu ciddi farklılık, RRP uygulanan hastaların küçük bir yüzdesine adjuvan RT verilmesine bağlandı(17). Bu oranlar Baker ve ark.' nin çalışmasında ise sırasıyla % 7.2 ve % 42.3 bulundu(5). Ancak Watkins ve ark. BKN gelişmesi üzerine salvaj RT verilen hastaları biyokimyasal başarısızlık olarak belirtirken, Baker ve ark. bu hastaları başarısızlık olarak değerlendirmede, salvaj RT tamamlandıktan sonra PSA relapsı gözlediklerini biyokimyasal başarısızlık olarak sınıflandırdı. Baker ve ark. yüksek riskli hastalara RT+ADT verilmesinin

PSA nüksünü azaltmanın yanı sıra, bu hastaları RRP ve postop RT' nin getireceği yan etkilerden koruyacağını da savunmaktadır. Benzer çalışmalarda 5 yıllık BKN ve uzak metastaz görülme oranları RT+ADT grubunda cerrahi uygulananlara göre daha düşük saptandı(5). Bizim çalışmamızda ise cerrahi grupta 11 hastada (% 55), RT grubunda ise 3 hastada (% 10) BKN görüldü. Olguların

hastalıklı sağkalımları cerrahi grupta 18.1 ay (10 – 31 ay), RT grubunda ise 45.1 ay (6 – 104) olarak sonuçlanarak RT alan olguların BKN gelişme süresi daha geç olarak hesaplandı.

Verilecek RT dozunu belirlemek için pek çok çalışma yapılmıştır. Aizer ve ark. RRP ile IMRT (≥ 72 Gy)+ADT seçeneklerini karşılaştırdıkları 556 hastalık çalışmalarında, yüksek riskli grupta RRP' de % 38.4' e karşılık IMRT+ADT' de % 62.2 oranı ile daha yüksek biyokimyasal nüksüz sağ kalım (BFSK) gözlemlendi(18). Bu sonuçlar IMRT dozunun ≥ 72 Gy olması yanında, hastalara ek olarak ADT verilmesine de bağlandı. Kupelian ve ark. verilecek RT dozunun biyokimyasal nükste etkili olduğunu belirtti. Orta ve yüksek risk grubunda ≥ 72 Gy dozda uygulanan External beam radiationtherapy (EBRT)' nin RRP' ye göre daha yüksek BFSK avantajı yarattığını; oysaki < 72 Gy dozda EBRT' nin RRP' ye göre istatistiksel olarak daha düşük BFSK yarattığını gösterdi(19). Bizim çalışmamızda da literatürdeki yayınlara benzer şekilde, RT+ADT grubunda < 72 Gy dozda 3D konformal RT uygulanan 9 hastanın ikisinde (% 22) BKN gözlenirken, ≥ 72 Gy dozda IMRT uygulanan 21 hastanın sadece birinde (% 4) BKN gözlemlendi. Bu durum uygulanan RT dozunun etkinliğinin arttıkça, hastalık kontrolü ve BKN' ü önlemede başarılı olduğunu göstermektedir.

International Society of Urological Pathology' nin 2014'te yenilediği Gleason skor tanımlamasına göre Gleason skor 9-10, Gleason skor 8'den ayrıldı ve daha yüksek riskli sınıf olarak tanımlandı. Kishan ve ark.' nin bu yeni tanımlamaya göre sadece Gleason skor 9-10'u içeren 487 hastalık retrospektif çalışmasında, hastalar EBRT, doz artırılmış radyoterapi (EBRT+BT) ve RRP kollarına ayrıldı. Radyoterapi verilen her iki kolda da toplamda hastaların % 94' üne ek olarak ortalama 24 ay kolda ise ADT sadece lenf nodu tutulumu (N+) saptanan hastalara uygulandı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ADT kullanımı olduğu görülmektedir. Sağ kalım süreleri her üç kolda da aynı iken, EBRT+BT' nin daha iyi sistemik kontrol (metastazsız sağ kalım) sağlandığı gözlemlendi. Sonuç olarak Gleason 9-10' u içeren mikrometastaz açısından yüksek riskli grupta, optimal lokal kontrol için doz artırılmış RT' nin (EBRT+BT) kullanımını ve sistemik kontrol için ADT'nin kullanımını kapsayan EBRT+BT+ADT tedavisinin en iyi

hastalık kontrolünü sağlayacağı gösterildi (20). Bizim çalışmamızda ise ISUP' un bu yeni derecelendirme sistemi dikkate alındığında, biyopsi sonucuna göre Gleason skor 8 olan hastaların % 57.8' ine RRP, % 42.2' sine RT+ADT uygulanırken; bu oran Gleason skor 9-10 olanlarda sırasıyla % 30 ve % 70 bulundu. Bu da daha yüksek riskli hastalarda tedavi tercihi olarak RT'nin ön planda olduğunu göstermektedir. Ama bu grupta hasta yaşının RRP' ye göre daha yüksek olması da bir yandan komorbid faktörler varlığında cerrahinin getireceği morbiditelerden kaçınıldığı şeklinde bir yaklaşım olduğunu da göstermektedir.

European Association of Urology (EAU), European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO), International Society of Geriatric Oncology (SIOG) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzlarında yüksek riskli grupta RRP yapılsa bile adjuvan RT veya salvaj RT' yi içeren multimodal yaklaşım önerilmektedir(3,21). Nitekim büyük hasta sayılı son çalışmalarda RRP sonrası hastaların % 12.4' ünde adjuvan RT uygulandığı, kalan hastaların ise BKN gelişince % 80' inde salvaj RT verildiği bildirildi(3,21). Ancak bahsedilen çalışmada multimodal yaklaşıma uygun olarak gruplar arası eşit dağılım olmadığından RRP+ adjuvan/salvaj RT ' nin EBRT+ADT grubuna veya EBRT+BT+ADT grubuna üstünlüğünü değerlendirip sonuçları genelleştirmek uygun değildir. Gruplar arasında tedavinin uygulanabilirlik oranı sırasıyla % 84.1, % 48.3 ve % 60.9 bulundu. Bizim çalışmamızda ise, hasta sayıları açısından daha homojen bir dağılım gerçekleştiği görülmektedir. RRP sonrası % 30 hastaya adjuvan RT planlanırken, BKN gelişen tüm hastalara (grubun % 35' i) salvaj RT uygulandı. Kishan ve ark. RRP hastalarının % 55' nin bir şekilde adjuvan/salvaj RT aldığını saptarken, bizim hastalarda bu oran % 65 bulundu(20).

Kaynaklar

1. Ucer O, Muezzinoglu T. Yüksek riskli prostat kanserinde cerrahinin yeri. Bull Urooncol 2014; 13: 21-24
2. Kuzgunbay B, Yaycioğlu Ö. The role of radical prostatectomy for the treatment of patients with high risk prostate cancer. Journal of Urological Surgery, 2015; (3):120-123

Çalışmamızda tüm hastaların ortalama takip süresi 50.24 ay olup bu oran tedaviler arası mortalite sonuçlarını kıyaslamak için yeterli değildir. Ayrıca RT grubunda tüm hastalara rutin olarak 24 ay ADT verilmesi metastatik hastalık gelişimini geciktirirken, RRP yapılanlarda lenf nodu tutulumu olmayan hastalara ADT verilmediğinden hormon tedavisinin RRP üzerine olabilecek olumlu etkileri öngörülememektedir. Ancak literatürdeki çoğu çalışmada da bu eksiklik mevcuttur. Benzer şekilde kombine RT+ADT tedavisinin sadece RT üzerine üstünlüğünün olup olmadığını gözlemlemek de bu çalışma yapısında mümkün değildir. Çalışmamızın diğer kısıtlı yanları; retrospektif oluşu, hasta sayısının az olması, ortalama takip sürelerinin azlığı ve takipteki hastaların hiçbirisinde ölüm olmaması nedeniyle sağkalım analizleri yapılamamasıdır.

Sonuçlar

Yayınlanmış pek çok çalışmaya benzer şekilde, bizim çalışmamızda da yüksek riskli prostat kanserinde RT+ADT uygulanan hastaların RRP uygulananlara göre, BKN oranları ve hastalısız sağkalım açısından daha olumlu sonuçlar içerdiğini saptadık. Özellikle RT dozunun artırıldığı IMRT tedavisine ilaveten ADT en iyi hastalık kontrolünü sağlamaktadır. RRP ise tek başına tedavi başarısı sağlayamamakta hastaların % 65' i er ya da geç ilave RT tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Bu durum bize, yüksek riskli hastalarda hangi yöntemi seçersek seçelim multimodal yaklaşımın önemini vurgulamaktadır.

Çıkar Çatışması: Yok

- limited lymph nodes ampling for high-grade prostate adenocarcinoma. *J Korean Med Sci*, 2016; Article ID 2674954, 8 pages
6. Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69:1095–1101
 7. Oefelein MG, Grayhack JT, McVary KT. Survival after radical retropubic prostatectomy of men with clinically localized high grade carcinoma of the prostate. *Cancer* 1995;76:2535–2542
 8. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497–2504
 9. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066–1073
 10. P. C. Albertsen, J. A. Hanley, and J. Fine, “20-Year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer,” *The Journal of the American Medical Association*, 2005;293: 2095–2101
 11. P. Zhou, M.-H. Chen, D. McLeod, P. R. Carroll, J. W. Moul, and A. V. D’Amico, “Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiationtherapy,” *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23: 6992–6998
 12. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J SurgPathol* 2016;40:244–52
 13. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason Score. *EurUrol* 2016;69:428–35
 14. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956–962
 15. Bolla M, van Poppel H, Collette L et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366:572–578
 16. Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, et al. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *EurUrol* 2016;69:728–33
 17. Watkins JM, Watkins PL, Dufan TA, Koleilat N. High-grade prostate adenocarcinoma (Gleason Score ≥ 8): survival and disease control following radical prostatectomy versus radiotherapy plus long-course hormone therapy. *J Radiat Oncol* 2015;4:277–282
 18. Aizer AA, Yu JB, Colberg JW, McKeon AM, Decker RH, Peschel RE. Radical prostatectomy vs. intensity-modulated radiation therapy in the management of localized prostate adenocarcinoma. *Radiother Oncol*. 2009;93:185–91
 19. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the Efficacy of Local Therapies for Localized Prostate Cancer in the Prostate-Specific Antigen Era: A Large Single-Institution Experience With Radical Prostatectomy and External-Beam Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3376–85
 20. Ellis CL, Partin AW, Han M, Epstein JI. Adenocarcinoma of the prostate with Gleason score 9–10 on core biopsy: Correlation with findings at radical prostatectomy and prognosis. *J Urol* 2013;190:2068–73
 21. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines for Prostate Cancer 2016 [cited 2016 May 21]. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>

Early mammographic screening after breast conserving surgery and radiotherapy: Is it necessary?

Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi sonrası erken mammografik tarama: Gerekli mi?

Lutfi Doğan¹, Niyazi Karaman¹, Mehmet Ali Gülçelik², Hikmet Erhan Güven², Mehmet Akif Üstüner¹,
Giray Akgül³, Yavuz Selim Kahraman¹, Cihangir Özaslan¹

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

²Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Türkiye

³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, Mersin, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.02.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 20.02.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.94940

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmanın amacı; meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi tedavisi sonrasında yapılan ilk mammografik incelemenin daha ileri radyolojik incelemeler ve rekürren tümör tespiti üzerine etkilerini incelemektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Meme kanseri nedeniyle meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi uygulanmış ve ameliyat sonrası 2 yıllık süre içinde en az 1 kez bilateral mammografik görüntüleme yapılmış 278 hasta incelemeye dahil edildi. Radyoterapinin tamamlanmasından sonraki ilk 6 ayda mammografi yapılanlar Grup 1, 6 ay-2 yıl arasında mammografi yapılanlar Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR: Grup 1'i oluşturan 197 hastaya ilk mammografik tetkik radyoterapiden ortalama 15 hafta sonra (6-24 hafta) yapılmıştı. Mammografideki anormal/şüpheli bulgular nedeniyle bu gruptaki 38 hastaya (%19.2) ilave meme ultrasonu, 7 hastaya da (%3.5) meme manyetik rezonans görüntüleme yapılırken, 8 hastaya eksizyonel biyopsi uygulandı ve hiçbirinin patolojisi malign değildi. Grup 2'deki hastaların sadece 15'ine (%10.4) ilave ultrason ve sadece 2'sine manyetik rezonans görüntüleme istendi. Grup 2'de sadece 1 hastaya şüphe üzerine biyopsi yapıldı ve sonucu malign olarak rapor edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Meme koruyucu cerrahiyle tedavi edilen hastalarımızın sonuçları, radyoterapinin tamamlanmasını takip eden 6 ay içinde yapılan mammografilerin gereksiz ilave radyolojik tetkikler ve gereksiz biyopsilere neden olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, meme koruyucu cerrahi, mammografi, takip görüntüleme

ABSTRACT

INTRODUCTION: The aim of this study is to reveal the impact of first mammographic screening timing after Breast Conserving Surgery (BCS) and Radiotherapy (RT) on further radiological evaluations, biopsies and recurrent tumor detection.

METHODS: Two hundred and seventy eight patients treated with BCS and RT with at least one bilateral mammography (MG) obtained within two years of postoperative period were evaluated. Patients screened with MG within 6 months of RT completion constituted Group-1 and the rest (6 months to 2 years) were grouped as Group-2.

RESULTS: One hundred and ninety-seven patients in Group-1 were screened with MG in a mean time of 15 weeks (6-24 weeks) after RT has completed. Additionally, 38 patients in this group were further evaluated with ultrasonography (19.2%) and 7 with breast Magnetic Resonance Imaging (MRI) (3.5%) due to abnormal/suspicious findings on MG imaging and 8 of them underwent excisional biopsy proving no malignant disease. Additional ultrasonography scans were needed in 15 patients (10.4%) and MRI (1.3%) for 2 patients in Group-2 and one biopsy was performed, confirming a recurrent tumor.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Our study suggests early mammography within 6 months of RT completion may result in unnecessary additional radiological imaging and unnecessary biopsies after breast conserving therapy.

Keywords: Breast cancer, breast conserving surgery, mammography, follow-up screening

Introduction

Currently, breast conserving surgery (BCS) and radiotherapy (RT) plays an important role in breast cancer treatment. Patient satisfaction has also been increased with the frequent use of oncoplastic surgery (OPS). Annual local recurrence rate of OPS is around 1% and detrimental role of local recurrence on survival is a well-known entity (1,2). The aim of mammographic screening after BCS is the early diagnosis of local recurrence and new primary breast cancer and to guide the adjuvant treatment. The surveillance program to this end and the timing of the first mammography (MG) specifically is not clear (3).

Breast radiologists prefer to have a baseline MG in the early periods of RT. However the issue of fact might be different for surgeons. The advantages of BCS are both ensuring cosmetically acceptable breast volume and thus decreased patient anxiety. Unnecessary breast biopsies performed during follow-up might result with cosmetic deformities and patients' dissatisfaction.

The aim of this study is to reveal the impact of first mammographic screening timing after Breast Conserving Surgery (BCS) and Radiotherapy (RT) on further radiological evaluations, biopsies and recurrent tumor detection.

Materials and Methods

Two hundred and seventy eight patients treated with BCS and RT with at least one bilateral mammography (MG) obtained within two years of postoperative period were evaluated retrospectively from their medical charts. Patients diagnosed with insitu carcinoma, bilateral breast cancer and with no preoperative mammographic evaluation were excluded. The tumor characteristics and stages, the timing of first mammographic evaluation and MG findings, the pathological diagnosis of biopsies performed after BCS/RT and additional radiological evaluations were recorded. The patients screened with MG within 6 months of RT completion constituted Group-1 and the others with late MG were classified as Group-2. The reason for patients having baseline mammographies at different periods following

RT was that they were followed by either surgeons, medical oncologists or radiotherapists and there was no standard algorithm for radiological follow-up for these patients at the time.

RT was performed in a conventional fashion; brachytherapy was not used in any patient. None of the patients in the study groups were given neoadjuvant therapies.

Statistical analysis was done with SPSS v22 (SPSS INC., IBM). Mann – Whitney U test was used to compare non-normal continuous data while Chi-squared test was used to compare categorical variables. The Fisher's exact test was used to determine if there was a relationship between groups and tumor recurrence.

Results

The median time for initiation of RT after surgery was 3.9 ± 0.9 months. The distribution with respect to age, body mass index (BMI), tumor size, lymph node involvement, grade and receptor status were homogenous in two groups (Table 1). One hundred and fifty seven patients in Group-1 were screened with MG in 15 weeks (6-24 weeks) after RT. Additionally, 34 patients in this group were further evaluated with ultrasonography and 6 with breast MRI according to the abnormal findings on MG. Eighty eight patients among 157 patients in Group-1 had been operated with traditional BCS techniques and 66 patients with OPS techniques such as reduction mammoplasty and intraglandular flaps. Six patients with alerting findings like calcifications, nodules and undefined postoperative changes detected in MG and/or further radiologic evaluations underwent excisional biopsies after stereotactic guide wire localization. Biopsy materials of these 6 patients showed no signs of malignant disease. The pathology results of these patients were fibrocystic changes ($n=2$), ductal hyperplasia without atypia ($n=2$), fat necrosis ($n=1$) and calcified fibroadipose tissue ($n=1$). Four of the six patients that required biopsy had already been operated with OPS. Postoperative biopsy rates in our BCS and OPS patients were 6% and 2.2%, respectively. But, this difference was not statistically significant ($p=0.2$). There were no additional suspicious lesions, apart

from the malignant, in preoperative MG's of the 6 patients biopsied.

One hundred and twenty-one patients in Group-2 were screened with MG in 32 weeks (24-62 weeks) after RT. Additional 11 ultrasonographies and only 1 MRI were needed for further evaluation after MG's. OPS was performed in 40 patients among 121 patients in this group. Excisional biopsy was needed due to a calcified breast nodule for only one patient

treated with OPS in Group-2 and it was proven to be malignant.

The patients in Group-1 had been found to be evaluated with more additional radiological interventions than the patients in Group-2 ($p=0.01$). The general characteristics of the patients were outlined in Table-1. There were no differences with respect to tumor recurrence in between the groups ($p=0.1$). The rate of recurrence in a median 18 months (9-40 month) of follow-up was 0.35 %.

Table-1. Tumor and patient characteristics

	Group-1 (n:157)	Group-2 (n:121)	p value
Age	52±9.8	51±11.8	n.s
BMI	27.8±0.73	28.2±0.77	n.s
Tumor size (median)	2.4 cm	2.6 cm	n.s
Axilla (+)	50 (%32)	36 (%29.7)	n.s
Grade (%)			n.s
I	21	19	
II	40	37	
III	39	44	
Additional radiologic intervention	40 (25.4%)	12(9.9%)	0.01
OPS	66 (42%)	40(%33)	n.s
Benign biopsy	6 (%3.8)	0 (%0)	N/A

OPS; Oncoplastic surgery

BMI; Body mass index

n.s: Not significant

N/A: Not applicable

Discussion and Conclusion

Mammography still keeps its importance as a basic radiological intervention for screening and surveillance in patients with breast cancer. The incidence of breast cancer in screening programs among healthy women is 2.3-4.7 per 1000 mammographies (4). Nowadays breast cancer is diagnosed at earlier stages with the regular use of high quality MG giving surgeons

the opportunity to perform BCS in majority of the cases (5). Local recurrence after BCS is a factor for decreased overall survival and early treatment of local recurrence increases survival (6,7). Although it has been reported that local recurrence rate after BCS is roughly 1% per year, the distribution of this rate is not proportional among following years of treatment. The risk gradually increases in the first two years reaching the highest contingency

at the end of second year and then declines (8). Approximately 35% of local recurrences can be diagnosed solely with MG (9,10). While the incidence of local recurrence is 1.9 per 1000 mammographies performed in the first year after surgery, this rate increases to 4.9 in the second year (11). This rate in the second year is higher than the incidence of malignancy diagnosed with screening of healthy women. There is a general consensus about annual mammographic screening after second year of surgery. ASCO recommends MG no later than one year after surgery and at the earliest after 6 months of RT and then annual mammographic screening is recommended (12). NCCN is also in favor of annual screening (13). The main argument on this subject is about the intervals of MG in the first two years and the timing of first MG in the early period of surgery.

The common advantages of early baseline mammographies stated in studies promoting this idea are the diagnosis of recurrent tumor at its smallest diameter and early detection of new lesions that could arise in the follow-up period (10,14). Arasu et al. stated that the recurrent tumors diagnosed with mammographic surveillance with 6 months intervals are smaller in size and have low rate of axillary involvement (15). Hassel et al. also reported that false positive images in the lumpectomy field and benign biopsy rates could be decreased with frequent use of MG screening (14). It was also claimed that the patients feel more confident with frequent interventional follow-up (16).

The low rates of recurrence in the first year of surgery and the reports about the median 18-24 months for recurrence after adequate surgery and RT make the need for early MG disputable. Structural changes should be expected in breast tissue during healing period of surgery and RT. Dershaw et al. argued that structural distortion, thickening of the skin and increased density are all normal after RT and the majority of calcifications and spiculated mass lesions are related to fat tissue necrosis and scarring (17). It was also stated that, these changes could be persisted for about 2 years after completion of RT (18). Baseline MG could be helpful for differential diagnosis of new lesions that will develop during follow-up but Buckley et al. reported that as the effects of surgery and RT on breast tissue would not be

subsided, the early screening does not have any value for differentiation of new lesions (19).

In many studies, the recurrence rates detected with early mammographic screening was not higher than the malignancy rates detected with mammographic screening among healthy women. In a series of 789 patients by Lewis et al., it was stated that early MG performed within 8 months of RT did not alter the local recurrence and overall survival rates when compared with late MG (7). In a series of 399 patients by Mc Naul et al., early MG resulted in unnecessary biopsies and additional evaluations. In their series, the rate of recurrence detected with MG was 0.35% (20). In one of the largest series with 1435 patients by Hymas et al., MG obtained within 6 months of RT was stated to be futile (11) and Lin et al. also suggested that first MG should be planned after 12 months of RT (21). Also in our series, any value of early MG by means of early detection of recurrent or de novo tumors could not be revealed.

At that point, other issues that should be considered are the increased cost of additional radiological studies, unnecessary biopsies and their emotional and cosmetic effects on the patient. Additional studies like ultrasonography and MRI were needed to clarify the lesions detected with early MG and if the suspicion persists to exist, excisional biopsies were performed. The principle advantage of BCS and OPS over traditional mastectomy is the cosmetic outcome. In studies conducted by radiation oncologists and radiologists, the poor cosmetic results of benign biopsies were not taken into consideration. On the other hand, the patients experience some degree of pain during MG and early mammographies are more painful (22). Additionally, it is well known that frequent radiological evaluations after surgery increases the patients' anxiety (23,24). It was also stated that the microtrauma caused by early MG in the presence of seroma, might contribute to cellulitis (25).

In conclusion, structural distortions seen after surgery and RT lead to diagnostic challenges in radiological studies performed in early periods of these interventions. Besides, the value of early baseline MG in detecting possible new lesions is controversial. Therefore, early MG screening does not provide expected benefits and results in increased expenditure

and unnecessary biopsies. Elapsed time after RT, rather than after surgery should be taken into account for the timing of initial MG screening after BCS and the earliest MG should be obtained after 6 months of RT. Although the groups in our study were homogenous with respect to tumor features, the risk of local recurrence for each patient was not taken into consideration. According to the recurrence

score, the follow-up intervals of the patients might also be different. Therefore, further prospective and well-designed studies are needed to describe follow-up programs in accordance with recurrence risk scores.

Conflict of interest: None

References

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-41. PMID: 12393820
2. Ashkanani F, Sarkar T, Needham GC, et al. What is achieved by mammographic surveillance after breast conservation treatment for breast cancer? *Am J Surg* 2001;182:207-10. PMID: 11587678
3. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, Woolf SH. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-60. PMID: 12204020
4. Rosenberg RD, Yankaskas BC, Abraham LA, et al. Performance benchmarks for screening mammography. *Radiology* 2006;241:55-66. PMID: 16990671
5. National Cancer Institute. Cancer stat fact sheets, 1995-2001. Available at: seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Accessed August 2, 2016.
6. Orel SG, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Conant EF, Troupin RH. Breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation therapy for early-stage disease: prognostic significance of detection method. *Radiology* 1993;188:189-94. PMID: 8511295
7. Lewis JL, Tartter PI. The value of mammography within 1 year of conservative surgery for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:3218-22. PMID: 22766990
8. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, et al. Time-course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:255-61. PMID: 2841261
9. Orel SG, Troupin RH, Patterson EA, Fowble BL. Breast cancer recurrence after lumpectomy and irradiation: role of mammography in detection. *Radiology* 1992;183:201-6. PMID: 1312733
10. Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, Jochelson MS, Harris JR. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:39-43. PMID: 3491522
11. Hymas RV, Gaffney DK, Parkinson BT, Belnap TW, Sause WT. Is short-interval mammography necessary after breast conservation surgery and radiation treatment in breast cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:519-24. PMID: 22245193
12. Khatcheressian JL, Hurley P, Bantug E, et al. Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013;31:961-5. PMID: 23129741
13. Bevers TB, Anderson BO, Bonaccio E, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: breast cancer screening and diagnosis. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:1060-96. PMID: 19930975
14. Hassell PR, Olivotto IA, Mueller HA, Kingston GW, Basco VE. Early breast cancer: detection of recurrence after conservative surgery and radiation therapy. *Radiology* 1990;176:731-5. PMID: 2167500
15. Arasu VA, Joe BN, Lvoff NM, et al. Benefit of semiannual ipsilateral mammographic surveillance following breast conservation therapy. *Radiology* 2012;264:371-7. PMID: 22692036
16. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: follow-up after treatment for breast cancer. *CMAJ* 2005;172:1319-20. PMID: 15883407
17. Dershaw DD. Mammography in patients with breast cancer treated by breast conservation (lumpectomy with or without

- radiation). *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:309-16. PMID: 7839960
18. Dershaw DD, Shank B, Reisinger S. Mammographic findings after breast cancer treatment with local excision and definitive irradiation. *Radiology* 1987;164:455-61. PMID: 3037592
 19. Buckley JH, Roebuck EJ. Mammographic changes following radiotherapy. *Br J Radiol* 1986;59:337-44. PMID: 3697610
 20. McNaul D, Darke M, Garg M, Dale P. An evaluation of post-lumpectomy recurrence rates: Is follow-up every 6 months for 2 years needed? *J Surg Oncol* 2013;107:597-601. PMID: 23280430
 21. Lin K, Eradat J, Mehta NH, et al. Is a short-interval postradiation mammogram necessary after conservative surgery and radiation in breast cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:1041-7. PMID: 18407428
 22. Sharp PC, Michielutte R, Freimanis R, Cunningham L, Spangler J, Burnette V. Reported pain following mammography screening. *Arch Intern Med* 2003;163:833-6. PMID: 12695274
 23. Bugbee ME, Wellisch DK, Arnott IM, et al. Breast core-needle biopsy: clinical trial of relaxation technique versus medication versus no intervention for anxiety reduction. *Radiology*. 2005;234:73-8. PMID: 15564386
 24. Maxwell JR, Bugbee D, Wellisch DK, Shalom A, Sayre J, Bassett LW. Image-guided core needle biopsy of the breast: Study of psychological outcomes. *Breast J* 2000;6:53-61. PMID: 11348335
 25. Mertz KR, Baddour LM, Bell JL, Gwin JL. Breast cellulitis following breast conservation therapy: a novel complication of medical progress. *Clin Infect Dis* 1998;26:481-6. PMID: 9502474

Fractioned Stereotactic Radiosurgery in Patients with Paraganglioma

Paragangliomalı Hastalarda Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi

Ayşen Dizman, Ebru Atasever Akkaş, Gökçe Kaan Olcay, Emine Keven

Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği,
Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 02.06.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 04.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.29292

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Paraganglioma, nadir görülen, ağrısız, yoğun vasküler yapıya sahip tümördür. Paraganglioma için tedavi seçenekleri, cerrahi, konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ya da bu modalitelerin kombinasyonudur. Bu çalışmanın amacı, fraksiyone stereotaktik radyoterapi ile tedavi edilen paragangliomalı hastaların tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde tedavi edilen, fraksiyone stereotaktik radyoterapi yöntemi ile tedavi edilen dokuz hasta değerlendirildi. İki hasta kadın, diğerleri erkekti. Uygulanan tedavi dozu median 5 fraksiyonda 25 Gy idi.

BULGULAR: Median takip 65 ay (46-71 ay) dı. Hastaların tümü tedavi sonrası 6 ayda bir manyetik rezonans görüntüleme(MRI) ile değerlendirildi. Lezyonlar 3 hastada stabil iken, 1 hastada tam cevap, diğer beş hastada parsiyel cevap elde edildi. Hastaların hiçbirinde akut toksisite görülmedi. İki hastada ise takiplerde geç toksisite görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bizim deneyimlerimize göre, paraganglioma tedavisinde, CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) ile fraksiyone stereotaktik radyoterapinin, başarılı bir tedavi seçeneği olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: paraganglioma, stereotactic radyocerrahi, radyoterapi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Paraganglioma are rare, indolent and highly vascular tumors. The treatment options for paraganglioma include surgery, conventional external beam radiotherapy (EBRT), stereotactic radio-surgery (SRS) or combination of these modalities. EBRT has been used to treat unresectable tumors and patients with residual or recurrent lesions after surgery. The aim of this study is evaluated the results of treatment in patients with paraganglioma who were treated with fractioned stereotactic radiotherapy.

METHODS: Nine patients with paraganglioma, who were treated with fractioned stereotactic radiotherapy, were retrospectively evaluated. Two patient was male, and others were female. The median dose to the tumor was 25 Gy in median 5 fractions.

RESULTS: Median follow-up was 65 months (range, 46-71 months). All patients were evaluated with magnetic resonance imaging, every 6 months. Lesions were stable in 3 patients, and it was observed complete response in 1 patient and partial response in 5 patients. We did not observe any treatment related acute toxicity in our patients. We observed late toxicity in 2 patients.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In conclusion, according to our experience, fractioned stereotactic radiotherapy with CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) seems to be successful treatment option in the management of paraganglioma.

Keywords: paraganglioma, stereotactic radiosurgery, radiotherapy

Giriş:

Paraganglioma, nadir görülen, ağrısız ve yoğun vasküler yapıya sahip tümördür. Kemodektoma ya da glomus tümörü olarak da bilinir. Kromafin hücrelerinin bulunmasına sekonder olarak katekolaminleri salgılayabilirler ve buna

bağlı olarak labil hipertansiyon ve taşikardi gibi semptomlara neden olabilirler (1). Baş boyun bölgesinde görülen tüm baş boyun tümörlerinin %0,06 sını oluşturur. Genellikle 3. ve 6. dekat arasında görülür. Olguların çoğu benign olmakla birlikte, literatürde %10 dan az oranda malign olarak da bildirilmiştir. Metastaz en

sıklıkla servikal lenf nodlarında nadiren de akciğer, karaciğer, kemik, cilt gibi uzak bölgelerde görülebilir (2).

Baş boyun bölgesinde yerleşen paragangliomaların klinik belirtileri, lokalizasyonuna bağlı olarak değişebilir. Karotid gövde tümörleri, karotid arterin bifurkasyonuna doğru büyüyen ve genellikle boyunda yavaş büyüyen pulsatil kitle olarak ortaya çıkar. Baş boyun paragangliomalarının büyük bir kısmını bu lokalizasyondaki tümörler oluşturur. Temporal kemik paragangliomu ya da glomus timpanikum tümörleri genellikle orta kulak boyunca uzanan timpanik (Jacobsen's) veya aurikuler (Arnold's) sinirlerden köken alır. Genellikle işitme kaybı, tinnitus, denge kaybına neden olabilir ve fizik muayenede kulak zarı arkasında kitle olarak görülebilir. Glomus jugulare (GJ) tümörleri ise kafa tabanında, jugular bulb den köken alır ve kemik destrüksiyonu ile birlikte olabilir. Bu tümöre sahip olan hastalarda genellikle 9. ve 12. kraniyal sinir defisiti görülebilir. GJ tümörleri ayrıca timpanik kanaldan orjin alabilir ya da bu bölgeye yayılabilirler (3).

Baş boyun paragangliomalarının güncel tedavi şekli, endovasküler embolizasyon aracılığı ile cerrahi, konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ya da bu modalitelerin kombinasyonudur (4). Cerrahide amaç, tümörün komplet çıkarılmasıdır. Buna rağmen nüks oranları %3-20 arasında değişmektedir (5-7).

Fraksiyone eksternal radyoterapi daha çok nüks ya da rezüdü tümör varlığında, bazen de opere edilemeyen hastalarda primer tedavi modalitesi olarak kullanılmaktadır (8). Tümör kontrol oranları %74-97 arasında değişmektedir (8-11). Definitif RT de kür tanımı, tümörün progrese olmasını engellemektir. Tümör çok yavaş regrese olabilir ancak tamamen kaybolmayabilir (3).

Son iki dekat boyunca bu tümörlerin tedavisinde stereotaktik radyocerrahi (SRS) ya da stereotaktik fraksiyone radyoterapi (SFRT) kullanılmaya başlamıştır (12). Radyocerrahi, yüksek derecede güvenli ve hassas bir tedavi yöntemidir. Hedef volüm çevresinde hızlı doz düşüşü özelliği nedeniyle tümöre yüksek doz verebilmeye izin verirken, çevre sağlam dokuda minimum hasar oluşturmaktadır. Bu da özellikle paraganglioma gibi benign tümörlerin tedavisinde önem taşımaktadır (13).

Gereç ve Yöntemler:

Haziran 2009-Mayıs 2012 tarihleri arasında kliniğimizde tedavi edilen 9 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalara radyolojik olarak tanı konmuştu. Hastaların 2 si kadın, diğerleri erkekdi. Ortanca yaş 54 (30-62) idi. Bir hasta daha önce opere olmuştu. Üç hastaya ise daha önce konvansiyonel RT uygulanmıştı. Diğer beş hasta ise ilk kez tedavi edildi. Hastalara ait karakteristik özellikler Tablo 1 de gösterilmiştir (Tablo 1).

Hastaların tümüne CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA) ile fraksiyone stereotaktik RT (FSRT) uygulandı. İlk olarak tüm hastalara immobilizasyon amaçlı termoplastik baş- boyun maskesi yapılarak ince kesit (1,25 mm) bilgisayarlı tomografi (BT) çekimi yapıldı. Daha sonra, aynı pozisyonda (aynı maske kullanılarak) kontrastlı T1 ağırlıklı manyetik rözenans görüntüleme (MRI) leri alındı. Görüntüler CyberKnife® tedavi planlama istasyonuna aktararak füzyon yapıldı. Bu görüntüler üzerinde hedef volüm ve çevre kritik organlar konturlandı.

Tedavi planları, MultiPlan 2.1.0 tedavi planlama sisteminde ray-tracing doz hesaplama algoritması kullanılarak yapıldı (Resim 1,2). Tedavi, altı hastaya 3 fraksiyonda, üç hastaya ise 5 fraksiyonda ortalama 24 Gy (18-29 Gy) gün aşırı olacak şekilde uygulandı. Reçete edilen izodoz %83-92 arasında, kapsama %92-100, konformite indeks 1.47-2.3 arasında değişmekte idi (Tablo 2).

Bulgular:

Tedavi sonrası hastaların takibi 6 ayda bir MRI ile yapıldı. Ortanca takip süresi 65 ay (46-71 ay) idi. Bir hastada tam yanıt, 5 hastada parsiyel yanıt elde edilirken, 3 hastada hastalık stabil kaldı. Parsiyel yanıt elde edilen bir hastada 4. yıldan sonra tümörde büyüme saptandı ve başka bir merkezde opere edildi. Tedavi boyunca ve takip eden 3 ay lık dönemde hiçbir hastada akut komplikasyon gözlenmedi. Son kontrol muayenelerinde bir hasta dışında progresyon saptanmadı. Lokal kontrol oranı %89 olarak belirlendi. 2. seri RT uygulanan bir hastada tedaviyi takiben 3.yılda 9. ve 12. kraniyal sinir toksisitesine bağlı yutma güçlüğü ve beslenmesi bozukluğu görüldü. Bir hastamızda ise tedaviden sonraki 8. ayda kalıcı fasiyal paralizi

gelişti. Tedavi parametreleri Tablo 2' de yer almaktadır.

Tablo 1: Hastalara ait klinik ve demografik özellikler

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Tümör Volümü(cm ³)	Tedavi Şekli
1	58	K	14.240	İlk tedavi
2	54	K	1.009	İlk tedavi
3	49	K	2.524	İlk tedavi
4	38	K	15.087	Post op
5	35	E	3.453	İlk tedavi
6	30	K	24.583	2.Seri
7	61	K	28.535	İlk tedavi
8	62	E	12.714	2. Seri
9	62	K	56.844	2. Seri

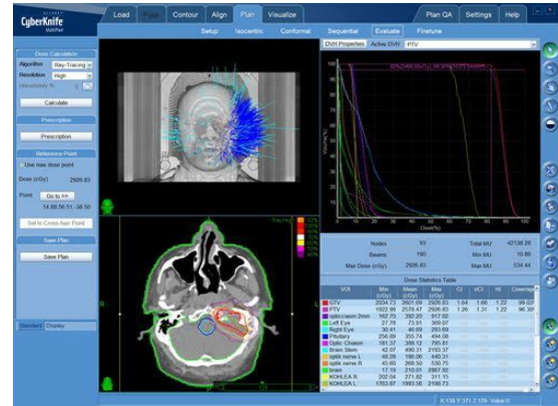
Tablo 2: Tedavi özellikleri

Hasta No	Tedavi Dozu(Gy)	Fraksiyon Sayısı	Reçete edilen izodoz(%)	CI
1	26 GY	3	91	1,6
2	25 GY	5	92	1,47
3	24 GY	3	87	1,6
4	18 GY	3	80	2,1
5	24 GY	3	85	1,65
6	29 GY	5	83	1,95
7	24 GY	3	93	2,3
8	24 GY	3	90	1,7
9	25 GY	5	85	2,1

CI: Conformity index



Resim 1: Tedavi planlama görüntüsü



Resim 2: Tedavi planlama, kritik organ dozları ve doz volüm histogramı

Tartışma:

Baş boyun paragangliomalarının güncel tedavi şekli, endovasküler embolizasyon aracılığı ile cerrahi, konvansiyonel radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi ya da bu modalitelerin kombinasyonudur (9). Cerrahi tekniklerde meydana gelen gelişmelere rağmen, mortalite

oranı halen yüksek seyretmektedir (14-17). Özellikle, postoperatif IX. ve XII. kraniyal sinir hasarı %31-81 oranında bildirilmektedir. Ayrıca %16-23 oranında fasiyal sinir paralizisi, %6 oranında VI. sinir hasarı, %4-26 oranında işitme kaybı bildirilmiştir (14-23). Bu tümörlerdeki yüksek vaskülarizasyon nedeniyle rezeksiyon sırasında tehlikeli boyutlarda

kanama olabilir (22). Cerrahi mortalite oranları %4-6,4 arasında bildirilmektedir (17,23-25). Bu nedenle cerrahi tedavi teknik olarak güçtür ve önemli riskler taşımaktadır.

Paraganglioma tedavisinde kullanılan bir diğer tedavi modalitesi radyoterapidir. Cerrahi sonrası ya da tek başına uygulanabilmektedir. Son dönemlerde Suarez ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir derlemede, juguler ve vagal paragangliomaların tedavisinde; RT ile, cerrahiye göre lokal kontrol oranlarının daha yüksek ($p=.002$) ve morbiditenin daha düşük olduğu ($p=.003$) belirtilmiştir (26).

Radyoterapi tekniklerindeki geniş spektrum, bu tedavi yöntemi için farklı alternatifleri sunabilmektedir. Son dönemlerde, konvansiyonel radyoterapi teknikleri dışında, stereotaktik radyoterapi teknikleri de kullanılmaya başlanmıştır. Paraganglioma gibi benign tümörlerin radyoterapisinde, hedef volüm, sadece tümör dokusudur ve geniş tedavi alanlarının tedavi edilmesine gerek yoktur. Stereotaktik radyocerrahi (SRS) ya da fraksiyone stereotaktik radyoterapi(FSRT) gibi teknikler ile, radyasyon, tanımlanmış hedef volüme güvenli bir biçimde uygulanırken, diğer taraftan hedef volüm dışında hızlı doz düşüşü nedeniyle komşu sağlam dokular daha iyi korunabilmektedir. Stereotaktik tedavi; Gamaknife, Cyberknife, ya da Linac bazlı cihazlar ile yapılabilmektedir.

Paragangliomalarda (glomus tümörü) GamaKnife ile stereotaktik radyoterapi sonuçları ilk olarak 1995'de yayınlanmıştır (27). Daha sonra da çeşitli çalışmalar ile cesaret verici sonuçlar literatürde yer almaya başlamıştır (28-36). Gerosa ve ark (37); Gama Knife ile lokal kontrol oranları ve klinik cevabın, fraksiyone radyoterapi ile elde edilen sonuçlara benzer hatta daha iyi olduğunu belirtmiştir. Aynı zamanda, bu uygulama ile radyasyona maruz kalan normal doku hacminin daha küçük olması nedeniyle kronik komplikasyon oranlarının daha az olduğu rapor edilmiştir.

Bir derlemede, Gama Knife ile tedavi edilen, beş ayrı merkezden 133 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Ortalama 31 ay (24-50 ay)'lık takipte, %100 lokal kontrol, %23-50 regresyon ve %38-77 de stabil hastalık oranları elde edilmiştir. Aynı zamanda

hastaların %96'sında nörolojik iyileşme olduğu belirtilmiştir (38).

İbrahim R ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2016 yılında yayınlanan bir çalışmada(39), Gama Knife ile stereotaktik radyocerrahi uygulanan 75 olgunun sonuçları, retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ortanca doz, tek fraksiyonda 18 Gy (12-25 Gy), ortanca radyolojik takip süresi 51.5 ay (12-230 ay) olarak belirtilmiştir. Ortalama tumor hacmi 9.1 cm³ dür. En son takip MRI sonuçlarına göre, tumor kontrol oranı %93.4 (43 hastada, tümör boyutunda azalma; 28 hastada, stabil hastalık; 5 hastada tümör boyutunda artış) iken 2, 5 ve 10 yıllık progresyonsuz sağkalım oranları sırasıyla 97.2%, 92.2% ve 86.3%'dır. Tedaviye bağlı iki hastada kalıcı kraniyal sinir hasarı(bir hastada vokal kord paralizisi, diğerinde fasiyal sinir paralizisi) gelişmiştir. 13 hastada ise, tedaviyi takiben 5-8 ay lık dönemde ortaya çıkan ve 1-2 haftalık steroid tedavisi ile kaybolan geçici kraniyal sinir hasarı (V, VII, X) rapor edilmiştir. Bu çalışmada, >7 cm³ tümör hacminin, kraniyal sinir hasarı açısından risk artışına neden olduğu gösterilmiştir ($p= 0.038$).

Livia Binachi ve ark; tarafından 2009 da cyberknife ile tedavi edilen 9 glomus jugulare tümörlü hastanın tedavi sonuçları yayınlanmıştır. 8 hastaya, tek fraksiyonda ortalama 12.5 Gy (11-13 Gy), bir hastaya ise 3 fraksiyonda toplam 24 Gy stereotaktik tedavi uygulanmıştır. Ortalama tümör volümü 6,7 cm³ dür. Ortalama 20 aylık takip boyunca 8 hastada(bir hasta farklı bir nedenle kaybedilmiş) lokal kontrol sağlandığı belirtilmiştir. Hiç bir hastada ek bir nörolojik defisit gelişmemiştir. İki hastada tedavi sonrası geçici baş ağrısı meydana gelmiştir (40).

Lim M ve arkadaşlarının çalışmasında, Cyberknife ya da LINAC (Linear Accelerator) ile stereotaktik radyoterapi uygulanan 21 glomus jugulare tümörünün sonuçları yayınlanmıştır. Ortalama takip süresinin 60 ay olduğu çalışmada, tedavi dozu 14 Gy ile 27 Gy arasında değişmektedir. Tümör, olguların tümünde stabil kalmış ya da boyutları azalmıştır. Bir hastada geçici olarak dilde güçsüzlük ve iştme kaybı görüldüğü belirtilmiştir (41).

Cyberknife, stereotaktik radyocerrahi/ radyoterapi uygulamasına olanak sağlayan bir sistemdir. İlk olarak 2004'de kullanılmaya başlanmıştır. Gama Knife'a göre bazı

avantajlara sahiptir. Gama Knife’da; tedavi öncesi invaziv bir işlemle yerleştirilen ve “frame” adı verilen çerçeve takılmaktadır. İşlemin invaziv olması nedeniyle, tedavi yüksek dozda tek fraksiyonda uygulanmaktadır. CyberKnife uygulamalarında ise bu şekilde bir çerçeve yerleştirilmeden, baş, termoplastik bir maske ile immobilize edilmektedir. Bu da tedavinin tekrarlanabilirliğine olanak sağlamaktadır. Böylece tedavi çoklu fraksiyonda daha düşük fraksiyon dozları ile yapılmakta ve geç yan etkiler azalmaktadır.

Biz de çalışmamızda, CyberKnife (Accuray, Inc., Sunnyvale, CA) ile fraksiyone stereotaktik radyoterapi uyguladığımız paraganglioma tanılı dokuz hastamızın sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik. Son değerlendirmede sekiz hastada tümör kontrolü devam ediyordu. Bir hastada ise tedavi sonrası dördüncü yılda progresyon gelişti. Lokal kontrol oranı %89 olarak belirlendi. Takiplerde iki hastada kraniyal sinir defisiti gelişti(%22.2). Bunlardan birinde tümör hacmi diğerlerinin yaklaşık iki katı idi ve dolayısıyla daha geniş bir alan tedavi edilmek zorunda kalındığından çevredeki normal dokular yeterince korunamamıştı. Diğerinde ise ikinci seri tedavi uygulanmıştı. Tedavi sonuçları, literatür ile oransal olarak karşılaştırıldığında benzer lokal kontrol oranları sağlandığı görülmektedir. Ancak toksiste oranlarımız

literatürde belirtilen oranlardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durumun toksisite gelişen olgulardan birinin tümör hacminin çok büyük olmasına (56.844 cm³), diğerinde ise ikinci seri tedavi olmasına bağlıyoruz. Bu da literatürde de belirtildiği gibi büyük tümör hacminin ve ikinci seri tedavinin toksisite oranlarını arttırdığı bilgisini desteklemektedir.

Çalışmamızın, az sayıda vaka içeriyor olması, retrospektif değerlendirme olması ve kısa süreli takip gibi limitasyonları bulunmaktadır. Ancak; literatürde paraganglioma tedavisinde Cyberknife ile uygulanan stereotaktik radyoterapi sonuçlarının az sayıda olması nedeniyle, bu alanda katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuçlar

Sonuç olarak, bizim sonuçlarımıza ve literatür sonuçlarına dayanarak paraganglioma tedavisinde cyberknife ile stereotaktik radyoterapi uygulamasının iyi bir alternatif tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. J Med Genet. 2002; 39: 617–622
2. Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, Hoffman HT. American College of Surgeons Commission on Cancer, American Cancer Society National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. Cancer. 2002; 94:730–737
3. Philip Gilbo, Christopher G. Morris, Robert J, et al. Amdur. Radiotherapy for Benign Head and Neck Paragangliomas:A 45-Year Experience. Cancer. 2014; 1: 3738-3743
4. Chapman DB, Lippert D, Geer CP, et al. Clinical, histopathologic, and radiographic indicators of malignancy in head and neck paragangliomas. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143:531-537.
5. Springate SC, Weichselbaum RR. Radiation or surgery for chemodectoma of the temporal bone: a review of local control and complications. Head Neck. 1990; 12(4): 303–307
6. Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Comparison of radiosurgery and conventional surgery for the treatment of glomusjugulare tumors. Neurosurg Focus. 2004; 15:17(2):E4
7. Chretien PB, Engelman K, Hoyer RC, Geelhoed GW. Surgical management of intravascular glomus jugulare tumor. Am J Surg. 1971; 122:740–743
8. Boyle JO, Shimm DS, Coulthard SW. Radiation therapy for paragangliomas of the temporal bone. Laryngoscope. 1990;100:896-901.
9. Raygada M, Pasini B, Stratakis CA. Hereditary paragangliomas. Adv Otorhinolaryngol. 2011;70: 99-106.
10. Cole JM, Beiler D. Long-term results of treatment for glomus jugulare and glomus vagale tumors with radiotherapy. Laryngoscope. 1994;104:1461-1465.
11. Cummings BJ, Beale FA, Garrett PG, et al. The treatment of glomus tumors in the temporal bone by megavoltage radiation. Cancer. 1984;53:2635-2640.
12. Henzel M, Hamm K, Gross MW, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of glomus jugulare tumors: Local control, toxicity, symptomatology, and quality of life. Strahlenther Onkol. 2007; 183:557–562.

13. Zachary D. Guss, A.B., Sachin Batra, M.B.B.S., Charles J. Limb, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: A Metaanalysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011; 15; 81(4): e497–e502
14. Cece JA, Lawson W, Biller HF, Eden AR, Parisier SC. Complications in the management of large glomus jugulare tumors. *Laryngoscope.* 1987; 97(2):152–157
15. Gjuric M, Ru'diger Wolf S, Wigand ME, Weidenbecher M. Cranial nerve and hearing function after combined-approach surgery for glomus jugulare tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(12):949–954
16. Jackson CG, McGrew BM, Forest JA, Netterville JL, Hampf CF, Glasscock ME. Lateral skull base surgery for glomus tumors: long-term control. *Otol Neurotol.* 2001; 22:377–382
17. Watkins LD, Mendoza N, Cheesman AD, Symon L. Glomus jugulare tumours: a review of 61 cases. *Acta Neurochir(Wien).* 1994; 130:66–70
18. Al-Mefty O, Teixeira A. Complex tumors of the glomus jugulare: criteria, treatment, and outcome. *J Neurosurg.* 2002 97:1356–1366
19. Pfeiffer J. *Neuropathologie*, 1984; vol 4. Springer, Heidelberg
20. Thabet MH, Kotob H. Cervical paragangliomas: diagnosis, management and complications. *J Laryngol Otol* 2001;115:467–474
21. de Jong AL, Coker NJ, Jenkins HA, Goepfert H, Alford BR et al. Radiation therapy in the management of paragangliomas of the temporal bone. *Am J Otol.*1995; 16:283–289
22. Springate SC, Haraf D, Weichselbaum RR. Temporal bone chemodectomas—comparing surgery and radiation therapy. *Oncology (Williston Park)* 1991; 5:131–137
23. Young NM, Wiet RJ, Russell EJ, Monsell EM. Superselective embolization of glomus jugulare tumors. *Ann Otol Rhinol. Laryngol.* 1988; 97:613–620
24. Gjuric M, Seidinger L, Wigand ME. Long-term results of surgery for temporal bone paraganglioma. *Skull Base Surg.* 1996; 6:147–152
25. Green JD Jr, Brackmann DE, Nguyen CD, Arriaga MA, Telischi FF, De la Cruz A et al. Surgical management of previously untreated glomus jugulare tumors. *Laryngoscope.* 1994; 104:917–921
26. Raquet F, Mann W, Maurer J, Gislbach J. Functional deficits of caudal cranial nerves after surgery of tumors in the foramen jugulare. A long-term follow-up study. *Laryngorhinootologie.* 1991; 70:284–288
27. Suarez C, Rodrigo JP, Bodeker CC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck.* 2013;35:1195–1204.
28. Kida, Y., Kobayashi, T., Tanaka, T., Oyama, H., Niwa, M. A new strategy for the treatment of jugular foramen tumors using radiosurgery. *No Shinkei Geka.* 1995; 23: 671–675
29. Jordan J. A., Roland P. S., McManus C., Weiner R. L., Giller C. A. Stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors. *Laryngoscope.* 2000;110: 35–38
30. Mukherji S. K., Kasper M. E., Tart R. P., Mancuso A. A. Irradiated paragangliomas of the head and neck: CT and MR appearance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994;15: 357–363
31. Eustacchio S., Leber K., Trummer M., Unger F., Pendl G. Gamma knife radiosurgery for glomus jugulare tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 1999; 141: 811–818
32. Eustacchio S., Trummer M., Unger F., Schrottner O., Sutter, B., Pendl, G. The role of Gamma Knife radiosurgery in the management of glomus jugular tumours. *Acta Neurochir Suppl.* 2002; 84: 91–97
33. Feigenberg S. J, Mendenhall Hinerman R, et al. Radiosurgery for paraganglioma of the temporal bone. *Head Neck* 2002; 24:384–389
34. Foote R. L, Coffey R. J, Gorman D.A, et al. Stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38: 491–495
35. Foote R. L, Pollock B.E, Gorman D.A et al. Schomberg, P. J., Stafford, S. L., Link, M. J., Kline R. W., Strome S. E., Kasperbauer J.L., Olsen K. D. Glomus jugulare tumor: tumor control and complications after stereotactic radiosurgery. *Head Neck.* 2002; 24: 332–338; discussion 338–339
36. Liscak R, Vladyka V., Simonova G., Vymazal J., Janouskova L. Leksell gamma knife radiosurgery of the tumor glomus jugulare and tympanicum. *Stereotact Funct Neurosurg.*1998; 70: Suppl 1, 152–160
37. Liscak R., Vladyka V., Wowra B., et al. Gamma Knife radiosurgery of the glomus jugulare tumour - early multicentre experience. *Acta Neurochir (Wien).* 1999; 141: 1141–1146
38. Gerosa M, Visca A, Rizzo P, Foroni R, Nicolato A, Bricolo A. Glomus jugulare tumors: the option of gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2006; 59:561–569 (discussion 561–569)
39. Sheehan J, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Gamma knife surgery for glomus jugulare tumors: an intermediate report on efficacy and safety. *J Neurosurg.* 2005; 102(Suppl):241–246 484 *Neurol Sci* 2009; 30:479–485
40. Livia C. B., Marcello M., Lorenzo B., et al. Paragangliomas of head and neck: a treatment option with CyberKnife radiosurgery. *Neurol Sci.*2009; 30:479–485.
41. Ramez I, Mohannad B.A, John Y et al. Gamma Knife radiosurgery for glomus jugulare tumors:a single-center series of 75 cases. *J Neurosurg.* 2016; 8:1–10.
42. Lim M, Bower R, Nangiana JS et al. Radiosurgery for glomus jugulare tumors. *Technol Cancer Res Treat.* 2007 Oct;6(5):419–23.

Risk factors for readmission following colorectal cancer surgery

Kolorektal kanser cerrahisi sonrası yeniden başvuru için risk faktörleri

Mustafa Hasbahçeci¹, Oğuz İdiz², Merve Büşra Cengiz¹, Gökhan Cipe³, Naim Memmi¹,
Fatma Ümit Malya¹, Adem Akcakaya¹, Mahmut Müslümanoğlu⁴

¹ Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

² Şişli Education and Research Hospital Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

³ Medicana Hospital, İstanbul, Turkey

⁴ İstanbul University Faculty of Medicine Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 27.06.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 21.10.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.38247

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanser cerrahisi sonrası yeniden başvurunun görülme sıklığı ve oluşumu için yüksek riskli hasta gruplarının tanımlanması için gerekli parametreler halen net olarak belirlenmemiştir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma, prospektif bir veri tabanı kullanılarak kolorektal kanser cerrahisi geçirmiş olan hastaların retrospektif analizidir. Taburculuktan sonraki ilk 30 gün içerisinde hastane yatışı gerektiren yeniden başvuru asıl değişken olarak belirlendi.

Bulgular: Toplam 187 kolorektal kanser cerrahisi geçiren hasta dikkate alındığında, yaş ortalaması 59,9±13,5 yıl olan 17 hasta (%9%), taburculuk sonrası ortalama 11,6±8,2 gün sonra yeniden hastaneye yatırıldı. Yeniden başvurunun en sık rastlanılan etyolojik sebepleri arasında enfektif komplikasyonlar (n=5), eviserasyon (n=3), anastomoz problemleri (n=3) ve intraabdominal kanama/asit gelişimi (n=3) yer almaktaydı. Yeniden başvuru ile erkek cinsiyet (p=0.033), açık cerrahiye dönüş (p=0.009), ilk yatış esnasında herhangi bir komplikasyon gelişimi (p=0.025), herhangi bir eş zamanlı çoklu organ rezeksiyon gerekliliği (p=0.048) ve T evresi (p=0.046) arasında anlamlı ilişki olduğu gösterildi. Lojistik regresyon analizi, bu faktörler arasından erkek cinsiyet (p=0.041) ve herhangi bir eş zamanlı çoklu organ rezeksiyon gerekliliğinin (p=0.045) yeniden başvuru gelişimi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu gösterdi.

Sonuç: Her ne kadar erkek cinsiyet ve herhangi bir eş zamanlı çoklu organ rezeksiyon gerekliliğinin yeniden başvuru gelişimi ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte, kişisel risk faktörlerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: yeniden başvuru, kolorektal kanser, kolorektal cerrahi, komplikasyon

ABSTRACT

Objective: Incidence of re-admission after colorectal cancer surgery and the parameters to define high-risk patients for its occurrence remain to be clarified.

Material and Methods: This study was a retrospective analysis of patients with colorectal cancer surgery using a prospective database. Readmission necessitating hospitalization within the first 30 days following discharge was regarded as major outcome.

Results: Considering a total of 187 colorectal cancer patients, 17 (9%) with a mean age of 59.9±13.5 years were re-hospitalized after a mean of 11.6±8.2 days following discharge. Infective complications (n=5), evisceration (n=3), anastomotic problems (n=3) and intraabdominal hematoma/ascites (n=3) were the most commonly encountered surgical etiologies for readmission. There was a close relationship between readmission and male sex (p=0.033), conversion to open surgery (p=0.009), development of any type of complication during index admission (p=0.025), need for concurrent multi-organ resections of any type (p=0.048) and T stage (p=0.046). Logistic regression analysis showed that male sex (p=0.041) and need for concurrent multi-organ resections of any type (p=0.045) were significantly related with development of readmission.

Conclusion: Although male sex and need for concurrent multi-organ resections were shown to be related with development of readmission, more research is needed to individualize risk factors.

Keywords: readmission, colorectal cancer, colorectal surgery, complication

Introduction

Colorectal cancer is the third most common cancer in developed countries, and the number

of new cases is expected to rise in each year (1-3). Surgery still remains the cornerstone of its treatment. Operated patients are facing the risk factors that cause readmissions after the

surgery such as venous thromboembolism, ileus, infection, anastomotic leakage and hemorrhage (4).

As an indicator of medical care, readmission rate after colorectal cancer surgery reflecting late complications and breach of initial care can be seen in up to 24 % of the patients (5-7). Data with regard to readmission of the patients after colorectal surgery may give important information following oncological and surgical outcomes (8).

Possible effect of surgical and oncological parameters on development of readmission following colorectal surgery has not been described well (6,9-11). Knowledge of the incidence and cause of readmissions is thought to cause improvement in morbidity of colorectal cancer and its surgery and mitigation of sequelae of these complications (9).

The aim of this study was to investigate the parameters affecting readmission to the hospital after the surgery for colorectal cancer and to define high-risk patients who may benefit from a more intensive post-discharge monitoring.

Material and Methods

Study population

This study included all patients who were undergone resection due to colorectal cancer between November 2010 and February 2013. It was a retrospective analysis of prospectively collected data of the patients with major excisional colonic or rectal procedures for colorectal cancer. Institutional review board approval was taken. This study has been conducted in accordance with the declaration of Helsinki. Informed consent could not be taken from the patients due to the retrospective design of the study. The patients who had developed any type of major complication during the index admission were not excluded from the study.

Variables

Variables including patients' demographics (age, sex), admission status (elective or emergent), intraoperative details (mode and type of surgery, ostomy status, concurrent multi-organ resections), postoperative complications and length of hospital stay (LOHS) during the index admission and

pathological features of the tumor (T and N stages) were recorded.

Hand assisted-laparoscopic or robotic surgery was not performed. Extracorporeal anastomosis was used after the removal of the specimen through an incision rather than the incision used for ostomy. Operations were grouped into the following categories: right hemicolectomy, left hemicolectomy, total colectomy, anterior or low anterior resection with stoma and abdominoperineal resection. The number of days from the day of the operation until the discharge from the hospital was calculated as LOHS.

Readmission which was defined as the hospitalization within the first 30 days following discharge was regarded as the major outcome of this study. Data with regard to readmissions was collected from this database, and a resident in surgery conducted a 30-day follow-up via phone call.

Statistical analysis

All statistics were performed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). All variables of the study were analyzed in relation to the risk of readmission. Continuous variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation (SD). Categorical variables were expressed as frequencies. Comparisons between patients with and without readmission were evaluated by Pearson chi-square test or Fisher's exact test or Mann-Whitney test. Backward Stepwise logistic regression model (Odds ratio (OR) with confidence interval of 95%, chi square value of 13,032 with 90.9 percentage correct) was constructed to evaluate the effect of age, sex, mode of admission, type and mode of surgery, ostomy status, multi-organ resections, postoperative complications, length of hospital stay and pathological features of the tumor on the major outcome (readmission). The differences were considered statistically significant if the p value was equal to or less than 0.05.

Results

A total of 187 colorectal cancer patients who had undergone major excisional colorectal surgery were identified using the database. Mean age of the patients was 59.9 ± 13.5 years

with male to female ratio of 1.83 [121 male (64.7%) and 66 female patients (35.3%)].

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the patients (N=187)

Parameter		Overall (n (%))
Sex	Male	121 (64.7)
	Female	66 (35.3)
Mode of admission	Emergent	25 (13.4)
	Elective	162 (86.6)
Mode of surgery	Open	89 (47.6)
	Laparoscopic	85 (45.4)
	Conversion	13 (7)
Type of operation	Left hemicolectomy	73 (39)
	Right hemicolectomy	48 (25.7)
	Anterior-low anterior resection with diverting ileostomy	50 (26.7)
	Subtotal-total colectomy	7 (3.8)
Ostomy status	Abdominoperineal resection	9 (4.8)
	None	99 (53)
	Diverting ileostomy	52 (27.8)
Multi-organ resections	End ileo/colostomy	36 (19.2)
		24 (12.8)
Number of complications during index admission ^B		34 (18.2)
Readmission		17 (9)
T stage ^A		3±0.7
N stage ^A		0.7±0.8
LOHS during index admission ^A		8.7±5.9

^B: 34 complications in 28 patients

^A: mean ± standard deviation

Demographic and clinical characteristics of the patients were summarized in Table 1. During the index admission, a total of 34 complications (18.2%) were seen in 28 patients (Table 2).

Infective complications (n=6) and anastomotic problems (n=6) were the leading etiologies. Besides colorectal cancer surgery alone, multi-organ resections were required in 24 patients (12.8%). Resection of the gynecological organs (n=6) and additional the small bowel or colonic resections (n=5) were the leading procedures. Others were metastasectomy (n=4), splenectomy (n=3), resection of the organs of the urinary system with primary repair (n=3), wedge resection of the stomach (n=2) and cholecystectomy (n=1).

Considering all patients, 17 patients (9%) were re-hospitalized after a mean of 11.6±8.2 days following discharge. Infective

complications including intraabdominal abscess, wound and urinary tract infections (n=5), evisceration (n=3), anastomotic problems (n=3) and intraabdominal hematoma/ascites (n=3) were the most commonly observed surgical complications to cause readmission (Table 3). The mean length of hospital stay after re-hospitalization was 6.65±5.0 days. For these patients, surgical and percutaneous interventions were required in eight and four of them, respectively.

There were no effect of age, mode of admission, ostomy status, type of the operation, maximum diameter and N stage of the tumor on readmission (Table 4). However, male sex (p=0.033), conversion to open surgery (p=0.009), development of any type of complication during index admission (p=0.025), need for concurrent multi-organ resections of any type (p=0.048) and T stage of

tumor ($p=0.046$) were positively correlated with future readmissions. Laparoscopic

surgery was also shown to be a protective factor to prevent readmission ($p=0.009$).

Table 2: Complications during index admission ^β

Etiology		N	n
Surgical site infections		6	
	Organ/space		4
	Superficial-deep incisional		2
Anastomotic leakage		6	
Intraabdominal hematoma/ascites		4	
Intestinal obstruction		4	
Evisceration		3	
Urinary fistula		3	
Non-surgical complications		8	
	Arrhythmias		6
	Pulmonary embolism		1
	Stroke		1

^β: a total of 34 complications in 28 patients

Table 3: Etiologic factors for readmission

Etiology		N	n
Infective complications		5	
	Organ/space surgical site		2
	Superficial-deep incisional surgical site		2
	Urinary tract		1
Evisceration		3	
Anastomotic leakage		3	
Intraabdominal hematoma/ascites		3	
Urinary fistula		1	
Intestinal obstruction		1	
Pulmonary embolism		1	

Logistic regression analysis showed that male sex ($p=0.041$, OR=2,254 with a range of 1.033 to 4.918) and need for concurrent multi-organ resections of any type ($p=0.045$, OR=1.886 with a range of 1.015 to 3.503) were significantly related with development of readmission.

Discussion

Hospital readmission as an emerging quality indicator has been defined for patients with

acute myocardial infarction, congestive heart failure and pneumonia (4). It is generally accepted that surgical patients are at high risk for readmission due to the increased risks of infection, anastomotic leak, ileus, re-bleeding, and thromboembolic events (12). Therefore, recent studies have focused on 30-day readmission rates after several surgical operations including colorectal surgery as a marker of quality of surgical care (12,13).

It was also believed that delayed surgical and medical complications appearing

within a month after discharge were the most important cause for the unplanned readmissions. In addition, the real incidence of re-admission seems to be difficult to assess because of differences in methodology, time frames for readmission, patient groups, and in whether planned readmissions were included (11,13). Therefore, unplanned re-admissions within the postoperative 30 days were studied in the present study to evaluate readmissions caused by surgical and medical complications.

Although the reported rates of readmission after colorectal surgery varied from 7% to 25%, it usually occurs in almost 10% of the cases (4,7,14-16). In the present study, the rate was detected as 9%. Besides being a quality indicator, it was also shown that hospital readmission was an independent risk factor for death within one year of the operation (17). In Schneider's study (8), mortality during the unplanned readmission was twice higher than that of the index admission. It was also noted that median and 3-year survival rates were also worse in patients with early readmission. However, lack of the data with regard to survival of the patients prevents us to evaluate the possible impact of readmission on survival. Future prospective studies are needed to clarify the relation between readmission and survival after colorectal cancer surgery.

The association between enhanced recovery after surgery protocols and rate of readmission remains to be clarified. In our center, any type of enhanced recovery or fast-track protocols have not been applied to our patients. Although it was thought that most of the unplanned readmissions were linked to an early discharge and shorter hospital stay, this finding was not observed by other researchers (12,13,18-20). There are some authors who advocate that decreasing the duration of hospital stay of the patients after colorectal surgery would help to reduce the expenses related to health, to prevent nosocomial infections and to increase the quality of patient's life by sending him/her to home quickly (10). Although any type of enhanced recovery after surgery protocol has not been applied to our patients, nosocomial infections were not encountered in the present study causing delayed discharge. A surveillance study of 149,622 patients showed that

admission rates following discharge after a 30-day hospital stay increased from 10.2% to 13.7% although the duration of hospital stay decreased from 14 days to 10.6 days between 1986 and 2005 (8). In a meta-analysis, it has been shown that implementation of the enhanced recovery after surgery pathways in colorectal surgery caused 12% reduction in total complication rates without compromising patient safety (18). It was also interesting to find increased readmissions in cases with longer hospital stay caused either by surgical complications during the index admission or initially older and sicker patients (8,10,13). In an English NHS trust study with a period of ten years, the relationship between length of hospital stay and subsequent readmission after major elective colorectal surgery was shown to be statistically insignificant (14). However, readmission rates have increased from 6.74% to 8.64% in colonic surgery and 8.10 % to 11.86% in rectal surgery besides two day decrease in median hospital stay. In the present study, it could not be possible to detect such significant association with the length of hospital stay (mean length of hospital stay of 8.12 and 8.72 days in patients with and without readmission, respectively). Therefore, future studies are still needed to clarify effect of the length of hospital stay on the development of readmission after major colorectal surgery.

Defining the high-risk patient based on the factors directly related with readmission may be the most important preventive measure, although there were numerous studies which attempted to identify predictors or early readmission with mixed results (13). In previous studies, it was shown that it was possible to estimate the future re-admissions with the presence of some risk factors including longer operating time, older patient, higher body mass index, development of any complication during the index admission, identity of the surgeon and increased need of blood transfusions (6,8,15,21,22). Our results showed that male gender, conversion to open surgery, necessity of multi-organ resections, development of complication during index admission and T stage were significantly related with readmission. In the present study, the etiologic factors for readmission and complications during the index admission showed great similarity. Development of any

type of major complication during the index admission was not regarded as an exclusion criterion. Instead, it was evaluated as a risk factor for readmission. In comparison to open and converted cases, laparoscopic surgery was shown to be inversely related with readmission in accordance with Alves' study (22). In Manilich's study (15), it was shown that length of surgery, body mass index, and the surgeon were the top three risk factors for readmission. Wick et al (4) reported similar 30-day readmission rates in patients who were younger and older than 65 years, suggesting that readmission may be a result of the operative procedures and perioperative complications rather than of the underlying patient comorbidities. They also showed that length of stay, discharge to a stoma, and in-hospital complications like surgical site infections were the factors associated with readmission. In Kirans's study (10), index stays greater than 6 days and steroid use were found to be related with readmission. O'Brien et al (11) showed that inflammatory bowel disease and pulmonary comorbidities were the independent risk factors. Distal bowel resection with stoma, benign diagnosis, young age, social deprivation and high provider volume status were also shown to be the independent predictors for 28-day readmission (14). By considering all these factors, it seems to be very difficult to state precisely the high-risk patient for readmission as highlighted in a systematic review by Damle (4,16).

In previous studies related with readmission after colorectal surgery, inflammatory bowel disease has constituted a significant proportion of all cases, in contrary to our hospital in which the number of such patients requiring surgery was very low compared to colorectal cancer (21,22). Therefore, such cases were excluded from this study.

Although some readmissions are caused by inevitable factors, preventable causes comprise great majority of readmissions. In each case of readmission, it may be possible to decide whether it is preventable or not. It was also surprisingly noted that majority of the readmissions were occurred within the first two weeks after the discharge in accordance with that of 11.6 days in this study. Among the most common

readmission diagnoses, operative complications, dehydration and postoperative infection were reported (8). However, evisceration, infective complications and intraabdominal abscess were found to be the most common reasons for readmission in the present study. Considering these pathologies as the most common reasons for readmission, it may be expected that there should be some clinical and/or laboratory evidences at the time of discharge. Although Azimuddin et al (6) did not observe a significant difference according to the values of white blood cell count and temperature at discharge among the patients with or without readmission; it may be a logical measure to perform a meticulous evaluation of the patient during the last 48 hours before discharge.

Retrospective design of the present study and lack of the data related with survival are the major limitations to reach more significant conclusions.

In conclusion, readmission after colorectal cancer surgery should be regarded as an important event seen in almost 10% of the patients. Although it does not seem to be related with mortality, additional LHOS with some percutaneous and surgical interventions are required. Male sex, conversion to open surgery, development of any type of complication during index admission, need for concurrent multi-organ resections of any type and T stage of tumor were thought to be positively correlated with future readmissions, contrary to laparoscopic surgery as a possible predictive factor. However, male sex and need for concurrent multi-organ resections of any type were shown to be significantly related with development of readmission. Therefore, more research is needed to identify and to individualize the parameters significantly associated with a higher risk of readmissions after colorectal cancer surgery. Additionally, each institution should try to determine the possible risk factors for application of preventive measures including longer LOHS or additional imaging techniques.

Conflict of Interest: None

References

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300
2. Chokshi RJ, Abdel-Misih S, Bloomston M. Surgical management of colorectal cancer: A review of the literature. *Indian J Surg* 2009;71:350-5
3. Bayar B, Yılmaz KB, Akıncı M, Şahin A, Kulaçoğlu H. An evaluation of treatment results of emergency versus elective surgery in colorectal cancer patients. *Ulus Cerrahi Derg* 2015;32:11-7
4. Wick EC, Shore AD, Hirose K, et al. Readmission rates and cost following colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1475-9
5. Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ, Robinson B, Halverson AL, Remzi FH. 'Fast track' postoperative management protocol for patients with high comorbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1533-8
6. Azimuddin K, Rosen L, Reed JF 3rd, Stasik JJ, Riether RD, Khubchandani IT. Readmissions after colorectal surgery cannot be predicted. *Dis Colon Rectum* 2001;44:942-6
7. Ashton CM, Wray NP. A conceptual framework for the study of early readmission as an indicator of quality of care. *Soc Sci Med* 1996;43:1533-41
8. Schneider EB, Hyder O, Brooke BS, et al. Patient readmission and mortality after colorectal surgery for colon cancer: impact of length of stay relative to other clinical factors. *J Am Coll Surg* 2012;214:390-8
9. Kwaan MR, Vogler SA, Sun MY, et al. Readmission after colorectal surgery is related to preoperative clinical conditions and major complications. *Dis Colon Rectum* 2013;56: 1087-92
10. Kiran RP, Delaney CP, Senagore AJ, Steel M, Garafalo T, Fazio VW. Outcomes and prediction of hospital readmission after intestinal surgery. *J Am Coll Surg* 2004;198:877-83
11. O'Brien DP, Senagore A, Merlino J, Brady K, Delaney C. Predictors and outcome of readmission after laparoscopic intestinal surgery. *World J Surg* 2007;31:2430-5
12. Guinier D, Manton GA, Alves A, Kwiatkowski F, Slim K, Panis Y. Risk factors of unplanned readmission after colorectal surgery: a prospective, multicenter study. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1316-23
13. Kelly M, Sharp L, Dwane F, Kelleher T, Comber H. Factors predicting hospital length-of-stay and readmission after colorectal resection: a population-based study of elective and emergency admissions. *BMC Health Serv Res* 2012;12:77
14. Faiz O, Haji A, Burns E, Bottle A, Kennedy R, Aylin P. Hospital stay amongst patients undergoing major elective colorectal surgery: predicting prolonged stay and readmissions in NHS hospitals. *Colorectal Dis* 2011;13:816-22
15. Manilich E, Vogel JD, Kiran RP, Church JM, Seyidova-Khoshknabi D, Remzi FH. Key factors associated with postoperative complications in patients undergoing colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2013;56:64-71
16. Damle RN, Alavi K. Risk factors for 30-d readmission after colorectal surgery: a systematic review. *J Surg Res* 2016;200:200-7
17. Greenblatt DY, Weber SM, O'Connor ES, LoConte NK, Liou JJ, Smith MA. Readmission after colectomy for cancer predicts one-year mortality. *Ann Surg* 2010;251:659-69
18. Lv L, Shao YF, Zhou YB. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: an update of meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1549-54
19. Rona K, Choi J, Sigle G, Kidd S, Ault G, Senagore AJ. Enhanced recovery protocol: implementation at a county institution with limited resources. *Am Surg* 2012;78:1041-4
20. Hoffman RL, Bartlett EK, Ko C, Mahmoud N, Karakousis GC, Kelz RR. Early discharge and readmission after colorectal resection. *J Surg Res* 2014;190:579-86
21. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg* 2005;140:278-83
22. Alves A, Panis Y, Slim K, Heyd B, Kwiatkowski F, Manton G. French multicentre prospective observational study of laparoscopic versus open colectomy for sigmoid diverticular disease. *Br J Surg* 2005;92:1520-5

Radioguided Occult Lesion Localization in Patients With Locally Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma: How We Do It?

Lokal ve bölgesel olarak nüksetmiş papiller tiroid kanserinde nüks lezyonların radyoaktif madde yardımlı (ROLL) saptanması ve tedavisi

Mehmet Ali Gülçelik¹, Lütfi Doğan¹, Ilgın Şahiner², Niyazi Karaman¹, Gökhan Giray Akgül¹, Yavuz Selim Kahraman¹, Gülin Uçmak Vural²

¹ Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Türkiye

² Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 30.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 13.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.96967

ÖZET

Amaç: Papiller tiroid kanseri (PTK) tiroid bezinin en sık karşılaşılan kanseridir. Primer tedavi sonrası lateral boyunda %50'nin üzerinde, santral bölgede ise %25'in üzerinde bölgesel rekürrens ile karşılaşılır. Bu yazıda, preoperatif ultrason haritalama (PUH) ve Radioguided Occult Lesion Localization (ROLL) yöntemini kombine kullandığımız PTK rekürrensi nedeniyle reopere olmuş hastalardaki deneyimimizi sunmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Daha önce PTK ve lokal bölgesel metastaz nedeni ile total tiroidektomi (TT) ve santral/lateral boyun diseksiyonu uygulanmış 8 hasta lokal bölgesel rekürrens nedeni ile reopere edildiler. Nükslerin araştırılmasında yüksek çözünürlüklü ultrasonografi, ince iğne aspirasyon sitolojisi ve kan Tg düzeyleri kullanıldı. Nüksleri ispatlanmış ve sitopatolojik incelemede yüksek Tg seviyeleri saptanan olgular opere edildiler. Her hastanın yaşı, cinsiyeti, primer tümör boyutu, ilk ameliyatın şekli, adjuvan tedavileri, nükse kadar geçen süresi, ameliyatın yeri ve süresi, işaretli ve işaretli lezyonların sayısı ve haritada işaretli/ işaretli lezyonlardaki ve haritada bahsedilmeyen lezyonlardaki metastatik ve çıkarılan lezyonların sayısı kaydedildi.

Bulgular: Lokalizasyon çalışması sonrası çıkarılan 20 lezyondan 16'sının malign olduğu görüldü. Haritalama sırasında işaretli lezyonlar dışında 36 ek lezyon da şüpheli olarak tanımlanmıştı. Bu lezyonların 34'ü tanımlanan anatomik yerleşimlerinde ve bölgelerde bulunarak çıkarıldı. İki lezyon ise haritalamada tanımlanan alanlarda bulunamadı. Bu 34 lezyondan 27'sinin malign olduğu gösterildi. Postoperatif takiplerde, bir hastada 7 günde kendiliğinden gerileyen şilöz kaçak ve seroma gelişti.

Sonuç: Santral ve boyun bölgesine reoperasyon planlanan PTK li hastalarda ROLL ve preoperatif haritalama tekniğinin ameliyat güvenliği ve konforuna katkı sağlar.

Anahtar Kelimeler: Tiroid kanseri, ROLL, papiller tiroid kanseri

ABSTRACT

Introduction: Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most-frequent type of thyroid cancer. Following primary treatment, regional metastasis in the cervical region can be seen in more than 50 percent of cases and in the central region in more than 25 percent of cases. Our aim is to present our experiences with patients operated on for the recurrence of papillary thyroid cancer with the combined use of pre-operative ultrasonographic mapping and radio-guided occult lesion localisation.

Methods: Eight patients who had already undergone total thyroidectomy and central/lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma were re-operated on due to locoregional metastasis. High-resolution ultrasonography, fine needle aspiration cytology and blood Tg levels were used to search for recurrences. The patients with proven recurrences and high Tg wash-out levels in cytopathologic aspirates were operated on. For each patient, age, gender, size of the primary tumor, type of previous surgery, adjuvant treatments, time to recurrence, site and duration of surgery, numbers of marked and non-marked lesions, and the metastatic and total numbers of marked/non-marked and non-mentioned lesions in the maps were recorded.

Results: Sixteen lesions of 20 lesions removed after localisation were found to be malignant. In addition to the marked lesions during mapping, 36 additional lesions had been defined as suspicious. Thirty-four of these lesions were found at exact anatomic sites and localisations described and removed. Two lesions could not be found at areas described during mapping. Of 34 lesions, 27 were found to be metastatic. During the postoperative follow-up, chylous leak with spontaneous regression in 7 days and seroma occurred in one patient.

Conclusion: Radio-guided occult lesion localisation and pre-operative mapping contribute to the safety and comfort of patients in planned re-operations on lateral and central neck regions.

Keywords: Thyroid cancer, ROLL, papillary thyroid carcinoma

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most-frequent type of thyroid cancer. Although it has a good prognosis, there is a tendency toward regional metastasis to central and lateral neck compartments (1). Following primary treatment, regional metastasis in the cervical region can be seen in more than 50 percent of cases and in the central region in more than 25 percent of cases (2). The negative contribution of local and regional recurrences of differentiated thyroid carcinoma for the long-term prognosis has already been demonstrated (3,4). The primary treatment for recurrences is surgery. Micrometastases and residual tumoral tissues must be removed surgically. It has also been demonstrated that the remission of thyroglobulin (Tg) levels after surgery is very frequent (5,6). The treatment continues with radioactive iodine (RAI) ablation. The goal of surgical treatment is complete (R0) resection without leaving residual tissue. If this is not possible, the tumor burden has to be decreased as far as possible to prepare a ground for adjuvant treatment (7). As micrometastasis to neck lymph nodes is very frequent, surgical treatment as “pick up” to sample lymph nodes is not applicable for the goal of this surgery (8).

Surgical procedures applied to the neck region must have acceptable complication rates due to the important anatomical structures in the neck. Recurrent laryngeal nerve and parathyroid glands are at risk in surgical procedures applied to the central region. The intense scarred tissues in patients who have undergone previous surgical procedures in the neck region distorts the anatomy and makes re-operation very difficult. In addition, it is very difficult to find small metastatic lesions in an area like this. Therefore, several new techniques have been described to increase surgical success and to decrease morbidity.

In this paper, our experiences with patients operated on for the recurrence of PTC with the combined use of pre-operative ultrasonographic mapping (PUM) and radio-guided occult lesion localisation (ROLL) are presented.

Materials And Methods

Eight (8) patients who had already undergone total thyroidectomy and central/lateral neck dissection for PTC were re-operated on due to locoregional metastasis. High-resolution ultrasonography (USG), fine needle aspiration cytology (FNAC) and blood Tg levels were used to search for recurrences.

The patients with proven recurrences and high Tg wash-out levels in cytopathologic aspirates were operated on. Pre-operative written informed consent for the use of PUM and ROLL were obtained from the patients. The specialists in surgery and nuclear medicine assembled the morning of the surgery, and USG was repeated.

Those lesions that could be difficult for the surgeons to find and reach due to localisation were injected with 0.2 ml of Tc 99^m macroaggregated albumin with 20 MBq activity under ultrasonographic guidance. Specific attempts were made to localise suspicious lesions close to the dissection margins. The lesions that were not suitable for injection due to anatomic localisation were defined in location to the lymph nodes, localised, and described in the mapping of the neck.

Surgical procedure

All operations were carried out by the same surgical team. Standard incisions were not used. According to the measurements of the gamma finder, the incisions made for the previous surgery, if possible, were preferred, and if this was not possible, the incisions with the shortest distance to the lesions were preferred.

After passing through the neck fascia, the lesions were oriented with the locations in the neck maps. Next, the marked, hot lesions were reached with the help of the gamma finder. The unmarked lesions were reached on the basis of their locations and proximity to the marked lesions. All other lesions encountered during surgery and not described in the maps were also removed. The complete excision of the marked lesions was ensured with the measurement of background activity. The radioactivity counts of the lesions and background activities were recorded. Before

the completion of the surgery, the surgical field was explored once again with the gamma finder in order to locate any other non-marked lesions that were not described in the maps.

For each patient, age, gender, size of the primary tumor, type of previous surgery, adjuvant treatments, time to recurrence, site and duration of surgery, numbers of marked and non-marked lesions, and the metastatic and total numbers of marked/non-marked and non-mentioned lesions in the maps were recorded. The final pathology reports were evaluated carefully, and the anatomic distribution of the lesions removed was defined. Any surgical complications were recorded. Tg levels, USG, and screening with I¹³¹ were used for follow-up with the patients.

Results

A total of 8 patients (6 female and 2 male) were evaluated prospectively. The median age of the patients was 40.6 years (17–54). The median tumor size was 17.6 (6–35) mm. In addition to total thyroidectomies as initial surgeries, 3 patients had been operated on for ipsilateral central and lateral neck dissection, 3 patients for ipsilateral neck dissection, 1 patient for ipsilateral, and 1 patient for bilateral central neck dissection. Four (4) of the 6 patients who underwent surgery on the lateral neck had already been operated on at least twice in this area. All patients were given radioactive iodine.

The recurrence was detected at a median time of 33 (5–93) months from the primary surgery. The dissection areas at re-operation was as follows: unilateral level 2, 3, 4 and unilateral central regions in 3 patients; unilateral 2, 3, 4 and bilateral central regions in 4 patients; and unilateral 2, 3, 4 neck regions in 1 patient. The mean sizes of the lesions and metastatic lesions removed were 1.1 cm and 1.3 cm, respectively. The longest and shortest

operation times were 135 and 75 minutes, respectively. The mean operation time was 100 minutes (Table 1).

The mean 2.5 suspicious lesions were marked with radioactive substance in each patient. At least 1 and at most 5 lesions were marked. The complete removal of the lesions for each patient was proved with the gamma finder. Sixteen (16) lesions of 20 lesions removed after localisation were found to be malignant, and 4 lesions were benign. In addition to the marked lesions during mapping, 36 additional lesions had been defined as suspicious. The number of such suspicious lesions ranged between 1 and 16.

Thirty-four (34) of these lesions were found at exact anatomic sites and localisations described and removed. Two (2) lesions could not be found at areas described during mapping. Of 34 lesions, 27 were found to be metastatic. Apart from the lesions described and marked at mapping, 58 additional lesions were detected at the examination of the specimens. These lesions were either macroscopically detected or undetected lesions during surgery and included in the specimens. The two lesions that could not be localised at mapping were probably included in this group. During pathological evaluation of these 58 lesions, 7 were found to be malignant (Table 2).

During the postoperative follow-up, chylous leak with spontaneous regression in 7 days and seroma occurred in one patient. No other patient experienced complications. There was no RLN injury or hypocalcemia in patients operated on in the central neck area. There was a significant decrease in Tg levels within the first month of surgery in all patients operated on (Table 3). Ultrasonography was repeated two weeks after surgery by the physician who had performed the pre-operative evaluation, and no other suspicious lesions were described.

Table 1: General features of the patients

Patient	Age	Gender	Tumor size (mm)	First operation	Adjuvant treatment (RAI/mCi)	Recurrence time (month)	Operation time (min)	Operation site
1	44	F	20	TT+ICD+IND	150	36	90	IND+central
2	17	F	15	TT+IND	100	7	115	IND+bilat. central
3	45	M	20	TT+IND	350	16	100	IND+bilat. central
4	46	F	15	TT+ICD+IND	350	29	105	IND+central
5	49	F	15	TT+ICD+IND	300	93	85	IND+central
6	54	F	15	TT+IND	1150	33	135	IND+ bilat. central
7	47	M	35	TT+ICD	350	50	95	IND+central
8	23	F	6	TT+BCD	150	5	75	IND

TT: total thyroidectomy, ICD: ipsilateral central dissection, IND: ipsilateral neck dissection, BCD: bilateral central dissection, RAI: radioactive iodine

Table 2: The numbers of lesions preoperatively marked and removed

Patient	Marked lesions	Non-marked lesions	Removed marked lesions	Removed non-marked lesions	Metastatic marked lesions	Metastatic non-marked lesions	Removed extra lesions	Metastatic extra lesions
1	1	3	1	3	1	2	10	0
2	2	3	2	3	2	3	12	2
3	4	16	4	16	4	16	13	3
4	2	2	2	2	2	0	7	0
5	3	5	3	5	2	4	12	1
6	5	3	5	3	2	0	1	0
7	2	1	2	1	2	1	3	1
8	1	3	1	1	1	1	0	0

Table 3: Preoperative and postoperative Tiroglobuline levels

Patient	Preop. Tg levels	Postop. Tg levels
1	63	<0.2
2	57	<0.2
3	537	18
4	67	<0.2
5	82	<0.2
6	51	<0.2
7	115	<0.2
8	75	<0.2

Discussion

Although long-term survival of PTC is quite good, locoregional control of the disease can be very difficult in some patients. Standard treatment in patients with lymph node metastasis (N1a/b) of PTC is dissection of the central area (level VI) and lateral neck regions (levels II, III, IV) in addition to total thyroidectomy. Even so, recurrences can be seen at central and lateral neck regions during follow-up. The recurrences are more frequent in low- volume centers on central and lateral neck dissections, implying that the most-frequent reason for recurrences is inadequate surgery (1). Although the additional benefit of surgical treatment of locoregional recurrences for long-term survival of PTC has been discussed for a long time, today it has been accepted that re-operations are needed for locoregional control, for the remission of Tg levels, and to allow for adjuvant treatment (9).

The surgical treatment of recurrences seen at central and lateral neck regions is quite challenging due to the difficult and complicated anatomy of the region and intense cicatricial tissues. At re-operations due to this recurrence, the following have been reported (10): 1–12% RLN injury, 1–3% permanent hypoparathyroidism, 0.8–1% Horner's syndrome, 0.7–1% spinal accessory nerve

injury, and 0.2–1% chylous leak due to ductus thoracicus injury. The neck metastasis of PTC can be seen in lymph nodes less than one centimeter. Residual metastatic deposits can be seen even after re-operations. Several technical modalities to assist surgical procedures and decrease morbidity and the risk of residual metastatic deposits have been popularized. Guide-wire localisation or dye injection under ultrasonographic guidance and radio-guided surgery (RGS) after systemic injection of radioactive substances are examples of these new techniques (11-14). Wire localisation is a difficult and rigorous technique for both patient and physician and can only localize single lesions. Blue dye has some systemic and local side effects such as skin necrosis. In addition, its rapid spread can stain other redundant tissues. The disadvantages of RGS are as follows: radioactive substance cannot be taken up by all metastatic deposits; if the operation starts before its removal from normal tissues, the counts can be obtained from all tissues; and radiation safety is lower for both physician and patient.

In the ROLL technique, the radioactive substance is injected under ultrasonographic guidance directly into the lesion. Therefore, it is easier to get return counts from the lesion. Additionally, there is no occurrence like low or no uptake of radioactive substance by iodine negative and dedifferentiated subtypes. Iodine¹³¹, I¹²³, Tc ^{99m} and F-18 FDG can be used for marking. As the dose of radioactivity used is low, the safety for the patient and physician is higher (15). The localisation by direct injection of radioactive substance into the lesion is advantageous, but not all lesions are suitable for this procedure due to their anatomic localisations. This problem can be eliminated with pre-operative neck mapping (6). Currently, high resolution USG is being used as a primary technique for the search of regional recurrences of PTC (16,17). The use of USG and Tg levels for follow-up has decreased the need for whole-body scan with I¹³¹. Apart from the topographic localisation of the lesions, mapping with USG also reveals the relationship with the vital structures of the neck. ROLL also prevents unnecessary dissections in cicatricial tissues. This technique also contributes to the selection of the most-suitable incision. When the length of the

surgery and the rate of complications are compared, a better orientation for the surgeon toward the lesion is obvious.

When we looked at the results in pathology reports, all marked lesions had been removed and only 2 of 36 lesions described in mapping could not be found. Of 56 suspicious lesions, 54 had been removed, and 43 of these was found to be malignant. Intentionally or not, 58 lesions that were not marked and not defined in mapping were also included in the specimen. The 2 lesions described in mapping that could not be removed were thought to be among these lesions; 7 of these lesions were metastatic. The metastatic lesions that could not be described during mapping were the most-important disadvantage of this technique. Therefore, surgeons should be careful, and the surgical field should be checked for suspicious lesions before closure of the wound. Some amount of radioactive substance can pass through normal tissues, especially after injections to small lesions, but the complete removal of the lesion can be proven with the measurement differences of the radioactivity of the lesion and its bed. In a study of 8 patients with recurrent PTC by Ilgan et al, the combined technique was used and successful location and removal were reported to be quite high (18). In their series, the surgeons were asked about the contribution of this technique, and they reported it to be efficacious. When it is considered that all patients were operated on for a second or third time on the lateral neck and 7 patients on the central region, it can be said that the mean operation time of 100 minutes is quite acceptable and reasonable.

As a result, we believe that ROLL and pre-operative mapping contribute to the safety and comfort of patients in planned re-operations on lateral and central neck regions. Surgeons should also carefully examine the surgical field for the possibility of suspicious lesions that could not be defined during the pre-operative evaluation.

Conflict of interest: None

References

1. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63
2. Coburn M, Teates D, Wanebo HJ. Recurrent thyroid cancer: role of surgery versus radioactive iodine. *Ann Surg* 1994; 6: 587-95
3. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28
4. Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, et al. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer* 2002; 95: 488-98
5. Bin Yousef HM, Alzahrani AS, Al Sobhi SS, Al SH, Chaudhari MA, Raef HM. Preoperative neck ultrasonographic mapping for recurrent/persistent papillary thyroid cancer. *World J Surg* 2004; 28: 1110-1114
6. Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, et al. Impact of cervical lymph node dissection on serum TG and the course of disease in TG-positive, radioactive iodine whole body scan-negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 526-31
7. Maxon HR III, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992; 33: 1132-36
8. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases. The biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 5: 43-63
9. 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: 1167-214
10. Kim MK, Mandel SH, Baloch Z, et al. Morbidity following central compartment reoperation for recurrent or persistent thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 1214-16
11. Salvatore M, Ruffini V, Reale F. Radio-guided surgery for lymph node recurrences of differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2003; 27: 770-75
12. Gulec SA, Eckert M, Woltering EA. Gamma probe-guided lymph node dissection (gamma picking) in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 859-61
13. Agrawal A, Hall NC, Ringel MD, Povoski SP, Martin EW Jr. Combined use of perioperative TSH stimulated (18) F-FDG PET/CT imaging and gamma probe radioguided surgery to localize and verify resection of iodine scan-negative recurrent thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2008; 118: 2190-94
14. Rubello D, Salvatori M, Casara D, et al. 99mTc-sestamibi radio-guided surgery of loco-regional 131Iodine-negative recurrent thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 902-06
15. Tukenmez M, Erbil Y, Barbaros U, et al. Radio-guided nonpalpable metastatic lymph node localization in patients with recurrent thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2007; 96: 534-38



16. Priven I, Schwartz A, Yeh H. Ultrasonographic localization and marking of a small recurrent thyroid papillary carcinoma. *Thyroid* 2003; 13: 663-66
17. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1531-37
18. Ilgan S, Oztürk E, Yıldız R, et al. Combination of preoperative ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: a practical method for central compartment reoperations. *Clin Nucl Med* 2010; 35: 847-52

Reproducibility of Diagnosis of ASC-US, Reflection of Diagnostic Criteria to Cervical Histopathological Results and Investigation of p16 Antibodies in Cervical Biopsies

ASC-US Tanılı Hastalarda Tekrarlanılabilirlik, Tanı Kriterlerinin Servikal Biyopsiye Yansıması ve Servikal Biyopsilerde p16 Antikoru Araştırılması

**Zehra Edebal¹, Egemen Akıncioğlu², Mine Kiseli³, Handan Doğan²,
Aslı Yarcı Gürsoy³, Ömür Ataoğlu⁴**

¹ Beyhekim Devlet Hastanesi, Patoloji Bölümü, Konya, Türkiye

² Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

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

⁴ Özel Mikro-Pat Patoloji Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 06.06.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 01.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.47450

ÖZET

Giriş ve Amaç: Önemi belirlenemeyen atipik skuamöz hücreler (ASC-US) tanısı koyduğumuz Papanicolau (PAP) smear örneklerinin, tekrar üretilebilirliği, Bethesda tanı kriterlerinden hangilerini karşıladığı ve tanı kriterlerinin servikal histopatolojiye yansımasını araştırmayı planladık. Ayrıca Pap smear sonucu ASC-US olan hastaların servikal biyopsi örneklerinde p16 antikoru varlığı araştırıldı.

Yöntem ve Gereçler: Bölümümüzde 2006-2013 yılları arasında ASC-US tanısı konulan hastalardan servikal histopatolojik incelemesi yapılmış olan 33 hastayı çalışmamıza dahil ettik. Tüm Pap smear örnekleri iki patoloj tarafından, aynı anda tekrar değerlendirildi. Her örneğin 2001 Bethesda ASC-US tanı kriterlerinden hangilerini karşıladığı ayrı ayrı belirlendi. Her biyopsi örneği p16 antikoru ile boyandı.

Bulgular: Bölümümüzde Pap smear sonucu ASC-US olan raporların tekrar üretilebilirlik oranı %88 olarak bulundu. Bethesda'nın 4 tanı kriterinden herhangi biri için, CIN 1 ve malignite yönünden negatif vakalarda görülme sıklıkları bakımından anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p>0,05$). Tüm ASC-US vakalarında örnek başına pozitif tanı kriteri sayısı ortalaması ise $2,7\pm0,9$ 'dur. Malignite yönünden negatif olarak raporlanmış ve CIN olarak raporlanmış vakalarda ortalama kaç kriterin bir arada pozitif olduğu incelendi, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü. ASC-US tanısı konulan vakaların histopatolojik örneklerinde p16 boyanma oranı %18 olarak bulundu. Çalışmamızda p16 immünohistokimyasal boyamanın CIN tanısı koymada duyarlılığı %46, özgüllüğü ise %100'dür.

Tartışma ve Sonuç: Pap smear incelemelerinde Bethesda sistemi kullanılarak ASC-US tanısı konulan vakalarımızın %39'unda altta yatan bir servikal intraepitelial neoplazi bulunduğu saptanmıştır. Bethesda ASC-US tanı kriterlerinden hiçbirisi olası neoplastik değişiklikleri öngörmeye tek başına diğer kriterlerden üstün değildir. ASC-US tanısı konulurken Bethesda tanı kriterlerinin her birinin varlığı ayrı ayrı araştırılmalı ve en az 2, tercihen 3 kriterin pozitif olması tercih edilmelidir. p16 antikoru yalancı pozitiflik oranının oldukça düşük olduğu, bu sayede neoplazi potansiyeli taşıyan vakaların belirlenmesinin kolaylaştığı görülmüştür. İlerleyen yıllarda p16 boyanmasının sitopatolojiyle birlikte kullanılabilecek önemli bir tanısal araç haline geleceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: ASC-US, Servikal intraepitelial neoplazi, p16 (INK4A), Pap smear

ABSTRACT

Introduction: We aimed to investigate reproducibility of diagnosis, presence of Bethesda criteria and their reflection to histopathology in Papanicolau (PAP) smears with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). We also searched for p16 antibody positivity in cervical biopsy specimens of the patients with diagnosis of ASC-US.

Methods: 33 patients who had undergone cervicopathologic evaluation were chosen from patients given ASC-US diagnosis in our department between 2006 and 2013 for this study. All the Pap smear specimens were re-evaluated simultaneously by two pathologists. The specimens were evaluated for positivity of each Bethesda ASC-US diagnostic criteria separately. The biopsy specimens were stained with p16 antibody.

Results: The reproducibility rate of cytology reports for Pap smear specimens diagnosed as ASC-US was found 88%. Neither of the Bethesda diagnostic criteria showed significant precedence over each other for frequency of

presence in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and non-malignant cases ($P>0.05$). Mean number of positive diagnostic criteria was 2.7 ± 0.9 when ASC-US cases were considered altogether. There was no statistically significant difference between CIN cases and non-malignant cases for average number of positive diagnostic criteria. Histopathology specimens of these cases had an 18% of staining rate for p16 antibody. It was found that immunohistochemical staining had a 46% of sensitivity and 100% specificity for diagnosing CIN.

Discussion and Conclusion: An underlying cervical intraepithelial neoplasia was determined in 39% of cases diagnosed as ASC-US using Bethesda diagnostic criteria. Neither of the Bethesda diagnostic criteria exhibited superiority alone in foreseeing probable neoplastic changes. Presence of each Bethesda diagnostic criteria should be analyzed independently and existence of at least two, favorably three criteria should be preferred for diagnosing ASC-US. p16 antibody showed low false positive rate, thus distinguishing the cases with a potential of neoplastic formation became rather easy. p16 staining will become an important diagnostic instrument when used concomitant with cytopathology.

Keywords: ASC-US, Cervical intraepithelial neoplasia, p16 (INK4A), Pap smear

Giriş:

Serviks kanseri dünya çapında her yıl 528 bin yeni vakanın görüldüğü ve 266 bin kadının hayatını kaybetmesine yol açan önemli bir sağlık sorunudur. Kadınlarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık %12'si serviks kanseridir (1). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun verilerine göre Türkiye'deki kadınlarda serviks kanserinin tüm kanserler içinde görülme oranı %2,7 dir (2).

Serviks kanseri taramasında Pap smear testi kullanılmaktadır. Pap smear raporlarının standardizasyonu için geliştirilen Bethesda sistemi, 2001 yılında güncellenerek çeşitli yeni tanımlamalara kavuşmuştur. Atipik skuamöz hücreler (ASC) bu sistemde önemi bilinemeyen (ASC-US) ve yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon dışlanamıyor (ASC-H) olarak iki farklı sınıflamaya tabi tutulmuştur (3). ASC-US tanısı, patoloğlar arasında tekrar üretilebilirliği düşük ve tanı kriterleri üzerindeki tartışmaların halen devam ettiği bir konudur. Buna rağmen tüm Pap smear incelemelerinin yaklaşık %5 kadarı ASC-US olarak raporlanmakta ve bu vakalar takip edildiğinde intraepitelyal lezyon veya maligniteye rastlanamadığı gibi değişen oranlarda servikal intraepitelyal lezyonlar (CIN) da görülebilmektedir (4). Pap smear ve servikal biyopsi sonuçlarında gözlenen bu değişkenlik ve tekrarlanabilirlik sorunları, Human Papilloma Virusu (HPV-DNA), p16INK4A (p16), Ki67 gibi yeni testlerin ortaya çıkmasına yol açmıştır (5).

HPV, serviks kanseri ve CIN vakalarının %90'ından fazlasında bulunmaktadır (6). p16, insanlarda 9. kromozomda bulunan CDKN2A geninde kodlanmış bir tümör baskılayıcı proteindir.

Özellikle, HPV ile enfekte olmuş ve hücre döngüsü kontrolünü yitirmiş hücrelerin sitoplazmalarında ve çekirdeklerinde birikir (7, 8). Bu nedenle p16, duyarlı ve özgül bir neoplastik transformasyon belirtici olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, ASC-US tanısı konulan Pap smear örneklerinin, tekrar üretilebilirliği, Bethesda tanı kriterlerinden hangilerini karşıladığı, tanı kriterlerinin servikal histopatolojiye yansımaları ve servikal biyopsi örneklerinde p16 antikoru varlığının araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem:

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2013 yılları arasında servikal smear incelemesi yapılmış olan tüm hastaları geriye dönük olarak tarandı ve ASC-US tanısı konulan hastalardan servikal histopatolojik incelemesi yapılmış olanlar çalışmaya dahil edildi.

ASC-US tanısı konulmuş ve serviks biyopsisi alınmış vakalara ait tüm Pap smear örnekleri iki patolog (Z.E - E.A) tarafından tekrar değerlendirmeye alındı. Her örneğin 2001 Bethesda ASC-US tanı kriterlerinden hangilerini karşıladığı ayrı ayrı belirlendi (9). Bu vakaların biyopsi materyallerine ait histopatoloji raporları incelenerek tanılarına göre gruplandırıldı.

p16 immünohistokimyasal boyaması için Becton Dickinson Pharmingen™ purified Mouse anti-human p16 (BD and Co., New Jersey, ABD) G175-405 klonu kullanıldı. Boyama işlemi Ventana BenchMark XT (Ventana Medical Systems, Inc., Arizona, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Dokular 4 mikron kalınlığında kesildi.

Hazırlanan kesitler deparafinizasyon için 60°C'de 45 dakika etüvde bekletildi. Preparatlar Ventana BenchMark XT cihazına yerleştirilerek cihaz üzerinde de yeniden otomatik deparafinizasyon gerçekleştirildi. Preparatlar "cell conditioning" işlemine tabi tutuldu. Bunun için sırasıyla kısa ayarda 8 dakika, orta ayarda 30 dakika ve standart ayarda 60 dakika işlem uygulandı. Önceden 1:20 oranında titre edilerek hazırlanmış olan p16 boyası kesitlere damlatıldı. Primer antikor inkübasyonu süresi 1 saat olarak ayarlandı. Sonra sırasıyla "counter stain" (hematoksilen – 8 dakika) ve "post-counter stain" (bluing reagent – 4 dakika) işlemleri uygulanarak boyama işlemi tamamlandı. Hazırlanan preparatlar bir patolog (Z.E) tarafından mikroskop altında incelendi. %25 ve üzeri diffüz boyanma pozitif olarak kabul edildi (10).

Elde edilen veriler "SPSS 11.5 for Windows" yazılımıyla değerlendirildi (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.). Sitolojik incelemede Bethesda ASC-US tanı kriterlerinin pozitiflik oranının CIN pozitif vakalardaki frekans dağılımını incelemek ve p16 boyanma oranını değerlendirmek için ki-kare testi ve Yate's süreklilik düzeltmesi kullanıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

2006-2013 yılları arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda ASC-US tanısı konulmuş ve sonrasında servikal histopatolojik inceleme gerçekleştirilmiş toplam 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 38 ± 11 'di. Otuzüç hastanın 13'ünün (%39) histopatolojik tanısı CIN olarak bulundu. Bu hastalardan 11'i CIN1, ikisi ise fokal CIN2 odakları taşıyan CIN1 olarak raporlanmıştı. Histopatolojik değerlendirme sonucunda CIN tanısı konulmuş hastalar ile malignite yönünden negatif olarak raporlanmış hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Sırasıyla 37 ± 12 ve 39 ± 10 , $p > 0,05$).

ASC-US tanısı konulmuş 33 Pap smear örneği yeniden incelendi. İkinci değerlendirme sonucunda iki ASC-US tanısı intraepitelyal lezyon veya malignite negatif (NILM) olarak, diğer iki ASC-US vakası da

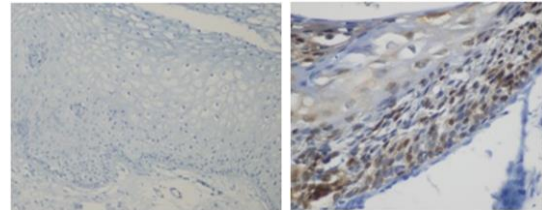
düşük dereceli intraepitelyal lezyon (LSIL) olarak değerlendirildi. Bu hastaların histopatolojik incelemelerinde skuamöz intraepitelyal neoplazi saptanmamıştı. Yeniden değerlendirilen 33 vakadan 29'unun ASC-US tanısı değişmedi. Bu şekilde, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Pap smear sonucu ASC-US olarak bildirilen raporların tekrar üretilebilirlik oranı %88 olarak bulundu.

Bethesda ASC-US tanı kriterlerinin sitolojik dağılımının histopatolojik tanıyla bir ilişkisi olup olmadığı incelendi. Bethesda'nın 4 tanı kriterinden hiçbirini için, CIN 1 ve malignite yönünden negatif vakalarda görülme sıklıkları bakımından anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1). Malignite yönünden negatif olarak raporlanmış ve CIN olarak raporlanmış vakaların ortalama pozitif kriter sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Olguların p16 boyanma oranlarına göre dağılımları Tablo 3'te izlenmektedir. ASC-US tanısı konulmuş ve histopatolojik olarak malignite yönünden negatif olan vakaların hiçbirinde p16 boyaması pozitif değildi. Bunun yanında, CIN1 ve CIN2 olarak raporlanmış 13 vakadan 6'sında (%46) diffüz p16 pozitifliği gözlemlendi. Yedi vakada ise p16 negatif olarak kabul edildi (Resim1). Tüm vakalar birlikte değerlendirildiğinde, ASC-US tanısı konulan vakaların histopatolojik örneklerinde p16 boyanma oranı %18 olarak bulundu (Tablo 3).

Bu çalışmada p16 immüno-histokimyasal boyamanın CIN tanısı koymada duyarlılığı %46, özgüllüğü ise %100 olarak hesaplandı. Testin pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %74 olarak hesaplandı.

Resim 1: A) p16 Negatif Boyanma (x200)
B) p16 Diffüz Pozitif Boyanma (x600).



Tablo 1. Bethesda ASC-US Tanı Kriterlerinin Pozitiflik Oranlarının Dağılımları

Bethesda ASC-US Tanı Kriterleri	Histopatolojik Tanı		TOPLAM
	CIN 1+ CIN 2* (Toplam:13)	Malignite Açısından Negatif (Toplam: 20)	
Çekirdeklerin kapladığı alan normal intermediate skuamöz hücre çekirdeğine göre 2,5 – 3 kat daha fazla	13	18	31
Çekirdek/Sitoplazma alan oranı hafifçe artmış	11	15	26
Minimal nükleer hiperkromazi ve kromatin dağılımında veya çekirdek şeklinde düzensizlik	10	14	24
Dens oranjoofilik sitoplazma (“atipik parakeratoz”) ile ilişkili nükleer anormallikler	4	4	8

*CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

Tablo 2. ASC-US Tanı Kriterlerinin Örnek Başına Ortalama Pozitiflik Oranları

	Histopatolojik Tanı		TOPLAM
	CIN 1+CIN 2*	Malignite Açısından Negatif	
Pozitif Kriter Sayısı (Ortalama ±SS)	2,9±0,8	2,5±1,0	2,7±0,9

*CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

Tablo 3. p16 Boyanma Oranının Histopatolojik Tanıya Göre Dağılımı

p16 boyanma			
	Histopatolojik Tanı		TOPLAM
	CIN 1+CIN 2*	Malignite Açısından Negatif	
Pozitif	6	0	6
Negatif	7	20	27
TOPLAM	13	20	33

*CIN: Servikal intraepitelyal neoplazi

Tartışma:

Pap smear, servikal kökenli neoplazilerin taranmasında ve serviks kanser insidansının azaltılmasında en önde gelen testtir. Ancak Pap smear, sitolojinin en tartışmalı konularından biridir. Testi değerlendiren kişiler arası değişkenliğin yüksek oluşu ile yüksek yanlış negatiflik ve pozitiflik oranları başta gelen nedenlerdendir. Değerlendiriciler arası farklılık %50 dolaylarındadır (11). Literatürde, yanlış negatiflik oranlarının %20-30, yanlış pozitiflik oranlarının %70'leri bulunduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur (12). Bu çalışmada ASC-US tanısı konulmuş vakaların tekrar üretilebilirlik oranı %88 olarak bulunmuştur. Literatüre göre bu oranın hayli yüksek olduğu görülmektedir. Olgu sayısının nispeten az

olmasıyla birlikte, bölümümüzde çalışan patolog sayısının az olması dolayısıyla daha fazla etkileşimde bulunmaları oranın yüksek olmasının nedenleri olabilir.

Çalışmamızda 33 ASC-US vakasının biyopsi sonuçlarının 11'i CIN1, 2'si de CIN2 olarak değerlendirilmiştir. Geriye kalan malignite yönünden negatif olan 20 vaka ise kronik servisit, inflamasyona bağlı reaktif değişiklikler, atrofik değişiklikler, aktif kronik servisit, spesifik patoloji içermeyen çok katlı yassı epitel fragmanları, çok katlı yassı epitel metaplazisi gibi tanımlar almıştır. Bu tanımlar servikojenital smear de ASC-US tanısı konulmasına neden olabilecek skuamöz hücre değişiklikleri içermekte ve neoplastik değişiklikler taşıyan vakaların yakalanma oranını azaltmaktadır. Ayrıca, biyopsinin

alındığı bölgenin lezyonu temsil etmeyebileceği de akılda tutulmalıdır. Bu çalışmada ASC-US tanısının neoplastik değişiklikleri yakalama anlamında başarı oranı %39 (CIN1: %33, CIN2: %6) olarak bulunmuştur.

Bethesda ASC-US tanı kriterleri CIN tanısı koyma açısından karşılaştırıldığında dört kriterden herhangi birinin diğerine üstün olmadığı ve bir kriterin tek başına tanısal olmadığı görülmüştür. Biyopsi sonucuna göre malignite açısından negatif olanlar ile SIL tanılı olanlar arasında örnek başına ortalama pozitif kriter sayısında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm örneklerde ortalama pozitif kriter sayısının 2,7 oluşu da ASC-US tanısı koymak için Bethesda tanı kriterlerinin en az ikisinin, çoğunlukla da üçünün bir arada görülmesinin daha sağlıklı bir değerlendirmeye olanak sağlayacağını düşündürmüştür. Dolayısıyla, ASC-US tanısı konulurken tariflenen her 4 kriterin de Pap smear örneğinde varlığı ya da yokluğu ayrı ayrı araştırılmalıdır.

ASC-US tanısı verilen olguların yönetiminde, HPV testi yoksa, bir süre sonra sitoloji tekrarı veya kolposkopik inceleme sonrası biyopsi yapılması önerilmektedir (13). ASC-US tanısı verilen olguların altı aylık periyot sonrası servikovajinal smearlerinin tekrarlandığı bir çalışmada % 74'ünde ASC-US tanısı değişmemiş, % 18'inde progresyon görülürken, % 8'inde sitolojik bulgular gerilemiştir. Progresyon görülen olguların hiçbirinde HSIL gelişmemiştir (14). Kolposkopi sonrası biyopsi yapılan olguları incelediğimiz çalışmamızda da ASC-US tanısı verilen olguların biyopsilerinde CIN3 tanılı olgu yoktur. Fakat ASC-US tanısı konulan hastaların servikal biyopsilerinde yüksek dereceli lezyon (HSIL) varlığının araştırıldığı başka bir çalışmada, skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL) varlığı %28,3 (CIN1: %20,6; CIN2: %4,5; CIN3 %3,2) olarak bulunmuştur (15). Bethesda ASC-US tanı kriterlerine dikkat edildiğinde hemen tedavi gerektirebilecek yüksek dereceli lezyonlar yanlışlıkla ASC-US tanısı almayacaktır.

Yapılan bir meta-analizde servikal sitohistopatolojide p16 boyamayla ilgili yapılmış çalışmalar ele alınmış ve bunların arasından 61'i değerlendirmeye uygun bulunarak incelenmiştir. Bu araştırmaların büyük

kısımında p16 pozitifliği için eşik değerin belirlenmesinde, çalışmamızda kullanılan Klaes ve ark.'ın yaptığı çalışmanın referans alındığı belirtilmiştir (10). Genel olarak ASC-US tanılı olguların biyopsilerinde %45 oranında p16 pozitifliği bulunduğu bildirilmiş, sitolojik tanının ciddiyeti arttıkça p16 pozitiflik oranının da yükseldiği görülmüştür. Histolojik incelemelerde ise normal biyopsilerin %2'sinde, CIN1 vakalarının %38'inde, CIN2 vakalarının %68'inde ve CIN3 vakalarının %82'sinde p16'nın pozitif olarak bildirildiği görülmüştür (8). Lezyonun derecesi yükseldikçe p16 antikoru boyanma oranı da artmaktadır. Diğer bir çalışmada ise 15 skuamöz intraepitelyal neoplazi olgusundan 8'inde p16 boyanması izlenmiştir (16). Çalışmamızda CIN 3 olgusu bulunmadığı için vakalarımızda bulduğumuz %46 pozitif boyanma oranı literatürdeki düşük dereceli lezyonlardaki p16 boyanmasıyla benzerdir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Pap smear incelemelerinde Bethesda sistemi kullanılarak ASC-US tanısı konulan vakaların %39'unda altta yatan bir SIL bulunduğu saptanmıştır. Bethesda ASC-US tanı kriterlerinden hiçbiri, olası neoplastik değişiklikleri öngörmeye tek başına diğer kriterlerden üstün değildir. ASC-US tanısı konulurken Bethesda tanı kriterlerinin her birinin varlığı ayrı ayrı araştırılmalı ve en az 2, tercihen 3 kriterin pozitif olması tercih edilmelidir. Ayrıca, immünohistokimyasal p16 antikoru çalışmasının yalancı pozitiflik oranının oldukça düşük olduğu, bu sayede neoplazi potansiyeli taşıyan vakaların belirlenmesinin oldukça kolaylaştığı görülmüştür. İlerleyen yıllarda p16 boyanmasının sitopatolojiyle birlikte kullanılabilecek önemli bir tanısal araç haline geleceği düşünülmektedir.

Teşekkür: Prof. Dr. Aytaç Gököz hocamızı saygıyla anıyoruz. Çalışmamızda emeği geçen Osman Başhan'a ve MOS Medikal Oluşum Sanayii ve Tic. Ltd. Şti.'ne teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yok

Kaynaklar:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: source, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015 Mar 1;136(5):E359-86

2. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye Kanser İstatistikleri. Ocak 2014
3. Solomon D, Davey D, Kurman R et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA, 2002;287(16):2114-9
4. Iavazzo C, Boutas I, Grigoriadis C, Vrachnis N, Salakos N. Management of ASCUS findings in Papanicolaou smears. A retrospective study. Eur J of Gynaecol Oncol. 2012;33(6):605-9
5. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S. et al. Ki-67, Cyclin E, and p16 INK4 Are Complimentary Surrogate Biomarkers for Human Papilloma Virus-Related Cervical Neoplasia. Am J Surg Pathol. 2001;25(7):884-91
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol. 1999;189(1):12-19
7. Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. Biomarkers in cervical cancer screening. Dis Markers. 2007;23(4):315-30
8. Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M et al. p16INK4a immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2009;35(3):210-20
9. Sherman ME, Abdul-Karim FW, Berek JS et al. Atypical Squamous Cells. In: Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology (2nd edition). New York, USA: Springer-Verlag; 2004:67-87
10. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D et al. Overexpression of p16INK4A as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. Int J Cancer. 2001;92(2):276-84
11. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. JAMA 2001;285(11):1500-5
12. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. Am J Epidemiol. 1995;141(7):680-9
13. Kyrgiou M, Kalliala I, Mitra A et al. Immediate Referral to Colposcopy Versus Cytological Surveillance for Low-Grade Cervical Cytological Abnormalities in the Absence of HPV Test: A Systematic Review and a Meta-Analysis of the Literature. Int J Cancer. 2016 Sep 7. Doi: 10.1002/ijc.30419
14. Jahic M, Jahic E. Diagnostic Approach to Patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Cytologic Findings on Cervix. Med. Arch. 2016 Aug;70(4):296-8
15. Marcos Lopes AC, Campaner AB, Henrique LQ. Prevalence of High-Grade Intraepithelial Neoplasia in Patients with Cytology Presenting Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance. Acta Cytol. 2016;60(2):139-44
16. Kava S, Rajaram S, Arora VK et al. Conventional Cytology, Visual Tests and Evaluation of P16(INK4A) as a Biomarker in Cervical Intraepithelial Neoplasia. Indian J Cancer. 2015 Jul-Sep;52(3):270-5

Each lesion is a tumor unless otherwise proven!**Her kitle aksi ispat edilene kadar tümördür!****Alper Çıraklı¹, Hasan Göçer², Nevzat Dabak²**¹ Orthopedic and Traumatology Clinic, Kayseri Research and Training Hospital, Kayseri² Department of Orthopedic and Traumatology, Ondokuz Mayıs University, Samsun

Dergiye Ulaşma Tarihi: 02.06.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 29.08.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.85856

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kliniğimizde tümör ön tanısı ile incelenen ve patolojik inceleme sonucu tümör benzeri lezyon saptanan olguların değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 1987-Ocak 2012 yılları arasında kemik ve yumuşak doku tümörü ön tanısı ile ileri inceleme yapılan 349 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgular yaş, cinsiyet, lokalizasyon, patolojik tanı ve özellikleri açısından değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 15.0 sistemine aktarılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi.

Bulgular: 349 olgunun 175'i (%50.1) erkek, 174'ü (%49.9) kadın ve yaş ortalaması 35.3 idi. Lezyonların 101'i (%28.9) femur ve uylukta, 56'sı (%16) tibia, fibula ve baldırda lokalize idi. Lezyonların incelenmesi sonucunda 79'unun (%22.6) normal doku olduğu, 74'ünün (%21.2) iltihabi olay, 63'ünün (%18.1) ise osteomyelit olduğu görüldü. Verilerimiz tümör ile en çok enfeksiyon ve normal doku reaksiyonunun karıştığını gösterdi.

Tartışma ve Sonuç: Kemik ve yumuşak doku tümörünü şüphelendiren kliniğe ve özelliklere sahip olan her olgu aksi ispat edilene kadar tümör kabul edilerek bu yönde ileri tetkik ve tedavisi düzenlenmelidir. Bu yaklaşım morbidite ve mortaliteye sebep olan tümörün erken tanı ve tedavisine olanak sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Tümör benzeri lezyon, Tümör, Kemik, Yumuşak doku, Analiz

ABSTRACT

Introduction: The purpose of this study was to assess the cases that were examined with a prediagnosis of tumor but were found to have tumor-like lesions as a result of pathological examination.

Methods: 349 cases that had undergone advanced examination with a prediagnosis of bone and soft tissue tumor and had been found not to have tumor between January 1987 and January 2012 were examined retrospectively. The cases were assessed in terms of age, gender, localization, pathological diagnosis and features. The data were analyzed by SPSS 15.0. Shapiro-Wilk test was used to find out whether the data were distributed normally.

Results: 175 (50.1%) of 349 cases were men, while 174 (49.9%) were women and the average age was 35.3. 101 (28.9%) of the lesions were localized in the femur and thigh while 56 (16%) were localized in tibia, fibula and calf. Results of the examinations of lesions showed that 79 (22.6%) were normal tissue, 74 (21.2%) were inflammatory and 63 (18.1%) were osteomyelitis. Our data showed that infections and normal tissue reaction were most commonly mistaken for tumor.

Discussion and Conclusion: Each case with the clinic and features which bring to mind bone and soft tissue tumor should be accepted as tumor unless otherwise proven and advanced examination and treatment should be organized accordingly. This approach will allow the early diagnosis and treatment of tumor which causes morbidity and mortality.

Keywords: Tumor-like lesion, Tumor, Bone, Soft tissue, Analysis

Introduction

Cancer is among the leading causes of death due to the complications and metastases it causes and this situation presents itself as a medically and socially important health problem. Since cancer is considered to mean death in society, even the prospect of cancer is regarded with fear and anxiety.

Bone and soft tissue tumors and tumor-like lesions which involve the skeletal system can be seen at any age, in any part of the body and with various clinical findings. Despite these differences, tumors and tumor-like lesions can show findings which can be mistaken for each other (1). Today, increasing experience and technological developments have made the diagnosis based on the features of the patient and the lesion easier. Still, most of the time,

biopsy has the key role in diagnosis (2). When all these are considered, bone and soft tissue tumors which cause morbidity and mortality and tumor-like lesions should be distinguished and suitable diagnosis and treatment should be made. Thus, tumor-like lesions which are also known as tumor precursor should be known well and should certainly be kept in mind in the definitive diagnosis of tumor.

In this study, the cases that underwent biopsy and/or surgical treatment in our clinic with a prediagnosis of bone and soft tissue tumor and diagnosed not to have tumor as a result of pathology were evaluated in line with literature.

Material and Method

349 cases, which underwent advanced examination between January 1987 and January 2012 with a prediagnosis of bone and soft tissue tumor and were found to have tumor-like lesion as a result of pathological examination, were examined retrospectively after permission was taken from the local ethical board.

In order to be able to determine the diagnosis and to plan the suitable treatment of the cases that were admitted to our clinic with a prediagnosis of bone and soft tissue tumor, the cases were assessed in detail in skeletal system and soft tissue tumors council which consisted of orthopedic oncology, medical oncology, pediatric hematology-oncology, radiation oncology, radiology, pathology and nuclear medicine experts in terms of anamnesis, physical examination, laboratory findings and radiological examinations. The decisions of the tumor council determined the planning and the interventions. The samples taken from the cases that underwent biopsy and/or surgical treatment were analyzed in detail by the pathology and microbiology department. The cases that were found to have tumor-like lesions as a result of the pathological examination were included in the study. The cases were analyzed in terms of age, gender, localization, pathological diagnosis and features.

The data were analyzed by SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) program. Shapiro-Wilk test was used to find out whether the data were distributed normally. The data

which were normally distributed were expressed in terms of average $\pm$ standard deviation, while the data which were not normally distributed were expressed in terms of mean (min-max).

Results

Of the 349 cases that were found to have tumor-like lesion, 175 (50.1%) were men, while 174 (49.9%) were women and the average age was 35.3. 101 (28.9%) of the lesions were localized in the femur and thigh while 56 (16%) were localized in tibia, fibula and calf. Results of the pathological examinations showed that 79 (22.6%) of the lesions were normal tissue, 74 (21.2%) were active-chronic inflammation and 63 (18.1%) were osteomyelitis (Figure 1). Tumor-like lesions in our series were summarized in Table 1.

Table 1: Tumor-like lesions.

Pathological diagnosis	Number (n)	Percentage (%)
Normal tissue	79	22.6
Infection	74	21.2
Osteomyelitis	63	18.1
Necrotic bone	24	6.9
Inflammatory changes	20	5.7
Tuberculosis	19	5.4
Callus	19	5.4
Osteoarthritis	9	2.6
Metabolic disease	9	2.6
Miyositis ossificans	8	2.3
Synovial hypertrophy	8	2.3
Osteoporosis	5	1.4
Nodular fasciitis	3	0.9
Calcinosis	2	0.6
Synovitis	2	0.6
Hydatic cyst	2	0.6
Osteochondritis dissecans	1	0.3
Paget's disease	1	0.3
Bursitis	1	0.3
Total	349	100



Figure 1: Tibial osteomyelitis is observed in radiological examinations

When the data in our series were analyzed, it was found that the most common reason was infection with 164 (46%) cases and 79 (22%) cases that were thought to have tumor in fact had normal tissue.

Discussion

Bone and soft tissue tumors are rare tumors (3). Since they are rare, they are mistaken for tumor-like lesions and serious problems arise during diagnosis. Although the additional examinations conducted on a tumor-like lesion thinking that it is a tumor may seem unnecessary, delaying the diagnosis and treatment of a tumoral lesion by thinking that it is a tumor-like lesion can cause irreversible results and increase morbidity and mortality. Detailed anamnesis, a careful physical examination, necessary laboratory and radiologic examinations are required in the diagnosis of tumor and tumor-like lesions (4, 5). Despite all these assessments, it is not always possible to make a diagnosis in experienced centers and biopsy is made for definitive diagnosis (2). 349 cases that underwent biopsy for definitive diagnosis due to a prediagnosis of tumor were found not to have tumor as a result of pathological examination.

Bacterial, viral, fungal and parasitary infections, stress fractures, myositis ossificans, Paget's disease and metabolic diseases frequently present as tumor-like lesions (6). In our study, the most common reason was found as infection with 164 (46%) cases and 79 (22%) cases that were thought to have tumor were found to have normal tissue lesion. This result brought to mind that normal tissue can also undergo reactive change as tumoral lesions due to various reasons such as trauma and infection.

Infections in the bone and soft tissues which have high virulence can be diagnosed

and treated early since they have obvious clinical symptoms and laboratory findings. However, since clinical symptoms and laboratory findings formed by factors which do not have high infection virulence are not obvious, they can easily be mistaken with tumor (7). In order to be able to distinguish these two lesions from each other, anamnesis and physical examination should be made very carefully and radiological and/or laboratory examinations should be asked based on the prediagnosis. While assessing the patient, the important thing is not to ignore that the lesion can be a tumoral mass by taking prediagnosis into consideration. But it is not right to see each mass, pain or bone change as tumor. This balance is medically and socially important.

Infections are most frequently mistaken for Ewing Sarcoma in childhood age group, while they are mistaken for Lymphomas in adults. The cause is mostly bacteria, fungus, tuberculosis and fungal infections can also be seen. Infection, which was found as the most frequent reason in our study was in the form of acute-chronic inflammation in 74 (21.2%) cases, osteomyelitis in 63 (18.1%) cases, tuberculosis in 19 (5.4%) in 19 cases, nodular fasciitis in 3 (0.9%) cases, synovitis in 2 (0.6%) cases, hydatid cyst in 2 (0.6%) cases and bursitis in 1 (0.3%) case.

Although infections can be seen in any age group and any bone, they are frequent in childhood and lower extremity (8). In our case, the average age was 35.3. Most of the lesions were located in the lower extremity, 101 (28.9%) were in femur and thigh while 56 (16%) were localized in tibia, fibula and calf. As a conclusion, each case with a doubt of bone and soft tissue tumor or persistent findings should be considered as tumor unless otherwise proven. This approach will enable the early diagnosis and treatment of tumor that causes morbidity and mortality.

Acknowledgement We thank to members of tumor council of our university.

Conflict of interest: None

References

1. Weinstein SL, Buckwalter JA. Turek's orthopedics principles and their application. 5th ed. Baltimore, Maryland, USA, 2005
2. Bickels J, Jelinek J, Shmookler B, Malawer M. Biopsy of musculoskeletal tumors. Musculoskeletal Cancer Surgery. 2001;37-45
3. Elsayes KM, Lammle M, Shariff A, Totty WG, Habib IF, Rubin DA. Value of magnetic resonance imaging in muscle trauma. Curr Probl Diagn Radiol. 2006;35(5):206-12
4. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res. 2003;415:4-18
5. Wolf RE, Enneking WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasm. Orthop Clin North Am. 1996;27(3):473-81
6. Keçeci B. Pseudotümörler ve Tümör Yerine Geçen Oluşumlar. Dabak N, ed. Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. Ankara; BAYT, 2013
7. Campanacci M. Bone and Soft Tissue Tumors: Clinical Features, Imaging, Pathology and Treatment. Springer, 1999
8. Pääkkönen M, Peltola H. Bone and joint infections. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):425-36

A Case Report of Radical Prostatectomy in Large Prostate Volume

Büyük Volümlü Prostatta Radikal Prostatektomi Olgu Sunumu

Taha Numan Yıkılmaz¹, Eşref Oğuz Güven¹, Erdem Öztürk¹, Halil Başar¹

¹Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dergiye Ulaşma Tarihi:19.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:17.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.15870

ÖZET

Radikal prostatektomi uygulanan olgularda prostat volümünün onkolojik ve fonksiyonel sonuçlara etkisi bulunmaktadır. Büyük hacimli prostata sahip olgular da radikal prostatektominin zorlukları mevcuttur. Bu olgu sunumunda büyük prostatlı hastaya radikal prostatektomi yapılmış ve fonksiyonel ve onkolojik sonuçlara volümün etkisi araştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: prostat kanseri, radikal prostatektomi, büyük prostat

ABSTRACT

Prostate volume has an impact on oncologic and functional outcomes in patients who underwent radical prostatectomy. There are the challenges of radical prostatectomy in patients with large-volume prostate. In this report radical prostatectomy was underwent in patients with large prostates and volume effects were investigated in functional and oncologic results.

Keywords: prostate carcinoma, radical prostatectomy, large prostate

Giriş

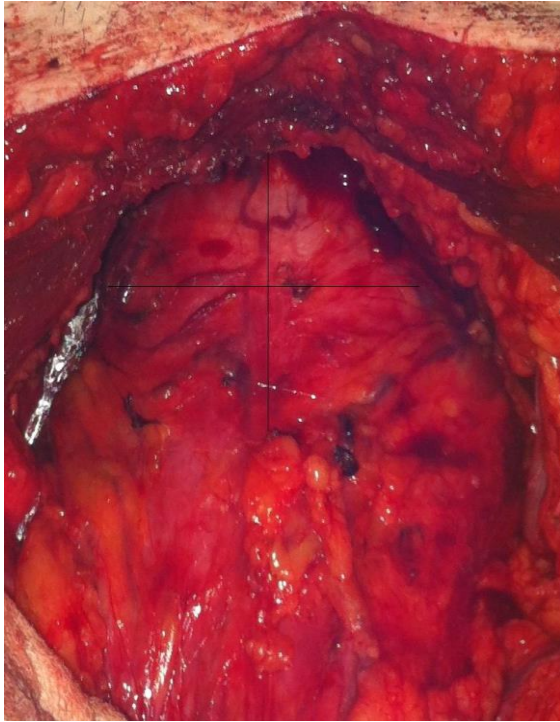
Prostat kanseri Avrupalı erkeklerde görülen en sık solid organ tümörüdür (1). Sıklıkla 65 yaş üzerinde görülmekte ve uzun seyirli bir hastalıktır (2). Tedavisinde farklı yöntemler bulunmakla birlikte hangi yöntemin seçileceği konusunda çeşitli faktörler değerlendirilmektedir. Prostat büyüklüğü de bunlardan biridir. Büyük prostat hacmi varlığının fonksiyonel ve onkolojik sonuçlar üzerinde negatif etkisi olabileceği bilinmektedir (3-5). Büyük prostatlarda diseksiyonun zorlaşması nedeni ile nörovasküler demetin korunması güçleşmekte ve daha fazla kanama olacağından dolayı hastanın erektile fonksiyonunun korunmasında güçlükler ortaya çıkabilmektedir (6). Bu olgu sunumunda 180 gram prostat volümüne sahip 70 yaşındaki hasta sunulmuştur.

Olgu

Alt üriner semptomlar nedeni ile kliniğimize başvuran 70 yaşındaki erkek hastanın yapılan tetkiklerinde prostat spesifik antijen(PSA) değeri 18.63 ng/mL saptandı. Rektal tuşede

özellik saptanmayan hastaya 12 kadrans transrektal prostat biyopsisi uygulandı. Sağda 5 kadranda %50 ile 90 arasında değişen Gleason 4+3 prostat adenokarsinom saptandı. Evreleme amaçlı hastaya kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve tüm vücut kemik sintigrafisi (TVKS) yapıldı. Hastanın BT'sinde metastaz lehine bulgu saptanmadı. Ancak prostat volümü 64x82x76 mm boyutlarında ve 200cc olarak ölçüldü (Resim 1). Kemik sintigrafisinde de tutulum görülmedi. Hastaya tedavi seçenekleri anlatıldı ve sonuçta radikal prostatektomi planlandı. Hastaya biyopsiden 8 hafta sonra radikal prostatektomi ve bilateral lenf nodu diseksiyonu uygulandı. Prostat volümünün büyüklüğü nedeniyle puboprostatik ligamanların kesilmesi dorsal ven kompleksinin yeterli görüntüsünü sağlayamamıştır (Resim 2). Bu nedenle dorsal ven kompleksi dönülürken hem 1-0 vicryl sütür ile '8 rakamı' sütür atılmış hem de McDougall klemp ile venöz kompleks ve anterior üretra arasına girilerek ek sütür konulmuştur. Kompleksin diseksiyonu sırasında hastanın hidrasyonu kısılarak venöz pleksusun konjesyonu da azaltılmaya çalışılmıştır. Patolojik spesimenin sonucu prostat adenokarsinom Gleason skor 5+3 şeklinde raporlanmıştır. Tümör içinde yer yer

perinöral invazyon dikkat çekmiştir, tümöral lezyon bir alanda kapsüler insizyon hattında devamlılık göstermektedir. Tümör 108 bloktan 13 tanesinde izlenmiş olup yaklaşık tümör volümü %6 olarak hesaplanmıştır. On üç adet lenf nodu spesimeninin tamamı reaktif olarak raporlanmıştır. Perioperatif dönemde 1 ünite eritrosit süspansiyonu (ES) yapılan hastanın postoperatif hemoglobin (Hb) seviyesi 11.3 g/dL şeklindedir. Postoperatif 4.gün dreni çekilen hastanın totalde 400cc drenajı olmuştur. On üçüncü günde üretral sondası alınan hastanın postoperatif 1. ay kontrolünde PSA seviyesi 0.01 ng/mL şeklindedir. Takipte olan hastanın günlük tek pedin kontinansı mevcut iken hasta empotan durumdadır.



Resim 1: İntraoperatif görünüm



Resim 2: Tomografi görüntüsü

Tartışma

Lokalize prostat kanserinde tedavi modalitesinin belirlenmesinde prostat volümü önemli bir yere sahiptir. Büyük prostat varlığı cerrahi tercih edilecek hastalarda diseksiyonun zorlaşması ve nörovasküler demetin ortaya çıkarılmasındaki sıkıntılar nedeniyle kanama ve postoperatif empotans riskini artırmaktadır (5,6). Prognozda preoperatif PSA seviyesi, Gleason skoru ve patolojik evrenin yanı sıra prostat boyutu da belirleyicidir (7,8). Literatürde tümör boyutu ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Briganti ve ark. 3412 küçük prostat boyutlu olguda prognoz daha iyi olduğunu (9), Freedland ve Kulkarni de boyutun azalmasının cerrahi sınır pozitifliğini azalttığını göstermişlerdir (10,11). D'amico büyük prostat varlığının preoperatif PSA seviyelerini artırdığını ancak cerrahi ve patolojik açıdan daha iyi sonuçlara sahip olduğunu belirtmiştir (12). Foley ve arkadaşları da 2003 yılındaki çalışmalarında prostat boyutunun büyümesi ile klinik önemsiz prostat kanseri saptanma olasılığının arttığını, büyük prostat volümünde PSA seviyelerinin yüksek olmasına rağmen biyopsideki Gleason skorlarının düşük olduğunu bunun da nedeninin yüksek prostat volümlü olgularda tümör volümünün daha düşük olmasına bağlanmaktadır (13). Çalışmaların büyük kısmında benzer sonuçlar yer almaktadır. Küçük volümlü olgularda tümörün daha agresif seyrettiği ve cerrahi sınır pozitifliğinin daha sık gözlemlendiği bildirilmekle birlikte büyük prostatın rekürrensle ilişkisinin bulunmadığı

sadece cerrahi teknikte zorluğa yol açtığı bildirilmiştir (2,7,10,13). Olgumuzda da literatüre benzer olarak büyük prostat volümüne rağmen cerrahi sınır pozitifliği görülmemiş ancak cerrahinin zorluğuna bağlı nörovasküler demet korunamamıştır ve hasta postoperatif empotan durumdadır.

Sonuç olarak büyük prostat volümlü olgularda radikal prostatektomi cerrahisi tercih edilecekse cerrahi sınır pozitifliği ve biyokimyasal rekürrensle ilgili bir kaygıya gerek yoktur. Ancak cerrahi tekniğin zorluğu göz önünde bulundurularak preoperatif kan replasmanı hazır bulundurulmalı ve hastaya postoperatif inkontinans ve empotans riskinden özellikle bahsedilmelidir.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8
2. Oksay T, Ergün O, Hoşcan MB, Koşar A. The effect of prostate weight on the radical prostatectomy outcomes. *J Clin Anal Med* 2012;3(1):56-8
3. Siddiqui SA, Inman BA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Leibovich BC, et al. Obesity and survival after radical prostatectomy: A 10-year prospective cohort study. *Cancer*. 2006 1;107(3):521-9
4. Hong SK, Chang IH, Han BK, et al. Impact of variations in bony pelvic dimensions on performing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2007;69: 907-11
5. Meraj S, Nagler HM, Homel P, Shasha D, Wagner JR. Radical prostatectomy: size of the prostate gland and its relationship with acute perioperative complications. *Can J Urol* 2003;10: 1743-8
6. Myers RP. Practical surgical anatomy for radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28:473-90
7. Görgel SN, Şefik E, Balci U, Girgin MC, Dinçel Ç. Prostat biyopsisinde kanser saptanan hastalarda prostat boyutu ve hasta yaşının prognostik faktörlerle ilişkisi. *Turkish Journal of Urology* 2012;38(3):121-5
8. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*2005;48:546-51
9. Briganti A, Chun FK, Suardi N, Gallina A, Walz J, Graefen M, et al. Prostate volume and adverse prostate cancer features: fact not artifact. *Eur J Cancer* 2007;43:2669-77
10. Freedland SJ, Isaacs WB, Platz EA, Terris MK, AronsonWJ, Amling CL, et al. Prostate size and risk of high-grade, advanced prostate cancer and biochemical progression after radical prostatectomy: a search database study. *J Clin Oncol* 2005;23:7546-54
11. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, Toi A, Evans A, Trachtenberg J, et al. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol* 2006;175:505-9
12. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Tomaszewski JE, Wein A. A prostate gland volume of more than 75 cm³ predicts for a favorable outcome after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Urology* 1998;52:631-6
13. Foley CL, Bott SR, Thomas K, Parkinson MC, Kirby RS. A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates. *BJU Int* 2003;92:370-4

Magnetic Resonance Imaging findings of idiopathic intracranial hypertension in a lymphoma patient

Lenfoma tanılı hastada idiyopatik intrakranial hipertansiyonun Manyetik Rezonans Görüntüleme bulguları

Burcu Şahin¹, Elif Aktaş¹, Ali Hakan Kaya², Bilgin Kadri Arıbaş¹

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü

²Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.04.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 28.04.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.19480

ÖZET

İntrakranial hipertansiyonla komplike olan lenfoma tanılı 41 yaşındaki kadın hastanın MR bulgularını sunuyoruz. Bizim olgumuzda baş ağrısı ve görme bulanıklığı olması üzerine yapılan göz muayenesinde papil ödemle birlikte normal görme keskinliği saptanmıştır. Kranial ve orbita MRG sinde empty sella, optik sinirde tortiozite, skleral düzleşme, optik disk düzeylerinde protrüzyon, optik sinir etrafında artmış BOS izlenmiştir. MR venografisinde sağ sigmoid sinüste fokal bir alanda sinyal kaybı izlenmiş olup tromboza ait olabileceği düşünülmüştür. Olgumuzun MR bulguları eşliğinde intrakranial hipertansiyonun MR bulgularını sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: intrakraniyal, hipertansiyon, psödotümör serebri, manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

We herein report MR findings in a case of lymphoma complicated with intracranial hypertension in a 41 year old woman. Our patient presented with headache and blurred vision. Ophthalmic examination revealed normal visual acuity (20/20) in both eyes with papilledema. We saw empty sella, optic nerve tortuosity, scleral flattening, optic nerve head protrusion, increased perioptic cerebrospinal fluid on brain and orbit magnetic resonance imaging. Magnetic resonance venography of the brain showed lack of flow in the right sigmoid dural sinuses suggestive of venous thrombosis. We aim to present intracranial hypertension MR features with our patient's MRI findings.

Keywords: intracranial, hypertension, pseudotumor cerebri, magnetic resonance imaging

Giriş:

İdiopatik intrakranial hipertansiyon(İİH) beyin omurilik sıvı basıncının artışı ile karakterize sebebi bilinmeyen bir hastalıktır. Psödotümör serebri olarak da bilinmektedir. Genellikle doğurganlık çağındaki obez kadınlarda görülmektedir. 15-44 yaş arasındaki kadınlarda 3,5/100.000 oranında görülürken normal kilosunun %20 sinden fazla kiloya sahip 20-44 yaş arası kadınların 100000'inin 19'unda görülmektedir(1). Baş ağrısı (%94), pulsatil tinnitus(%58), fotopsi(%54), retrobulber ağrı(%44), geçiçi göz kararması (%68) ve geçiçi görme kaybına (%30) neden olabilmektedir. Altıncı kranial sinir parezisine ve papil ödeme bağlı çift görme (%38) ortaya çıkabilir(1). Bu olgumuzda lenfoma tanısı olan

papil ödem ve baş ağrısı nedeniyle İİH düşünülen hastanın manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulgularını sunmayı amaçladık.

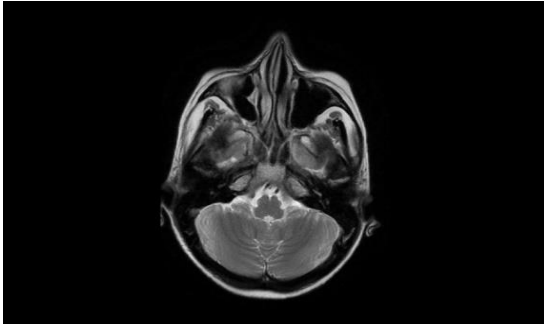
Olgu Sunumu:

Kilo kaybı ve boynunda ele gelen şişlik nedeni ile hastaneye başvuran kırk bir yaşında kadın olguya yapılan servikal lenf bezi biyopsisi sonucu periferik T hücreli lenfoma tanısı konmuştur. Tedavi altında iken tümör lizis sendromu gelişmiş, tümör lizis sendromu tedavisi sonrası gelişen görme bulanıklığı ve baş ağrısı semptomları nedeniyle yapılan göz muayenesinde papil ödemi tespit edilmiştir. Diğer nörolojik muayene bulguları normal bulunmuş olup kranial MRG incelemesinde sella boyutlarının arttığı ve suprasellar sisternin sella içerisine uzanım gösterdiği tespit

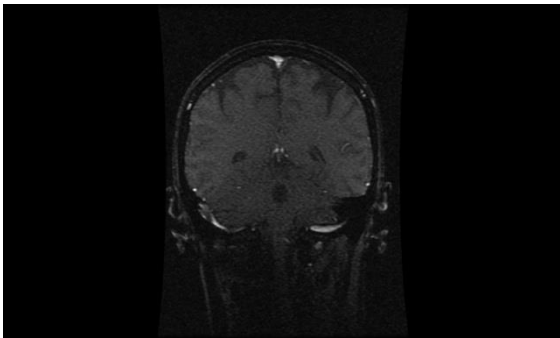
edilmiştir (Resim 1). Sağ sigmoid sinüste sinyal void kaybı izlenmiştir (Resim 2). Orbita MR incelemesinde her iki optik sinir etrafında artmış BOS'a ait sinyal izlenmiştir. Her iki optik sinir tortiozite göstermekteydi (Resim 3). Her iki bulbus okuli posteriorunda düzleşme ve optik disk düzeylerinde solda belirgin olmak üzere protrüzyon izlenmiştir. MR venografisinde sağ sigmoid sinüste fokal bir alanda sinyal kaybı izlenmiş olup tromboza ait olabileceği düşünülmüştür (Resim 4).



Resim1: Aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde her iki optik sinir etrafında artmış Bos, tortiozite gösteren optik sinirler, optik disk düzeylerinde solda belirgin olmak üzere protrüzyon izlenmiştir.



Resim 2: Aksiyel T2 ağırlıklı görüntülerde sağ sigmoid sinüste sinyal void kaybı izlenmektedir.



Resim 3: MR venografide sağ sigmoid sinüste fokal sinyal kaybı izlenmektedir.



Resim 4: Sagittal T2 ağırlıklı görüntülerde sella anterior-posterior çapında artma (18mm) ve suprasellar sisternin sellaya uzanımı görülmektedir.

Tartışma:

İntrakranial hipertansiyon, intrakranial basıncı artıran patolojiler nedeniyle ortaya çıkabilir. Venöz tromboz, hemorajik inme gibi durumlara sekonder beyin kan volümünün artması, intrakranial kitle ve serebral ödeme sekonder beyin volümünün artması ile koroid pleksus tümörü ve BOS akımına engel olan tümörlere sekonder BOS volümünün artmasına neden olan durumlar intrakranial hipertansiyona neden olabilir (1,2). Bizim olgumuzda sinüs trombozu kan volümünün artmasına sebep olarak intrakranial hipertansiyon bulgularına neden olmuş olabilir. Aynı zamanda hastanın tümör lizis sendromunda olması da sıvı yükünü artırarak bu bulgulara neden olabilir. Eğer etyolojiyi açıklayacak bir neden bulunamazsa İİH tanısı konulur. İİH bir ekartasyon tanısıdır. İİH'li hastaların yaklaşık %90'ında MR venografisinde transvers sinüs stenozu(TSS) tespit edilmektedir. Ancak TSS'nin İİH'nin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu kesinlik kazanmamıştır(3). İntrakranial hipertansiyonlu hastalarda MR'da posterior sklerada düzleşme(%80), boş sella(%70), perioptik subaraknoid boşlukta genişleme(%50), prelaminer optik sinirin kontrastlanması (%45), optik sinirde vertikal tortiozite (%40) ve prelaminer optik sinirin intraoküler protrüzyonu (%30) görülebilir. Bu bulgular İİH'de daha sık görülmektedir(2,4). Brodsky ve Vaphiades yaptıkları çalışmada 20 İİH tanısı olan hastada posterior sklerada düzleşme, prelaminer optik sinirde kontrastlanma, perioptik subaraknoid boşlukta genişleme, prelaminer optik sinirin intraoküler protrüzyonu, orbital optik sinirde vertikal tortiozite ve boş sella görünümü kontrol grubuna göre anlamlı yüksek

bulunmuştur (5). Agid ve arkadaşları tarafından 30 İHH'li hastada yapılan çalışmada yukarıda tanımlanan bulgular kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (6). Maralani ve Agid tarafından yapılan iki ayrı çalışmada posterior globdaki düzleşmenin İHH için yüksek spesifite gösterdiği saptanmıştır (6,7).

Sonuç:

İdyopatik intrakranial hipertansiyon için yapılan görüntüleme yöntemlerinin asıl amacı intrakranial hipertansiyona neden olabilecek patolojileri dışlamaktır. Ancak İHH'de boş

sella, posterior glob düzleşmesi, optik sinirde tortiyozite ve optik sinir kılıfında genişleme gibi bazı non-spesifik görüntüleme bulguları olduğu çeşitli literatürlerde tanımlanmıştır. Bu bulguların olması İHH için diagnostik değildir ancak papil ödem gibi diğer nörolojik bulgulara eşlik etmesi halinde tanıyı desteklemektedir. Diğer bir deyişle klinik bulgularla İHH düşünülen olgularda görüntüleme bulgularının negatif olması İHH tanısını dışlamaz ancak görüntüleme bulgularının pozitif olması tanıyı destekler.

Çıkar Çatışması: Yok

Referanslar

- 1.Wall M. Idiopathic intracranial hypertension. NeurolClin. 2010;28:593-617.
- 2.Saundane AM, Bruce BB, Riggeal BD, Newman NJ, Biousse V. Association of MRI findings and visual outcome in idiopathic intracranial hypertension. AJR Am J Roentgenol. 2013;201:412-8.
- 3.Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, Chakraborty S, Kingstone M, Patel V et al. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. Clinical radiology. 2012; 67: 656-663.
- 4.Skyrman S, Fytagoridis A, Andresen M, Bartek J Jr. Idiopathic intracranial hypertension and transverse sinus stenoses. BMJ Case Rep. 2013; 28:1-3.
- 5.Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. Ophthalmology 1998; 105:1686-1693.
- 6.Agid R, Farb RI, Willinsky RA, MikulisDJ, Tomlinson G. Idiopathic intracranial hypertension: the validity of cross-sectional neuroimaging signs. Neuroradiology 2006; 48:521-527.
- 7.Maralani PJ, Hassanlou M, Torres C, et al. Accuracy of brain imaging in the diagnosis of idiopathic intracranial hypertension. ClinRadiol 2012; 67:656-663.

Endometrial Cancer in Bicornuate Uterus: Case Report

Bikornuat Uterusta Endometrium Kanseri: Olgu Sunumu

Osman Türkmen¹, Oben Esra Tutar¹, Günsu Kimyon¹, Mehmet Çelik¹, Alper Karalök¹, Heyecan Ökten², Taner Turan¹, Gökhan Tulunay¹

¹Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği, Ankara

²Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 10/01/2016 Dergiye Kabul Tarihi: 01/03/2016 Doi: 10.5505/aot.2017.30074

ÖZET

Bikornuat uterusda ortaya çıkan endometrial karsinom nadiren rapor edilmiştir. Sunulan olgu 75 yaşında postmenapozal yakınması olan hastada tanımlanmıştır. Daha önce sunulanlardan farkı bikornuat uterusun bir taraftaki boynuzunda endometrial karsinom, diğer taraftaki boynuzunda endometrial polip belirlenmesidir ve bunların her ikisi de postmenapozal kanama nedenidir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, Bikornuat uterus, Endometrial polip, Postmenapozal kanama

ABSTRACT

Endometrial carcinomas arising in a bicornuate uterus has been very rarely reported before. Our case report has been identified in 75-year-old patient with postmenopausal bleeding. Unlike previously reported cases, our case showed endometrial carcinoma in one horn and endometrial polyp in the other horn of bicornuate uterus, both of which are among the causes of postmenopausal bleeding.

Keywords: Endometrial cancer, Uterus bicornuate, Endometrial polyp, Postmenopausal bleeding

Giriş

Bikornuat uterus, müllerian kanalın parsiyel füzyon eksikliğinden kaynaklanan anomalidir. Genellikle birbiriyle ilişkili iki ayrı uterin kavite ve tek bir serviks ile karakterizedir. Füzyon başarısızlığının derecesine göre daha kısmi bir ayrılmayla sonuçlanabileceği gibi ayrılma servikse kadar uzayabilir (1).

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir. Endometrial biyopsi ile tanı şansının yüksek olduğu bu tümörde anormal vajinal kanama erken dönemde klinik tanı konmasını sağlar. Birincil tedavi histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve gereken durumlarda lenfadenektomidir. Hastaların dörtte üçünde sadece cerrahi ile tedavi edilebilen düşük grade düzeyli uterusla sınırlı hastalık mevcuttur. İleri evrelerde adjuvant radyoterapi, kemoterapi veya her ikisi birden gerekebilmektedir (2).

Endometrial polipler yaygındır. Persiste kanaması olan postmenopozal kadınlarda %38 oranında polip saptanmıştır.

Transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi, histerosalpingografi tanı amaçlı kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir. Tanı ve tedavide histeroskopi altın standarttır (3).

Postmenopozal kanama çoğunlukla iyi huylu patolojilerden kaynaklanır. En sık nedeni atrofidir. Polip başlıca sebepler arasındadır. Olguların büyük çoğunluğunun postmenapozal dönemde olduğu endometrium kanserinde en sık semptom postmenopozal kanamadır ve bu nedenle bu semptomun varlığında tanı amaçlı probe küretaj veya histeroskopi ile endometrial örnekleme yapılması gereklidir (4).

Bikornuat uterusda tek başına polip olan kaviteden yapılan örnekleme kanama sebebinin teşhis edildiği yanılgısını doğurup kanser teşhisinin atlanmasına neden olacaktır. Bu makalede uterus boynuzlarının birinde postmenapozal kanama nedeni olarak benign patoloji olan endometrial polipin diğer boynuzunda ise endometrial kanserin olduğu olgunun sunulması amaçlandı.

Olgu

Obez (vücut kitle indeksi: 39 kg/m²), gravida 3, parite 3, ölü doğum 3 ve yaşayan 0 olan 75 yaşındaki hastaya postmenapozal kanama yakınmasıyla dış merkezde endometrial örnekleme yapılmış olup patoloji sonucunun endometrial kanser olarak belirtilmesi üzerine hastanemize yönlendirilmiştir. Jinekolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Transvajinal ultrasonografide 20x39 mm boyutlarında uterus bikornuat görünümde, endometrium kavitelerden birinde 12 mm, diğerinde ise yer yer hipoeoik alanlar içermekle beraber 16 mm ölçülmüştür. Bilateral overler atrofik olarak tanımlanmıştır. Endometrial biyopsi sonucu malign epitelyal tümör şeklinde rapor edilmiştir. Bunun üzerine yapılan laparotomide uterus didelfis halindeydi, her iki over ve tuba uterina ve diğer intraabdominal organlar normal olarak değerlendirildi. Ekstrafasiyal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ve omental biyopsiyi içerecek şekilde hastaya evrelendirici cerrahi uygulandı.

Patolojik değerlendirmede; materyalin makroskopisinde uterusu bikornus unikollis anomalisi belirlendi. Sol boynuz boyutu 5x3x1 cm, sağ boynuz boyutu 4x3x1 cm ve serviks boyutu 5x4 cm olarak ölçüldü. Sol taraftaki uterusun kesitinde lümeni tamamen dolduran, polipoid tarzda büyümüş 3x2x0.5 cm ölçülerinde tümöral lezyon; sağ taraftaki uterusun kesitinde 5 cm uzunluğunda ve 1 cm çapında polip yapısı mevcuttu, sağ endometrium diğer kısımlarda 0.1 cm ölçüldü (Resim 1).

Histopatolojik incelemede sol taraftaki uterusu grade 1 endometrioid tip adenokarsinom ve sağ taraftaki uterusu endometrial polip tespit edilmiştir (Resim 2). Her iki over ve tuba uterinada patoloji izlenmemiş ve lenf nodları reaktif olarak belirlenmiştir. Nihai patoloji sonucunda hasta 2009 FIGO kriterlerine göre evre 1B olarak tanımlanmıştır.

cerrahi uygulandı.

Patolojik değerlendirmede; materyalin makroskopisinde uterusu bikornus unikollis anomalisi belirlendi. Sol boynuz boyutu 5x3x1 cm, sağ boynuz boyutu 4x3x1 cm ve serviks boyutu 5x4 cm olarak ölçüldü. Sol taraftaki uterusun kesitinde lümeni tamamen dolduran,

polipoid tarzda büyümüş 3x2x0.5 cm ölçülerinde tümöral lezyon; sağ taraftaki uterusun kesitinde 5 cm uzunluğunda ve 1 cm çapında polip yapısı mevcuttu, sağ endometrium diğer kısımlarda 0.1 cm ölçüldü (Resim 1).



Resim 1. Bicornuat uterus;

eğri ok: tümöral lezyon, düz ok: endometrial polip

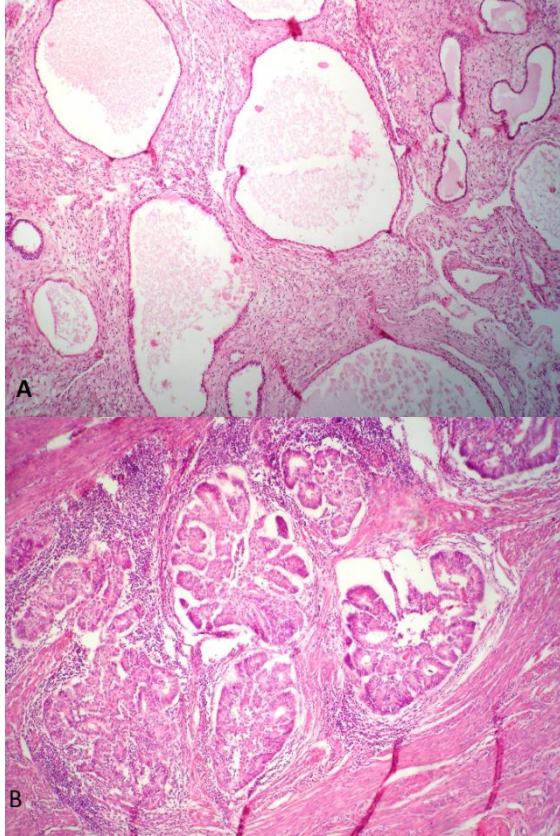
Histopatolojik incelemede sol taraftaki uterusu grade 1 endometrioid tip adenokarsinom ve sağ taraftaki uterusu endometrial polip tespit edilmiştir (Resim 2). Her iki over ve tuba uterinada patoloji izlenmemiş ve lenf nodları reaktif olarak belirlenmiştir. Nihai patoloji sonucunda hasta 2009 FIGO kriterlerine göre evre 1B olarak tanımlanmıştır.

Tartışma

Uterin malformasyonlar ile endometrial kanser risk artışı arasında bildirilmiş bir ilişki yoktur (5). Bicornuat uterusu gelişen endometrial kanser vakası oldukça nadir rapor edilmiştir. Çoğu olguda tek boynuzda endometrium kanseri görülmekte iken, daha nadir olarak her iki uterus boynuzunda endometrium kanserinin geliştiği olgular da sunulmuştur (6, 7).

Sunulan olguda soldaki uterusu endometrium kanseri mevcutken sağdakinde endometrial polip saptandı. Endometrium kanseri ve endometrial polip kadınlarda

anormal vajinal kanamaya sebep olabilmektedir. Anormal vajinal kanamalarda hedef kanseri dışlamak ve altta yatan nedeni saptamaktır. Kanseri ekarte etmek için endometrial biyopsi önemlidir. Bikornuat uterusda nadiren her iki boynuzda kanser meydana gelmektedir. Bu nedenle tek boynuzdan örnekleme kanser tansının atlanmasına sebep olabilir.



Resim 2. Olgunun mikroskopik histopatolojik bulguları (A) Endometrial polip; (B)Endometrioid tip adenokarsinom, grade 1

Bikornuat uterus anomalisi nadir görülmesine rağmen bu anomaliye sahip olan kadınların belirlenmesi tanı atlanmaması açısından değerlidir. Her iki kavitenin dikkatli şekilde taranması gerekmekte olup tek kavitenin taranması tanı eksikliğine yol açabilir.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. Bradshaw K D. Chapter 18 Anatomic disorders, sayfa: 850, In: Schorge J O, Williams J W (eds). Williams Gynecology. McGraw-Hill Medical, New York, 2008
2. Schorge J O, Miller D S. Chapter 33 Endometrial Cancer, sayfa: 1370, In: Schorge J O, Williams J W (eds). Williams Gynecology. McGraw-Hill Medical, New York, 2008
3. Yaşar L, Arıcı B. Endometriyal poliplerde sayı, çap ve lokalizasyonun; laboratuvar, klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisi, T. C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Doğum Kliniği, 2009
4. Munot S, Lane G. Modern management of postmenopausal bleeding. Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health 2008; 13(5):20–24
5. Renaud M C, Le T. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. Joint Sogc-Goc-Scc Clinical Practice Guideline 2013; 35(4):380-381
6. Shirley S, Devi V, Krishnamurthy R, Nabhi M, Majhi U, Selvaluxmy G. Endometrial adenocarcinoma involving both horns of a bicornuate uterus. Journal of Cancer Research and Therapeutics 2010; 6(3):304-306
7. Munkhdelger J, Mia-Jan K, Soo Cha D, Eom M. Endometrial carcinoma arising in a bicornuate uterus. Obstet Gynecol Sci. 2014; 57(5): 401–404

Abdominal wall metastasis (recurrence) in uterine cervix carcinoma: Report of 2 cases

Serviks kanserinin karın duvarı tutulumu: Nadir iki vaka sunumu

Ayşegül Öksüzöğlü¹, Sevim Turanlı², Aylin Kalınbaçoğlu³, Nilüfer Çetinkaya¹, Özlem Yörük¹, Ali Levent Şirvan⁴, Tayfun Güngör¹

¹Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

³Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 05.04.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 11.05.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.32932

ÖZET

Serviks kanseri dünyada kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Hastaların %30'unda ilk 2 yıl içinde rekürrens saptanır. En sık görülen rekürrens yerleri parametrium, pelvik lenf nodları ve vajinadır. Uzak organ metastazları en sık karaciğer, akciğer ve kemik dokuda görülür. Yumuşak doku, iskelet kası ve abdominal duvarda metastatik tutulum son derece nadirdir. Abdominal duvarda dren yeri ve insizyon yerinde, laparaskopi sonrası port giriş yerlerinde tümör tutulumları bildirilmiştir. Biz nadir görülmesi nedeniyle iki vakada skuamöz hücreli serviks kanserinin abdominal duvarda metastatik tutulumunu rapor ettik.

Anahtar Kelimeler: Serviks kanseri, rekürrens, abdominal duvar, metastaz

ABSTRACT

Cervix carcinoma is the fourth most common cancer in women in the world. In 30 % of patients recurrence occurs in the first 2 years. It is mostly recurs in parametrium, pelvic lymph nodes and vagina respectively. It metastasizes most frequently to liver, lung and bones. Metastasis to soft tissue, skeletal muscle or abdominal wall is too rare. In the literature, it has been reported tumor involvement of the entrance of drainage catheter or abdominal wall incision or entrance of ports after laparoscopy. We have reported here 2 cases of abdominal wall metastasis of squamous cell cervix carcinoma since it was seen rarely.

Keywords: Cervical carcinoma, recurrence, abdominal wall, metastasis

Giriş:

Düzenli tarama programlarıyla görölme oranı düşürülmeye çalışılsa da, serviks kanseri tüm dünya kadınlarında meme, kolorektal ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sıklıkla görölmektedir (1). Adjuvan radyoterapi uygulamasıyla birlikte lokal kontrolün daha iyi sağlanmasına ve bu nedenle hastaliksız sağ kalım süresinde artış görölmesine rağmen olguların %20-30'unda sıklıkla primer tedavi sonrası 18-24. ayda rekürrens saptanmaktadır. Rekürrens oranları hastalık evresine, primer tedavi modalitesine ve uygulanan adjuvant tedavi yaklaşımına bağlı olarak değişmekle birlikte evre IB olgularda %10, IIA olgularda %17, IIB olgularda %23, III olgularda %42 ve evre IV olgularda %74 olarak bildirilmiştir (2).

Serviks kanserinin abdominal duvar, yumuşak doku, iskelet kası, deri ve subkutan doku metastazları son derece nadirdir (3). Biz iki vakada nadir görölmesi nedeniyle skuamöz hücreli serviks kanserinin abdominal duvarda metastatik tutulumunu rapor ettik.

Olgu Sunumu 1:

56 yaşında kadın hasta karın ağrısı ve vajinal kanama şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Jinekolojik muayenede servikse lokalize tümöral oluşumdan biyopsi alındı. Patoloji sonucu non keratinize büyük hücreli skuamöz hücreli karsinoma olarak raporlandı. Metastatik hastalık tespiti amacıyla abdomen ve pelvik tomografi incelemeleri yapıldı, uzak organ

metastazı saptanmadı. Anestezi altında yapılan değerlendirmede vajen arka duvara uzanım gösteren 4 cm'lik tümöral oluşum izlenmesi nedeniyle evre IIA1 serviks kanseri tanısıyla radikal histerektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Hastaya adjuvan amaçlı pelvik radyoterapi uygulandı. Düzenli takip protokolüne uymayan hasta 2 yıl sonra yaygın karın ağrısı şikâyeti ile hastanemize başvurdu. Fizik muayenede karın duvarında sol paramedian alanda 3x4 cm'lik sert hareketsiz kitle palpe edildi. Yapılan jinekolojik muayene, smear testi ve akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Hastada metastatik hastalık düşünülmesi nedeniyle toraks ve abdomen tomografisi çekildi. Tomografide batın ön duvarında rektus kasına kadar uzanan 3.6x4 cm'lik kitle lezyonu görüntülendi, uzak metastaz veya cuff rekürrensine ait bulgu saptanmadı. Karın duvarında tespit edilen kitleye geniş cerrahi eksizyon yapılmasına karar verildi. Sol paramedian kesi ile batın duvarından rektus kasına kadar uzanan ve kas dokusuna invaze 5 cm'lik solid kitle cerrahi sınır gözetilerek geniş eksize edildi. Patoloji sonucu: squamöz hücreli karsinom metastazı olarak raporlandı (resim 1). Hastaya 3 kür platin bazlı kemoterapi verildi. 5 ay sonra hasta kaybedildi.

Olgu Sunumu 2:

1,5 yıl önce Evre IIA serviks kanseri tanısıyla radikal histerektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonunu takiben adjuvan pelvik radyoterapi alan 55 yaşında kadın hasta karın sağ yan duvarda ele gelen ağrılı kitle nedeniyle hastanemize başvurdu. Muayenede sağ üst kadran lateralde sınırı net olmayan karın duvarı ve alt kaburgalarla iştiraki olduğu düşünülen fikse 7-8 cm'lik kitle saptandı. Jinekolojik muayenesi, smear testi, akciğer grafisi ve biokimyasal analizler normaldi. Toraks ve abdomeni içeren tomografik incelemede pelvik ve paraaortik lenfadenopati ve pelvik lokal nüks bulgusuna rastlanmazken, karaciğer sağ lop posterior segment inferoposterior sınırdan batın duvarına egzofitik uzanan 57x46 mm boyutlarında lobule, kalın cidarlı solid kitle lezyon izlendi. tru-cut biopsi yapıldı, sonuç epitelyal tümör metastazı olarak raporlandı. Hasta genel cerrahi kliniğine konsülte edildi ve kitlenin total çıkarılmasına karar verildi. Eksplorasyonda sağ hepatik fleksuraya yapışık, karaciğer inferolateral sınırından retroperitona

uzanan, gerota fasiasına yapışık, batın duvarına infiltrate, fikse 8 cm'lik kapsüllü tümöral kitle izlendi. Kitle karaciğer ve alt kotlara invazyeydi. Batın içinde başka patoloji saptanmadı. Karaciğer segment 7 ve 11-12. kotları da içine alacak şekilde kitle total eksize edildi. Patoloji sonucu; az diferansiye yassı epitel hücreli karsinom metastazı olarak raporlandı. Hastaya adjuvan tedavi olarak sisplatin-5fluorourasil içeren kemoterapi planlandı, ancak hasta 1 kür tedavi sonrası kemoterapiyi kabul etmedi. Operasyondan 10 ay sonra hasta operasyon lojunda ağrılı ele gelen kitle nedeniyle tekrar başvurdu. Batın duvarında önceki ameliyat alanında 10x15 cm nüks tümör ve gelişen nekroza bağlı olduğu düşünülen apse izlendi. Aps drenajı ve antibiyotik tedavisi verilen hasta yaygın hastalık nedeniyle 3 ay sonra kaybedildi.

Tartışma:

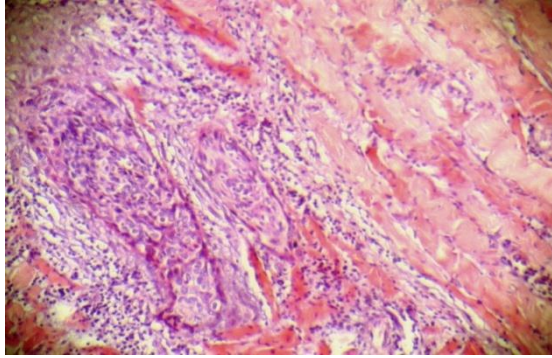
Serviks kanserinin yayılımı genellikle direkt lokal yayılım ve lenfatikler yoluyla parametrium, pelvik lenf nodları ve vajinaya olurken, uzak organ metastazları en sık karaciğer, akciğer ve kemik dokuda görülür. Literatürde beyin, orbita, meme, kalp, perikard, oral kavite yumuşak dokusu, tiroid, böbrek, over, labia, bağırsak, ve dalak gibi nadir organ tutulumları da rapor edilmiştir (4). Abdominal duvarda serviks kanserinin yayılımı oldukça nadirdir. Literatürde ileri evre, metastatik hastalıkta ve immünsüprese hastalarda rapor edilmiştir. Abdominal duvarda, dren yeri, epizyotomi ve insizyon skarı üzerinde, umblikusda, laparaskopi ve robotik cerrahi sonrası sonrası port giriş yerlerinde tümör nüksleri bildirilmiştir (5). Cilt metastazlarının en sık görüldüğü yerlerden biri de abdominal duvardır. Dermal ve supdermal alanda nodül, ülser veya plak şeklinde görülürler, lokalizasyona göre deformite oluşturabilirler.

Karın duvarı metastazlarında etiyolojide birçok faktör suçlanmıştır. Cerrahi sırasında insizyon yerine direkt implantasyon, mikrosirkülasyondaki fibrin platelet depozitlerinin tümör hücrelerini hapsedmesi, yara hipoksisi, insizyon bölgesinde anjiogenezise yol açan asidotik ortam, ileri evre hastalık, peritonitis karsinomatoza, lenf nodlarına yayılım ve adenokarsinoma hücre tipi sayılabilir(6). Biz bir vakamızda paramedian alandan rektus kasına kadar uzanan kitle tespit

ederken, diğer vakada metastaz yeri insizyon hattından uzaktaydı ve hastalık yinelemesi 11-12. kotları ve karaciğeri kısmen invaze etse de lokalizeydi.

İmachi ve ark. serilerinde abdominal duvar metastazlarında tümör tipinin önemli olduğunu ve adenokarsinomların skuamöz hücreli karsinomlara göre 6 kat daha fazla görüldüğünü bildirdiler (7). Ancak bizim her iki vakamızda da hücre tipi skuamöz hücreli karsinomdu.

Karın duvarı metastazı gelişen hastalarda karın duvarında ağrı şikâyeti olabileceği gibi hastalar tamamen asemptomatik olup, kitle muayene esnasında saptanır. Dikkatli ve özenli yapılacak bir muayene ve görüntüleme teknikleri ile abdominal duvar metastazlarının tanısı konabilir. Vakalarımızın ikisi de ağrı nedeniyle hastaneye başvurmuş ve muayene sırasında kitle tespit edilmişti. Uygun vakalarda tanı için biyopsi alınması gerekir. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmalıdır. Prognoz kötüdür. Karın duvarı metastazlarında ve skar rekürrenslerinde ortalama yaşam süresi 8,5 aydır(7).



Resim 1: Çizgili kas lifleri arasında scc hücre adaları (20x)

Referanslar

1. Pimple S, Mishra G, Shastri S. Global strategies for cervical cancer prevention. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Feb;28(1):4-10
2. Sardain H, Lavoue V, Redpath M, Bertheuil N, Foucher F, Levêque J. Curative pelvic exenteration for recurrent cervical carcinoma in the era of concurrent chemotherapy and radiation therapy. A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2015 Aug;41(8):975-85.
3. Fulcher AS, O'Sullivan SG, Segreti EM, Kavanagh BD. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations. Radiographics. 1999 Oct;19:103-16.
4. Maheshwari GK, Baboo HA, Ashwathkumar R, Dave KS, Wadhwa MK. Scalp metastasis from squamous cell carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Cancer. 2001 May-Jun; 11(3):244-6.
5. Kim B, Huh SJ, Kim BG. Port site metastasis after robotic-assisted laparoscopic hysterectomy for uterine cervical cancer: a case report and literature review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2013 Dec;52(4):558-63.
6. Iavazzo C, Madhuri K, Tailor A, Butler-Manuel S. Incisional site metastasis in a patient with cervical carcinoma: a case report and review of

Tedavi hastalığın yaygınlığına göre bireyselleştirilmelidir. Yaygın ileri evre hastalık ve uzak organ tutulumlarında radikal tedavi yapılamazken, lokalize karın duvarı metastazlarında geniş cerrahi eksizyon, kemoterapi, ve radyoterapi tercih edilebilir (8). Geniş eksizyon ve kemoterapi kombinasyonu en çok tercih edilen seçenektir (8). Platin bazlı kemoterapiler tercih edilir. Cerrahi sonrası radyoterapi uygun vakalarda uygulanabilir. Lokalize, soliter ve cerrahi rezektabl kitlelerde metastazektomi uygun yaklaşımdır. Geniş kitle eksizyonlarında abdominal duvar rekonstrüksiyonu gerekebilir. Deri ve supkutan dokuyu kapsayacak alacak şekilde geniş eksizyonlarda flep ve meshler kullanılmaktadır (9).

Sonuç:

Serviks kanserinde radikal cerrahi sonrası abdominal duvar metastazı nadir görülen bir durumdur. Serviks kanseri tanısı ile izlenen hastalarda karın duvarında kitle tespit edildiğinde metastatik tutulum akla gelmelidir.

Çıkar Çatışması: Yok



- the literature. Case Rep Obstet Gynecol. 2012;2012:593732.
7. Imachi M, Tsukamoto N, Kinoshita S, Nakano H. Skin metastasis from carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol. 1993;48:349–354.
 8. Sharma DN, Chawla S, Chander S, Gairola M, Thulkar S, Singh MK. (2000). Cervical carcinoma recurring in an abdominal wall incision. Clin Oncol. 2000;12(6):354-6.
 9. Neven P, Shepherd JH, Tham KF, Fisher C, Breach N. Gynecol Oncol. Reconstruction of the abdominal wall with a latissimus dorsi musculocutaneous flap: a case of a massive abdominal wall metastasis from a cervical cancer requiring palliative resection, Gynecologic Oncology. 1993; 49: 403-06

Glomus Tumor of the Buccal Mucosa

Bukkal mukozanın Glomus tümörü

Caner Kılıç¹, Pınar Atabey¹, Samet Özlügedik¹, Ümit Tunçel¹, Nazan Bozdoğan²

¹Dr.A.Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği Ankara, Türkiye

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

Dergiye Ulaşma Tarihi:17.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi:29.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.66588

ÖZET

Glomus tümörü, glomus cisminin arteriyel segmentinden kaynaklı vasküler bir tümördür. Oral kavite ve bukkal mukozada nadiren görülen bu oluşum benign ve malign mukozalar lezyonlarla karışabilmektedir. Bukkal mukozada beyaz renkli, ağrılı lezyon ile tarafımıza başvuran 54 yaşında erkek hastadan alınan biopsi glomus tümörü olarak raporlandı. Tedavide total kitle eksizyonu bacak cildinden alınan kısmı kalınlıkta cilt grefti ile rekonstrükte edildi. Bir yıllık takibinde nüks izlenmedi. Bu lokalizasyonda nadiren görülen glomus tümörü literatür eşliğinde sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Bukkal mukoza, Beyaz plak, Glomus tümörü

ABSTRACT

Glomus tumor is a vascular tumor originating from the arterial segment of the glomus body. This formation is rarely seen in the oral cavity and buccal mucosa and can be mixed with benign and malignant mucosal lesions. Histopathological evaluation of the biopsy taken from a 54 year-old patient who presented with a painful white lesion in the buccal mucosa was reported to be a glomus tumor. For treatment of this tumor, total mass excision was performed and reconstruction was performed with a split-thickness skin graft obtained from the skin of the lower extremity. No recurrence was observed during one year of follow-up. A glomus tumor rarely seen in this localization is presented here in light of literature findings.

Keywords: Buccal mucosa, White plaque, Glomus tumor

Introduction

Oral mucosal lesions are seen histopathologically as lipomatous lesions, salivary gland tumors, hamartomas and neurovascular lesions. Tongue, lip and buccal mucosa are the anatomic localizations that these lesions are most frequently localized (1). It has been reported in many publications that leukoplakia, lichen planus and pemphigus vulgaris schwannoma are among the differential diagnosis when white colored lesions are seen in buccal mucosa. Malignant lesions, especially squamous cell carcinoma may also be mixed up with these lesions with their non-ulcerated image.

Glomus tumor is an arteriovenous anastomosis pathophysiologically and is developed from the body responsible of thermoregulation. Formations not originating

from the main vascular structures are seen as round bodies, purple in color and raised from the surface (2). They are seen commonly in the dermis or subcutaneous tissue of the extremities. While they are seen most frequently in the neck in the head and neck region, it may also be seen in the buccal mucosa, although rare (3). Sensitivity to local temperature changes and paroxysmal pain and local tenderness are characteristic properties of these tumors. We planned to present this rarely reported case seen in the buccal mucosa together with a literature search.

Case

A 54 year-old male patient presented to our clinic with a progressively growing lesion localized at the posterior right buccal mucosa

for the last 6 months. Upon physical examination, a hyperemic mass, with a white plaque formation, elevated from the surface and painful on palpation was seen (Figure 1). Incisional biopsy was reported histopathologically to be a glomus tumor (Figure 2). Total mass excision was performed for treatment. During the operation, the mass was observed to be invaded to the muscle tissue at the center. The defect performed was reconstructed with a split-thickness skin graft taken from the skin of the leg. Examination at the first postoperative year follow-up revealed no morbidity secondary to the operation or recurrence at the buccal mucosa and the skin of the cheek.



Figure 1: Preoperative mass lesion

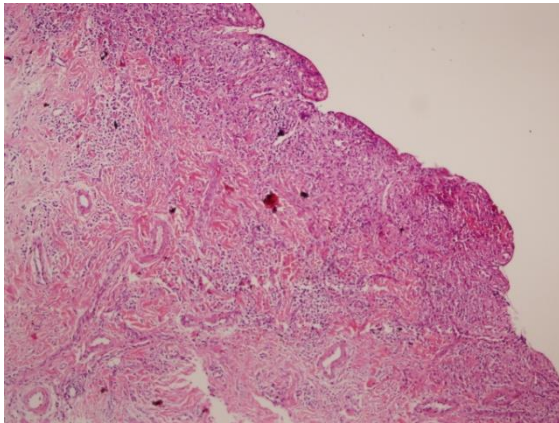


Figure 2: Histopathologically appearance

Discussion

Glomus body is formed from an arteriovenous shunt responsible of thermoregulation and an arteriole, venules and a sympathetic nerve

feeding this shunt. Glomus tumor, on the other hand, originates from the sucquet Hoyer canal of the arterial segment of the glomus body. Although the cause of the proliferation of this angiomatous tissue is unknown, most commonly trauma is accused as the reason (4). They are generally benign tumors; however, Folpe et al reported that benign lesions with a depth of > 2cm and a high mitotic activity might demonstrate malignant transformation (5).

Glomus tumor was classified by Eyster and Montgomery in two types, one of which is characterized with its classical, painful and solitary type and is histologically associated with a blood vessel network and neurofibrills and is capsulated. It is frequently seen in the subungual region; however may be seen in the feet, forearm, bone and oral and nasal cavity, although rare. The second type is the multiple type and is characterized by painless hemangiomas and is non-capsulated and is formed of cavernous vessels histologically (3). Multiple tumors are seen less commonly than the solitary types and are more frequent among males and children (6,7). Solitary lesions are sporadic and multiple lesions demonstrate a dominant trait. Solitary lesions are seen as nodular lesions with dimensions starting from a couple of millimeters and reaching to bigger sizes. These nodular lesions, especially the ones located in the nail bed may cause severe pain. The pressure of the vascular net on the sympathetic system has been reported to cause pain (2).

This case presented here was a solitary lesion and there was no family history. These tumors are stained with SMA and vimentin immunohistochemically. This presented case was stained with Fli and CD34 and was vimentin positive.

Painful tumors known as the abbreviation “LEND AN EGG”, leiomyoma, eccrine spiradenoma, neuroma, dermatofibroma, angioliopoma, neurilemmoma, endometriosis-cutaneous, glomus tumor and granular cell tumors are among the differential diagnoses of glomus tumors, and especially the ones with a skin involvement. These tumors seen rarely localized at the upper and lower respiratory tract have been defined in many different localizations. Wang et al reported a rarely seen tracheal glomus case with complaints of recurrent cough and dark red bleeding (8). Kessaris et al also reported a

glomus tumor in the hard palate that can be an example of oral cavity glomus tumors (9). Gaut et al reported a case in the ethmoid roof of the nasal cavity with an extension to the cranial fossa and radiotherapy was used in the treatment of the tumor (10).

Two cases have been reported in buccal mucosa and differential diagnosis includes the frequently seen lichen and pemphigus as well as lymphangioma, a benign hamartomatous lesion originating from lymphatic vessels to non-ulcerated buccal mucosal squamous cell carcinoma (11).

Total surgical excision is recommended in the treatment (8,9). Carbon dioxide laser treatment has been reported to cause more cosmetic results in cutaneous lesions (12). Incomplete resection results in recurrence. We performed a total mass excision and reconstruction with a split-thickness skin graft obtained from the leg. No recurrence was seen during the follow-up period of almost one year and no morbidity secondary to the operation was observed. The diagnosis and treatment of these lesions are important since they recur when excised without an adequate surgical tissue margin and lesions with a longer vertical length might demonstrate malignant transformation. Therefore, it should be considered in the differential diagnosis and delays in the histopathological diagnosis of the buccal mucosal lesions in white color should be prevented.

FINANCIAL DISCLOSURE: We did not receive financial support for this article.

CONFLICT OF INTEREST: In the article, there is no conflict of interest in any.

References

1. Allon I, Kaplan I, Gal G, Chaushu G, Allon DM. The clinical characteristics of benign oral mucosal tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(5):438-43
2. Lever FW, Lever GS. *Histopathology of The Skin*. Philadelphia: Lippincott Comp, 1983 pp633-636
3. Yu HJ, Kwon SJ, Bahn JY, Park JM, Park YW. Localized multiple glomus tumors of the face and oral mucosa. *J Dermatol*. 2000;27(3):211-3
4. Chen WC, Lee TS, Ku MC, Hsu KC. Glomus tumors of the upper extremity: Experience with twelve cases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1995;55(2):163-7
5. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Miettinen M, et al. Atypical and malignant glomus tumors: analysis of 52 cases, with a proposal for the reclassification of glomus tumors. *Am J Surg Pathol* 2001;25(1):1-12
6. Kohout E, Stout AP. The glomus tumor in children. *Cancer*. 1961;14:555-66
7. Mackic RM: Glomus tumor in Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds): *Book/ Wilkison/ Ebling. Textbook of Dermatology*, Blackwell Science, London, 1998, pp1283-1285
8. Hui Wang, Jun Xie, Yan Tan, Jingting Jiang Glomus tumor of the trachea: a rare case report. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(8): 9723–9726
9. Kessaris P¹, Klimis T, Zanakis S. Glomus tumour of the hard palate: case report and review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2001;39(6):478-9.
10. Gaut AW, Jay AP, Robinson RA, Goh JP, Graham SM. Invasive glomus tumor of the nasal cavity. *Am J Otolaryngol*. 2005;26(3):207-9
11. Allon I, Allon DM, Gal G, Anavi Y, Chaushu G, Kaplan I. Re-evaluation of common paradigms regarding the clinical appearance of oral mucosal malignancies. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(9):670-675
12. Padilla RS: glomus tumor in Dermis DJ (ed): *Clinical Dermatology*, JB lipincott, Philadelphia, 1997 p 7- 69

ATYPICAL PRESENTATION IN LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: Hearing Loss, Diabetes Insipidus, & Extensive Cutaneous Lesions with Nail Dystrophy

LANGERHANS HÜCRELİ HISTİOSİTOZDA ATİPİK PRESENTASYON: İşitme Kaybı, Diabetes İnsipitus & Tırnak Distrofisi ile Beraber Geniş Kutanöz Lezyonlar

Cemil Hocaade¹, Mutlu Doğan¹, Ahu Yorulmaz², Servet Güreşçi³, Deniz Cılız⁴, Elvan Evrim Tuna⁵, Nurullah Zengin¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği

⁴Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği

⁵Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

Dergiye Ulaşma Tarihi: 15.03.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 23.03.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.70299

ÖZET

Langerhans hücreli histiositoz (LCH) CD-1a boyanması gösteren klonal proliferatif lenfhistiositik bir hastalıktır. Hastalık unifokal veya multifokal tek bir sistemi veya birçok sistemi tutacak şekilde geniş bir klinik seyir gösterebilir. Tutulan alana göre diabetes insipidus, işitme kaybı veya tırnak değişiklikleri oluşabilir. Burada atipik presentasyon gösteren iki vakayı literatür derlemesi ile beraber sunduk.

Anahtar Kelimeler: Langerhans hücreli histiositoz, diabetes insipidus, işitme kaybı, tırnak distrofisi

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a clonal proliferative lymphohistiocytic disorder with mainly CD-1a positive staining. It has a wide spectrum of unifocal or multifocal mono or multisystemic disease. Rare symptoms like diabetes insipidus, hearing loss or nail dystrophy might also occur according to the involved sites. In here, two cases of LCH with atypical presentation are reported with review of the literature.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, diabetes insipidus, hearing loss, nail dystrophy

Background

Langerhans cell histiocytosis (LCH) which was known as histiocytosis-X formerly is a rare clonal proliferative lymphohistiocytic disorder accompanying with skeletal (osteolytic bone metastasis) or extraskeletal lesions such as visceral, skin or central nervous system (CNS) involments (1-3). It occurs with an estimated incidence of 4-4,6 per million in childhood and 1-2 per million in adults (4). Aberrant immunomodulation with a predominance of large, mononuclear CD1a-positive dendritic cells infiltration has a key role in pathogenesis. S-100, CD1a & CD207 positivity on immunohistochemical (IHC) staining is a cornerstone in histopathological diagnosis (5,6).

The clinical presentation and severity depend on the involved regions (2-4,7). Billiary cirrhosis, diabetes insipidus (DI) or hearing loss in mastoid infiltration might also occur in rare involvements of liver, CNS or mastoid (8-10). The prognosis and treatment modalities (local / systemic) depend on the sites and extent of the disease. Spontaneous regressions might also occur in those with limited involvement (11).

Langerhans cell histiocytosis in two cases with atypical presentations is discussed in this report with review of the literature.

Case 1

A 24-year old female was admitted to the hospital with disseminated skin lesions and icterus, hyperbilirubinemia with transaminase elevation besides constitutional symptoms such as weight loss, malaise and disseminated pain.

She had non-healing wounds on her face, neck, armpits and groins. She has had skin lesions and dystrophic nail changes for 9 years and intermittent polydipsia for a year on history. Her skin & nail lesions worsened during last year. She was referred to our center after she has progressed with vincristine and prednisone upon an unclassified lymphoproliferative disorder on pathology at another center. She had hypothyroidism with no remarkable family history. On physical examination, she had generalized bilaterally cervical, occipital & axillary lymphadenopathy (LAP) besides hepatomegaly. In addition, she had left abducens nerve palsy on ophthalmological evaluation. Upon dermatologic examination, we observed numerous erythematous-brownish papules with serous to thick hemorrhagic crusts with confluence to form plaques distributed over face, scalp, flexural areas, nipples and areolas (Figure 1a, 1b, 1c); exophytic, vegetative tumours with multilobulated surface on perioral, nasolabial regions and chin (Figure 1a); moist red eroded and ulcerated areas in axillary and inguinal regions (Figure 1b, 1c) and onychia of all finger nails (Figure 1d). Her repeated skin biopsy revealed LCH with epidermal ulceration and subepidermal atypical histiocytoid cell infiltration with giant nuclei and pale cytoplasm. These cells had 'coffee bean-like' nuclei in papillary dermis extending into the epidermis with an admixture of inflammatory cells like eosinophils, neutrophils, lymphocytes and plasma cells in the dermis (figure 2a). Histiocyte markers (S100, CD1a) were positive on IHC staining (figure 2b, 2c). Laboratory tests were suggestive of hyperbilirubinemia (total/direct bilirubin: 7,3/6,2 mg/dL) and elevation of transaminases [aspartate aminotransferase (AST): 221 IU/L, alanine aminotransferase (ALT): 423 IU/L], alkaline phosphatase (ALP): 2873 IU/L, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT): 3020 IU/L and lactate dehydrogenase (LDH): 4726 IU/L, respectively. She had hyponatremia (128; N=135-145 mEq/L), with high levels of prolactin (28,79; N=4,23-23, 3 ng/mL) & thyroid-stimulating hormone (7,5; N=0,27-4,2 μ IU/mL). She had no bone marrow involvement. She had heterogeneity and hyperechogenic thickening around portal vein on liver ultrasonography (US) while she had a 38x32x29 mm solid lesion with cystic and necrotic components in the pons extending to

the cerebellary peduncles and indentation to the fourth ventricle on magnetic resonance imaging (MRI) (figure 3a, 3b, 3c). There were disseminated cervical, supraclavicular, axillary and intraabdominal LAPs with a greatest diameter of 40x11 mm close to the left carotid artery on toracoabdominal computerized tomography (CT). She had also disseminated millimetric cystic nodular pulmonary lesions with cystic hepatic involvement which were considered as LCH involvement after other causes were ruled out. She had central hypothyroidism without an additional thyroidal involvement. She had prominent regression in the LAPs, skin & nail lesions after one cycle of Ara-C and steroid. Hypothyroidism & DI were under control with thyroxin & vasopressine. However, radiotherapy (RT; 30 Gy) had to be applied for worsening left hemiparesis after the first cycle. She had radiation recall phenomena (RCP) though RCP is not so common with Ara-C (12). Second cycle of chemotherapy had to be delayed for 10 days after RT. Hyperbilirubinemia (total/direct bilirubin: 30,4/15 mg/dL, & transaminase elevation (AST: 218 IU/L, ALT: 518 IU/L) worsened rapidly in the following days. She was given dose-adjusted Ara-C & steroid with closer follow-up. She had clinical benefit especially in the skin lesions after two cycles, however hyperbilirubinemia persisted almost in less high levels (total/direct bilirubin: 16/8,2 mg/dL). She got worsened in the following weeks and lost-of follow-up after five weeks of best supportive care.

Case 2

A 37- year old male referred to our center with hearing loss. On physical examination, he had a 5x5mm polypoid lesion on external ear canal and a mobile 6,5x5 cm mass on his right scapula. He had a mass on his right mastoid on the posterior wall of the external ear canal involving petrous component and semicircular canals, extending to the sigmoid sinus with loss of right mastoid aeration on magnetic resonance imaging (figure 4a, 4b, 4c). He had also multiple axillary lymphadenopathies (LAP) and pelvic lytic lesions. There was a 6x4,5x4 cm mass expanding to the surrounding muscle with cortical destruction on the glenoid and spinous components of his right scapula on magnetic

resonance imaging (figure 5a, 5b, 5c). The biopsy of the scapular mass revealed LCH with positive CD1a staining (figure 6a, 6b). He had partial response with 2 cycles of vinblastine and steroid & still goes on chemotherapy .

Discussion

Langerhans cell histiocytosis is a rare disorder which might have atypical presentations & outcomes according to the involved sites (1-3). Histopathological evaluation needs IHC stains for histiocyte markers, like CD1a and S-100 (5,6). Both of our patients had positive staining on histopathology with atypical presentations.

The patients are classified as high or low risk according to visseral or nonvisseral involvement (13). Disseminated disease, organ dysfunction and younger age at presentation are generally poor prognostic factors while liver dysfunction was defined as the worst prognostic factor (13,14). Our first patient did well with slowly disseminating skin involvement for years and mild hypothyroidism with polydipsia due to CNS involvement for a year. However, she had worsened with liver involvement. Liver metastasis is a poor prognostic factor in LCH as mentioned above. It might mimic primary sclerosing cholangitis or nonsuppurative destructive cholangitis with cystic lesions as in our first patient. She had transaminase elevation and hyperbilirubinemia with heterogeneity & cystic lesions on liver imaging. However, she had mild regression in the liver despite prominent regression in the skin lesions after chemotherapy.

Thyroid involvement might also occur in LCH. Though skin lesions in LCH are common, scalp involvement without skull metastasis and dystrophic nail changes are

remarkable. The first patient had smoldering skin lesions, but her scalp lesions with nail dystrophy seem to differ from other common skin involvements in the literature. Hypothyroidism and DI associated with CNS involvement were under control with thyroxin & vasopressine besides chemotherapy, but RT had to be given since she had additional left hemiparesis related to the involvement of the pons.

Otologic involvement rate was 15%-61% whereas mastoid was reported as an involvement site in 4% of head and neck LCH patients (9,15). He had also scapular metastasis besides pelvic lesions. He had lateralization for mastoidal, scapular & pelvic bone lesions (i.e. all of the lesions were on the right). Bone metastasis is not rare in LCH but scapula is an uncommon site for metastasis, especially in those without disseminated bone involvement. We consider that lateralization of the involved sites, almost atypical sites for LCH seem to remarkable.

Conclusion

LCH has a widespread involvement and presentation according to the involved sites. Atypical bone metastasis and CNS involvement might accompany with other LCH involvements. Skin involvement is common, however nail dystrophy is rare. Prognosis is poor in visseral involvement, especially in liver metastasis. So, the patients with atypical presentations and/or visseral metastasis like liver involvement should be followed-up more carefully.

Conflict of interest: None

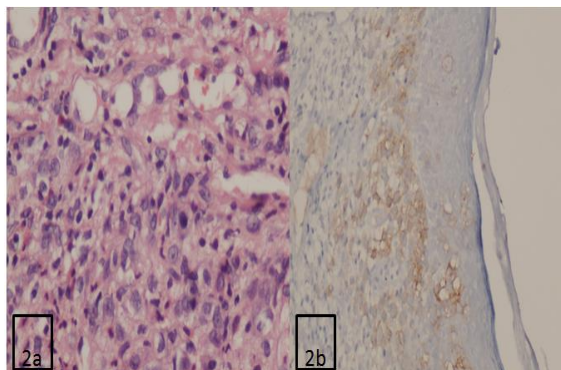


Figure 1a: Multiple erythematous-brownish papules with crusts merging to form plaques on forehead, nasolabial folds and multilobulated vegetating tumours on perioral region, left nasolabial sulcus and chin

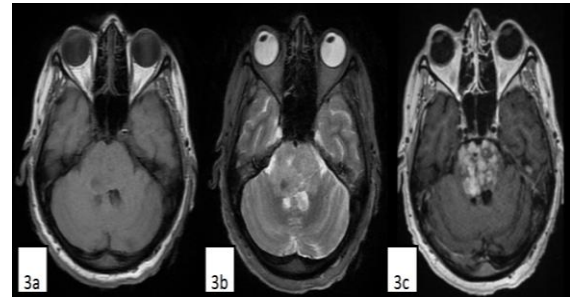
Figure 1b: Erythematous-brownish papules scattered over trunk and coalesced to form plaques on left nipple, areola and axillary region, eosion on left axillary fold

Figure 1c: Moist, red, eroded areas on vulva and inguinal folds and a whitish, erythematous, pedunculated, fleshy mass on right inguinal fold

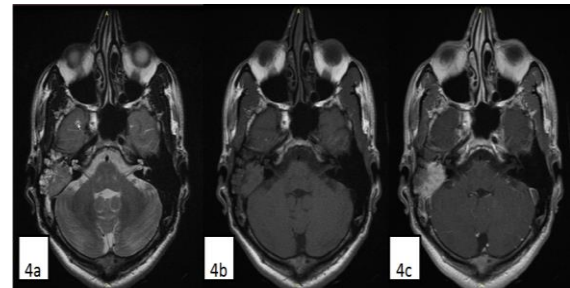
Figure 1d: Anonychia of all finger nails with centrally atrophic erythematous plaques with brownish to hemorrhagic crusts on distal parts of fingers.



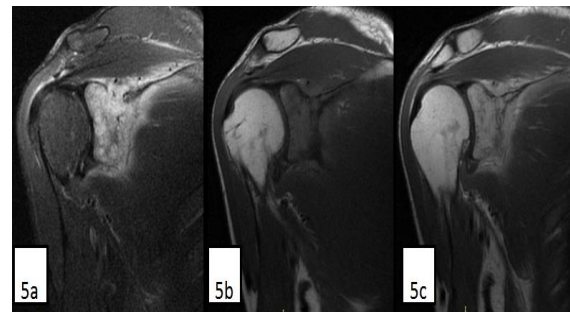
Figures 2a, 2b: Superficial dermal infiltration of atypical, eosinophilic large cells with pale cytoplasm, indented nuclei and large nucleus; atypical cell infiltration with positive CD1a (HE, x40 and IHC, x200)



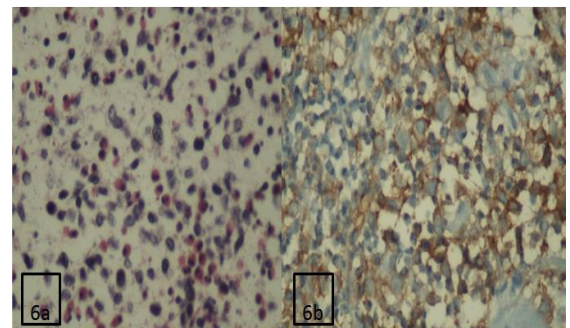
Figures 3a, 3b, 3c: Pons involvement on axial non-contrast T1- weighted, T2-weighted & contrasted T1-weighted magnetic resonanse imaging, respectively



Figures 4a, 4b, 4c: Mastoid lesion on axial T2-weighted, non-contrast T1-weighted & contrast T1-weighted magnetic resonanse imaging, respectively



Figures 5a, 5b, 5c: Scapular involvement on coronal fat-saturated T2-weighted, non-contrast T1-weighted & contrast T1-weighted magnetic resonanse imaging, respectively



Figures 6a, 6b: Atypical cell infiltration with eosinophils on hematoxylin-eosin & CD1a staining (HE, x40 and IHC, x40)

References

1. Kriz J, Eich HT, Bruns F, Heyd R, Schäfer U, Haverkamp U, Büntzel J, Seegenschmiedt H, Micke O. Radiotherapy in langerhans cell histiocytosis – a rare indication in a rare disease. *Radiat Oncol* 2013; 8: 233-8.
2. Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, Waxman J. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. *QJM* 2011; 104: 89-96.
3. Narula G, Bhagwat R, Arora B, Banavali S, Pai S, Nair C, Seth T, Laskar S, Muckaden M, Kurkure P, Parikh P. Clinico-biologic profile of Langerhans cell histiocytosis: a single institutional study. *Indian J Cancer* 2007;44:93-8.
4. Arico` M, Girschikofsky M, Ge`ne`reau T, Klersy C, McClain K, Grois N, Emile JF, Lukina E, De Juli E, Danesino C. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 16: 2341–8.
5. Lale S, Soto D, Wasserman PG. Role of fine needle aspiration in the diagnosis of the rare disease of langerhans cell histiocytosis in a child. *Case Rep Pathol* 2014; 2014: 724895. doi: 10.1155/2014/724895.
6. Lau EG, Stepenaskie S, Moran R, Quinn R, Matthew P, Smidt AC. “Blueberry muffin” rash and large right thigh mass: a unique presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Online J* 2013; 19: 18568
7. Uppal P, Bothra M, Seth R, Iyer V, Kabra SK. Clinical profile of Langerhans cell histiocytosis at a tertiary centre: a prospective study. *Indian j Pediatr* 2012; 79: 1463-7.
8. Al Salloom AA, Almalki ST, Almana H, Burdelski M. Diabetes insipidus and sclerosing cholangitis in a child may be a clue to the diagnosis of langerhans’ cell histiocytosis: A case report. *Int J Health Sci (Qassim)* 2013; 7: 284-51.
9. Bozdemir K, Tarlak B, Cakar H, Doblan A, Kutluhan A, Dilek I, Adıyaman Süngü N. Langerhans cell histiocytosis in bilateral mastoid cavity. *Case Rep Otolaryngol* 2013; 2013: 957926. doi: 10.1155/2013/957926.
10. Patten DK, Wani Z, Tolley N. Solitary langerhans histiocytosis of the thyroid gland: a case report and literature review. *Head Neck Pathol* 2012; 6: 279-89. doi: 10.1007/s12105-011-0321-8.
11. Aydoğdu K, Günay E, Fındık G, Günay S, Ağaçkiran Y, Kaya S, Karaoğlanoğlu N, Taştepe I. Pulmonary langerhans cell histiocytosis; characteristics of 11 cases. *Tuberk Toraks* 2013; 61: 333-41.
12. Burris HA 3rd, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist*. 2010;15: 1227-37.
13. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 291-5.
14. Abdallah M, Généreau T, Donadieu J, Emile JF, Chazouillères O, Gaujoux-Viala C, Cabane J. Langerhans’ cell histiocytosis of the liver in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 475-481.
15. Anonsen CK, Donaldson SS. “Langerhans’ cell histiocytosis of the head and neck,” *Laryngoscope* 1987; 97: 537-42.

Neuroendocrine tumor of the rectum detected incidentally: A case report

İnsidental olarak saptanan rektum nöroendokrin tümörü: Olgu sunumu

Orhan Üreyen¹, Enver İlhan¹, Uğur Gökçelli¹, Enver Vardar²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği,

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Departmanı

Dergiye Ulaşma Tarihi:13.08.2016 Dergiye Kabul Tarihi:28.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.13007

ÖZET

Nöroendokrin Tümörler (NET) kromaffin benzeri hücrelerden köken alır. Nadiren görülürler, vücudun herhangi bir yerini tutabilirler. Görüldükleri bölgeye ve organa göre farklı klinik ile ortaya çıkarlar. Çoğunlukla benign seyirli dirler ancak agresif de seyredebilirler. Rektal NET ler %90 oranında asemptomatik olup insidental olarak kolonoskopi esnasında saptanırlar. Burada Fournier Gangreni nedeniyle ostomi açılan ve ostomisinin kapatılması öncesinde rutin uyguladığımız kolonoskopi esnasında rektumda saptanan nöroendokrin tümör (NET G1) olgusunu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, kolonoskopi, rektum

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NET) are originated from chromaffin-like cells. They are rarely seen anywhere in the body and they occur with many different clinical situations by regions and organs where they appear. They are mostly benign but they can be aggressive. Rectal NETs are asymptomatic 90% and they are detected incidentally during colonoscopy. We presented a case that was opened ostomy for fournier's gangrene and diagnosed NET during routine colonoscopy, before the closing ostomy.

Keywords: neuroendocrine tumor, colonoscopy, rectum

Giriş

Nöroendokrin Tümörler (NET) kromaffin benzeri hücrelerden köken alır. Nadiren görülürler, vücudun herhangi bir yerini tutabilirler. Görüldükleri bölgeye ve organa göre farklı klinik ile ortaya çıkarlar (1). Çoğunlukla benign seyirli dirler ancak agresif de seyredebilirler. Rektal NET'ler %90 oranında asemptomatik olup genellikle insidental olarak saptanırlar.

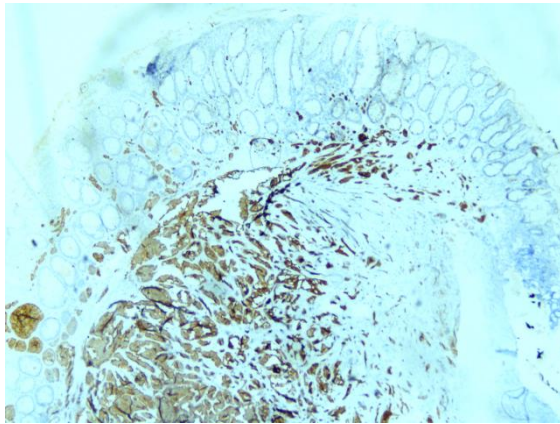
Rektal NET'ler tüm gastrointestinal NET'lerin %34' ünü oluşturur ve rektum en sık görülen bölgeler arasında yer almaktadır. Klinik semptomları, hastalığın görüldüğü organ ve endokrin fonksiyonlarına göre değişkenlik göstermektedir (2). Sürveyans analizlerinde gastrointestinal NET'lerin son yıllarda insidansının arttığı görülmektedir. Rektal NET'ler yıllık tüm NET'lerin %17.1'ini oluşturur (3). Aynı kolon kanseri gibi standart

tedavisi rezeksiyondur. Ancak lenf nodu metastazı varlığı, radikal rezeksiyon ya da lokal eksizyon yapılmasının en önemli belirleyicisidir (1). Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %90'larda iken bölgesel hastalıkta %60'larda ve özellikle karaciğer gibi uzak organlara yayılımında ise %24'lere inmektedir (4). Burada insidental olarak saptanan rektal NET olgusunun yönetimini sunduk.

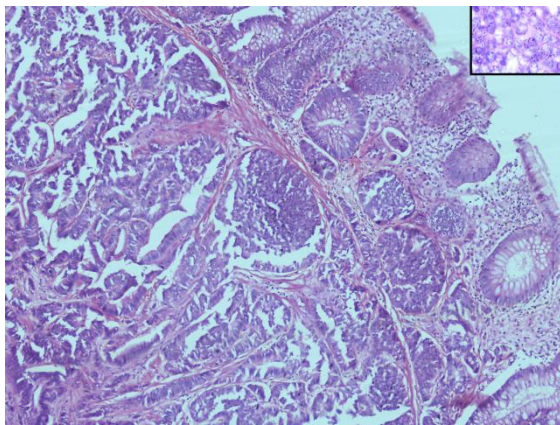
Olgu

Fournier Gangreni (FG) olan ve tedavisi için sigmoid loop kolostomi açılan 38 yaşında erkek olgunun FG tedavisi tamamlandıktan sonraki 4. ayında, ostomisi kapatılmadan önce yapılan kontrol kolonoskopisinde, rektum 7-8. cm arasında 10 mm çapında sesil, polipoid oluşum saptandı. Polipektomi uygulandı. Histopatolojik olarak; lamina propria ve submukozada yerleşmiş yaklaşık 4,5 mm çapında

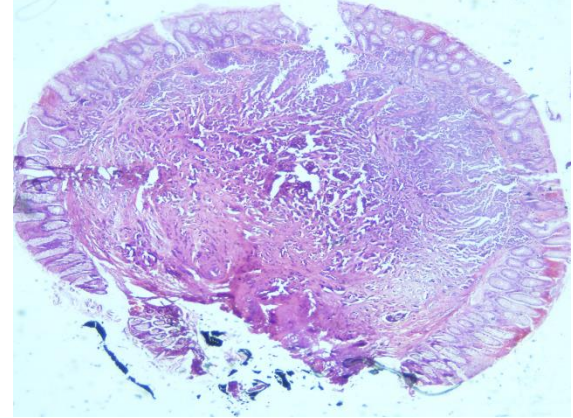
nöroendokrin tümör (NET G1) saptandı. Tümör koter sınırına çok yakın olmakla birlikte 50 mikronluk salim alan mevcuttu. Tümörde nekroz izlenmedi. İmmünohistokimyasal yöntemle uygulanan synaptofizin (+), kromogranin (+), cd56 (+), cd57 (+), nse (+), p53 (-), Ki 67 proliferasyon indeksi %2'nin altında (+), klasik ışık mikroskopisinde 10 büyük büyütme alanında 2'nin altında mitotik figür saptandı, egfr (-), mlh1 (+), pms2 (-), msh 2 (+), msh 6 (+)' olarak raporlandı (Resim 1,2,3). Tarama amaçlı üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopisi, endorektal ultrasonografi, batın manyetik rezonans görüntüleme, octreotid sintigrafisi ve uzak organ metastaz taraması olağan idi. Olgu tümör konseyinde görüşülerek takibe alındı. Ostomisi kapatıldı ve 20 aydır sorunsuz takip edilmektedir.



Figür 1: Tümör hücrelerinde immünohistokimyasal olarak sinaptofizin pozitifliği (Sinaptofizin - x20).



Figür 2: Submukozada ve lamina propriada da yer alan solid ve tubuler yapılar oluşturan tümör hücreleri (HE - x100). Sağ üst köşede ise büyük büyütmede nukleusların görünümü (HE - x400).



Figür 3: Küçük büyütmede lezyonun polipoid natürü, sağda tabanda yer alan kotere ait sınır izlenmektedir (HE - x20)

Tartışma

Rektum, NET'ler için ince bağırsak ve kolondan (apendiks dahil) sonra en sık görülen 3. bölgedir. Buna rağmen tüm rektal tümörlerin %1-2'sini oluştururlar. Rektal karsinoidler epitelyal tümörler olup glandların derin kısmına yerleşir. Tipik olarak muskularis mukozadan submukozaya ulaşır ve submukozal tümör gibi görünürler (5). Olgumuzda benzer özellikte olup yer yer mukoza görülse de genel olarak submukozaya yerleşmişti.

Rektal NET'lerin son 30 yılda görülme sıklığı 10 kat artmıştır. Buna endoskopik lezyon karakteristiklerinin daha iyi tanımlanması, kolonoskopiye ulaşımın kolaylaşması, kolorektal kanser tarama programlarının olması, kanser ve histoloji kayıtlarının daha dikkatli olarak veri tabanlarına aktarılmasıyla açıklanabilmektedir. Vakaların %50'den fazlasının çoğunluğu insidental olarak endoskopi esnasında saptanmaktadır. Çok az bir kısmı karın ağrısı, rektal kanama, kilo kaybı ve anorektal semptomlarla başvurmaktadır (3). Ayrıca karsinoid sendrom (cillte kızarma, ishal, karın ağrısı vb.) bulguları oldukça nadir görülmekte olup, olgumuzda da literatürle uyumlu olarak herhangi bir semptom ya da karsinoid sendrom bulgusu yoktu (5).

Endoskopik olarak rektal NET'ler adenomatöz ya da hiperplastik polipler gibi çok farklı görünümde olabilirler. Tipik özellikleri ise küçük, düz ve sapsız oluşlarıdır. Sıklıkla 1 cm altında, normal ya da mukozanın sarımsı renk değişikliği şeklindedirler. Bu lezyonlar genel olarak mukozanın derin tabakalarında ortaya çıkar ve mukozal yüzde bozulma

yapmazlar. Genellikle anal marjinden 5 cm proksimalde bulunur (5). Olgumuz, endoskopik olarak; görünüm, yerleşim ve boyut açısından rektal NET için tipik bulgulara sahipti.

Bu tümöre sahip hastaların sağ kalımını; tümör boyutu, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, histolojik grade gibi birçok faktör belirlemektedir. Yoon ve arkadaşları (5) 5 yıllık sağ kalımı tümör boyutu ≤ 1 cm, $>1 - \leq 2$ cm ve >2 cm nin üzerinde, sırasıyla % 96.7, % 87.7, ve % 50 bulmuşlardır. Tümörün uzak organ yayılımındaki en önemli faktör tümör çapı olarak bilinmektedir. Eğer 1 cm altında ise metastaz oranı %1.7 ile % 3.4 arasında değişmektedir (5). Bu durum bize tümör çapı ne olursa olsun malign potansiyeli olduğunu ve her olguda uzak organ taraması yapmamız gerektiğini göstermektedir. Olgumuzda tümör çapı 4.5 mm olmasına rağmen uzak organ taraması yapıldı ve herhangi bir metastaz saptanmadı.

Bu tümörler mitoz sayısı ve Ki 67 indeksine göre Grade 1, 2 ve 3 alt gruplarına ayrılmaktadır. Grade 1 ve 2 iyi diferansiye nöroendokrin tümör, grade 3 ise yüksek-grade nöroendokrin karsinom olarak adlandırılmaktadır (6). Olgumuzda Ki 67 % 2'nin altında ve mitoz sayısı 10 büyük büyütme alanında ikinin altında belirlendi. Olgumuz bu bulgularla en çok görülen ve en iyi histolojik tip olan grade 1 grubunda idi (3).

Prognoz araştırması yapan Weinstock ve arkadaşları (4) asemptomatik olguların prognozunun daha iyi olduğunu savunsalar da, Li ve arkadaşları (1) çalışmalarında, iki grup arasında fark olmadığını göstermiştir. Ancak bu çalışmada semptomatik olguların %81.7'si evre 1 olgulardan oluşmaktadır. O yüzden semptomların varlığında, hastalığın prognozu net olarak bilinmese de, erken evrede tespit edilmesinin en önemli faktör olduğu aşikardır. Tümör boyutu arttıkça uzak organ metastazı yaygın hale gelmektedir. Bununla birlikte 1 cm altında olsa bile, halen %1.7 ile 3.4 malign potansiyel taşımaktadır (7).

Tümör çapı, histolojik tip ve lenf nodu durumuna bakıldığında olgumuz oldukça iyi prognostik duruma sahipti. Rektal NET'ler genel olarak iyi seyretseler de en temel prognostik faktör olan tümör boyutunun artmadan saptanması hayati öneme sahiptir. Olgumuz her ne kadar FG gibi morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık geçirmiş olsa da bu hastalığın tedavisi nedeniyle uygulanan

ostomi sonrasında yapılan kontrol kolonoskopisinde NET saptanması bir şans olarak değerlendirilmiştir.

Tedavisinde tümörün rezeksiyonu primer yaklaşımdır. Cerrahi tedavide tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve invazyonun derinliği göz önüne alınarak endoskopik rezeksiyon, lokal eksizyon ve radikal rezeksiyon seçenekleri uygulanmaktadır. Endoskopik olarak çıkarılacak tümörlerde lenf nodu pozitifliği olmaması, mukoza ve submukoza altına inmemesi, tümör boyutunun küçük olması ve parça parça değil de bir bütün olarak çıkarılabilecek durumda olması gerekmektedir. Cerrahi tedavi seçiminde ise lokal (Transanal) rezeksiyon için tümörün 2 cm ve altında olması, lenf nodu tutulumu olmaması, düşük gradeli, derin yerleşimli olmaması gerekmektedir. Eğer tümörde muskularis propria tutulumu, lenf nodu tutulumu, 2 cm den büyük tümör çapı, yüksek grade (grade 3), invazyon varlığı yada ileri evre (Evre 2-4)'den en az birinin olması halinde total mezorektal eksizyonla beraber abdominoperineal ya da low anterior rezeksiyon önerilmektedir (3).

Sonuç olarak; rektal NET nadiren de olsa karşımıza çıkabilmektedir. Kolonoskopide saptanan lezyonlarda rektal NET akılda tutularak; küçük lezyonlarda salim cerrahi sınır ile endoskopik eksizyon her zaman ana hedef olmalıdır. Takip ve tedavisinde; evresinin yanı sıra hayati öneme sahip olan diğer prognostik faktörleri de göz önüne alarak uygun cerrahi yöntemin planlanması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Li P, Wu F, Zhao H, et al. Analysis of the factors affecting lymph node metastasis and the prognosis of rectal neuroendocrine tumors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8:13331-8
2. Wang YZ, Chauhan A, Hall MA. Adjuvant intraoperative post-dissectional tumor bed chemotherapy-A novel approach in treating midgut neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6:254-8
3. Basuroy R, Haji A, Ramage JK, Quaglia A, Srirajaskanthan R. Review article: the investigation and management of rectal neuroendocrine tumours. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;44:332-45
4. Weinstock B, Ward SC, Harpaz N, Warner RRP, Itzkowitz S, Kim MK. Clinical and Prognostic Features of Rectal Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2013;98:180-7



5. Yoon SN, Yu CS, Shin US, Kim CW, Lim SB, Kim JC. Clinicopathological characteristics of rectal carcinoids. *Int J Colorectal Dis.* 2010 25:1087–92
6. Washington K, Tang LH, Berlin J, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Neuroendocrine Tumors (Carcinoid Tumors) of the Colon and Rectum. *Endocrine.*

- Neuroendocrine Tumors of the Colon and Rectum. College of American Pathologists (CAP). 2013 (www.cap.org/cancerprotocols)
7. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1735–43

Unexpected enlargement of cardiac rhabdomyoma after spontaneous regression has begun in a newborn: A case report

Bir yenidoğanda kendiliğinden gerilemeye başladıktan sonra beklenmedik şekilde büyüyen kardiyak rabdomiyom: Olgu sunumu

İrfan Oğuz Şahin¹, Meriç Kaymak Cihan², Fatih Bolat³, Hazım Alper Gürsu⁴, Mehmet Atalar⁵, Esra Muslu Sayar⁶

¹Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

²Çocuk Hematoloji ve Onkolojisi Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

³Neonatoloji Bilim Dalı, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

⁴Çocuk kardiyolojisi, Sivas Devlet Hastanesi, Türkiye

⁵Radyoloji Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

⁶Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 31.05.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 01.11.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.08860

ÖZET

Kardiyak rabdomiyom (KRM) çocuklarda primer kardiyak tümörlerin en yaygın tipidir. Prognoz genellikle iyidir ve kendiliğinden gerileyip kaybolması neredeyse KRM doğası gereği olması beklenen bir sonuçtur. Bu yazıda doğum öncesi tespit edilen büyük KRM olan bir yenidoğan sunulmuştur. Takipte KRM'in doğuma kadar büyüdüğü ve doğumdan sonra beklendiği üzere kendiliğinden küçüldüğü görülmüştür. Yedinci günde KRM'in tekrar büyüdüğü ve mitral kapak üzerine yerleşik yeni bir KRM'in de eklenmesi ile önemli subaortik darlığa yol açtığı görülmüştür. Cerrahi girişim teknik zorluklar nedeniyle planlanmamış ve everolimus başlanmıştır. Olgu yaşamının 12. gününde kaybedilmiştir. Sonuç olarak, tam mekanizma anlaşılmadığı sürece, kendiliğinden gerileme KRM'ler için doğal bir sonuç olarak beklenmemeli ve KRM olan bütün yenidoğanlar kendiliğinden küçülme başlamış olsalar da muhtemel büyüme yönünden dikkatle takip edilmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak rabdomiyom, Kendiliğinden neoplazi gerilemesi, Yenidoğan

ABSTRACT

Cardiac rhabdomyoma (CRHM) is the most common type of primary cardiac tumors in children. The prognosis is generally favourable and spontaneous regression is almost accepted as natural history for CRHM. This report presents a newborn with large CRHM that was diagnosed prenatally. In the follow up, CRHM was enlarged until birth and spontaneously regressed after birth as expected. At the 7th day, CRHM was enlarged again and formed moderate subaortic stenosis with addition of a new CRHM located on the mitral valve. Surgical intervention was not planned for technical difficulties and everolimus was started. The patient was exitus at the 12th day of his life. In conclusion, until the exact mechanism is not understood, regression must not be accepted as natural history of CRHM and all of the newborns with CRHM including those that spontaneous regression begun must be followed carefully for possible enlargement.

Keywords: Cardiac rhabdomyoma, Spontaneous neoplasm regression, Newborn

Introduction:

Primary cardiac tumors are rare with an incidence of 0.027-0.8% in pediatric autopsies and the most common type is cardiac

rhabdomyoma (CRHM) (1). CRHMs are highly associated with tuberous sclerosis (TS) (2). Although CRHMs can enlarge in utero and early neonatal period, they are expected to regress spontaneously after birth (2,3). CRHMs

are generally asymptomatic but may result serious consequences like arrhythmias, obstruction, heart failure and sudden death according to their location (4).

Herein, we present a newborn with CRHM that was first regressed spontaneously and then re-enlarged. According to our knowledge, re-enlargement of CRHMs after regression begun was not reported previously in the literature. Written informed consent was obtained from the patients parents.

Case Report:

A term male infant was born at 37 weeks' gestational age with a birth weight of 2.30 kg (3th-10th percentiles). The prenatal ultrasound performed since 25th week had shown a large CRHM that was diminishing interventricular septum and occupying the most of the left and right ventricles (Fig. 1A). CRHM slightly increased in size but no evidence of ventricular outflow obstruction was observed at the prenatal follow up period. At birth, echocardiography confirmed the CRHM without hemodynamic consequences (Fig. 1B). Physical examination, family history, transfontanel-transabdominal ultrasounds and mutation analysis were negative for TS. Telecardiography showed massive cardiomegaly (Fig. 2A). There were not clues for respiratory distress or pneumonia. The serial echocardiography studies during the first days showed spontaneous reduction in size of the CRHMs (Fig. 1C). Oxygen saturation was %88-94 but there was severe respiratory acidosis (pH: 7.0-7.1, pCO₂: 65-70 mmHg) against adequate mechanic ventilation support. Thorax computerized tomography showed bilateral lung immaturity and serious cardiomegaly that lessens lung capacity (Fig. 2B). At the 7th day of life, CRHM was enlarged to its first size and a new CRHM (7.9x10.6 mm) was visualized on the mitral anterior leaflet (Fig. 1D). These formed a moderate subaortic stenosis (Fig. 1E). Considering the hemodynamic and respiratory consequences of the CRHMs and the technical challenges of cardiac surgery for diminished interventricular septum, pharmacological size reduction was contemplated with a multidisciplinary meeting. After parents approval, enteral everolimus 0.25 mg 2 days a week was started on the 7th day of life in the absence of any infections. Electrolytes,

complete blood count, blood urea nitrogen, creatinine, hepatic enzymes and triglyceride monitoring has yielded no concerns during treatment. Severe respiratory acidosis was persisted during treatment. The patient was exitus at the 12th day of his life without a chance to see the effect of everolimus.

Discussion:

Although rare, CRHMs account for up to 80% of fetal cardiac tumors (5). Approximately 80% of children with CRHM have clinical or radiologic findings or family history of TS (4). Our case had no features of TS and was one of the cases with isolated CRHM.

The natural history of CRHMs is generally favorable and they regress beyond the 3rd trimester (2); however enlargement 2nd-3rd trimesters and early neonatal period is frequent (6-8). After birth, it is expected CRHMs to regress partially or completely during the first year of life (5). Complete resolution of the CRHMs occurs at more than 80% of cases within infancy and early childhood (2). Although the regression mechanism is not yet well understood, it is thought to be associated with decreasing levels of maternal hormones. In a report, CRHM was regressed completely with 3 months of everolimus and then enlarged in 2 weeks after cessation. Rapid regression of the tumor was documented after medication again. Our patient has distinction of showing both spontaneous regression (Fig. 1C) and re-enlargement (Fig. 1d) of CRHM in the early neonatal period. An additional CRHM was observed on the mitral anterior leaflet at the 7th day (Fig. 1D). Actually, we think that it was not a new CRHM and enlarged old CRHM that could not be visualized before. According to our knowledge, our case is the first one that showed spontaneous re-enlargement after spontaneous regression in the literature.

Conservative approaches remain as standard treatment for cardiac CRHMs in the absence of severe hemodynamic sequelae owing to the natural process of tumor regression over time (5). Although most CRHMs are asymptomatic; heart failure, arrhythmias, intracardiac blood flow obstruction and respiratory system problems related to CRHM are rarely reported depending on CRHM's

localization (9). Surgical treatment is suggested for these consequences in the absence of technical problems (10).

We planned to observe the patient in intensive care unit and the first 3 days was satisfactory. At the 7th day, moderate subaortic stenosis was formed with the enlargement of opposite CRHMs located at the left ventricle outflow tract (Fig. 1E). Additionally, there was a severe and persistent respiratory acidosis thought to be associated with serious cardiomegaly that lessens lung capacity. Curative surgical treatment was not possible due to diminished and extremely involved interventricular septum. Medical alternatives were discussed in multidisciplinary meeting of neonatology, pediatric cardiology and pediatric hematology specialists.

Although they are not approved by Food and Drug Administration, mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors are currently under investigation as a treatment option for CRHMs especially for those with technical difficulties for surgery (11). Everolimus appears to be a reasonable therapeutic alternative to surgery in symptomatic infants in whom spontaneous regression cannot be awaited (5) and successful results are reported with everolimus (3,5,11,12). Adverse effects of everolimus include myelosuppression, peripheral edema, increased

creatinine level, diarrhea, nausea, urinary tract infections, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, mouth ulcers, hepatotoxicity, proteinuria, and impaired wound healing (13).

We decided to use everolimus to minimize the CRHMs but the patient was exitus at the 5th day of treatment. It is not possible to mention the efficacy or adverse effect profile of everolimus owing to insufficient treatment period in our case.

Conclusion:

The natural progression of cardiac rhabdomyomas is to regress after birth. This is thought to be related with decreasing levels of maternal hormones but the exact mechanism is unknown. Our case showed that an unnatural scenario in which re-enlargement after regression period is possible and must be kept in view. We believe that further studies will clarify the exact mechanism of regression and will provide knowledge to guess which CRHMs would regress and which would not.

Conflict of interest: None

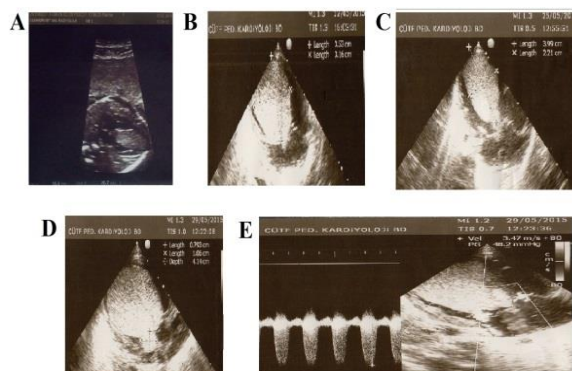


Figure 1: Echocardiographic images of the patient. (A) Two dimensional view at the 25th weeks of gestation, (B) at the 1st day after birth, (C) at the 3rd day after birth (D) at the 7th day after birth and (E) continuous wave Doppler showing subaortic moderate stenosis.

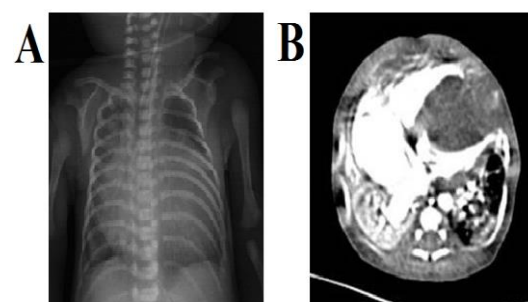


Figure 2: (A) Telecardiography and (B) thorax computerized tomography views of the patient showing serious cardiomegaly and lung immaturity.

References

1. Nadas AS, Ellison RC. Cardiac tumors in infancy. *Am J Cardiol*. 1968;21:363-66
2. Bader RS, Chitayat D, Kelly E, et al. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr*. 2003;143:620-4
3. Tiberio D, Franz DN, Phillips JR. Regression of a cardiac rhabdomyoma in a patient receiving everolimus. *Pediatrics*. 2011;127:1335-7
4. Atalay S, Aypar E, Uçar T, et al. Fetal and neonatal cardiac rhabdomyomas: clinical presentation, outcome and association with tuberous sclerosis complex. *Turk J Pediatr*. 2010;52:481-7
5. Mlczech E, Hanslik A, Luckner D, Kitzmüller E, Prayer D, Michel-Behnke I. Prenatal diagnosis of giant cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex: a new therapeutic option with everolimus. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45:618-21
6. Tworetzky W, McElhinney DB, Margossian R, et al. Association between cardiac tumors and tuberous sclerosis in the fetus and neonate. *Am J Cardiol*. 2003;92:487-9
7. Watanabe T, Hojo Y, Kozaki T, Nagashima M, Ando M. Hypoplastic left heart syndrome with rhabdomyoma of the left ventricle. *Pediatr Cardiol*. 1991;12:121-2
8. Nir A, Ekstein S, Nadjari M, Raas-Rothschild A, Rein AJ. Rhabdomyoma in the fetus: illustration of tumor growth during the second half of gestation. *Pediatr Cardiol*. 2001;22: 515-8
9. Goyer I, Dahdah N, Major P. Use of mTOR inhibitor everolimus in three neonates for treatment of tumors associated with tuberous sclerosis complex. *Pediatr Neurol*. 2015;52:450-3
10. Castilla Cabanes E, Lacambra Blasco I. Multiple cardiac rhabdomyomas, wolff-Parkinson-white syndrome, and tuberous sclerosis: aninfrequent combination. *Case Rep Pediatr*. 2014; 973040
11. Doğan V, Yeşil Ş, Kayalı Ş, et al. Regression of symptomatic multiple cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosiscomplex in a newborn receiving everolimus. *J Trop Pediatr*. 2015;61:74-7
12. Demir HA, Ekici F, Yazal Erdem A, Emir S, Tunç B. Everolimus: a challenging drug in the treatment of multifocal inoperable cardiac rhabdomyoma. *Pediatrics*. 2012;130:243-7
13. Gurk-Turner C, Manitpisitkul W, Cooper M. A comprehensive review of everolimus clinic reports: a new mammalian target of rapamycin inhibitor. *Transplantation*. 2012;94:659-68

A Rare Case: Signet-Ring Cell Adenocarcinoma of the Bladder

Nadir Görülen Bir Vaka: Mesanenin Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinomu Olgu Sunumu

Eşref Oğuz Güven¹, Erman Damar¹, Erdem Öztürk¹, Taha Numan Yıkılmaz¹, Halil Başar¹

¹Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Üroloji Bölümü, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 22.01.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 16.02.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.99608

ÖZET

Mesane adenokarsinomları genellikle metastatik orijinlidirler. Primer mesane adenokarsinomları çok nadir görülürler. Prognozları kötüdür. Tanı anında çoğunlukla kasa invaziv olmuş durumdadırlar. Radyoterapinin etkili olmadığı bu tümörlerde, kemoterapi deneyimi ise azdır. Erken evrede tespit edilen primer mesane adenokarsinomlarında, en iyi tedavi seçeneği halen radikal sistektomidir.

Anahtar Kelimeler: taşlı yüzük hücreli kanser, mesane tümörü, adenokanser

ABSTRACT

Adenocarcinomas of the bladder are mostly metastatic in origin. Primary adenocarcinomas are very rare bladder tumours. During diagnosis they are usually muscle invasive. Their prognosis are poor. Radiotherapy has little effect if any, at this tumour, Experience for chemotherapy is sparse. Currently, the best treatment choice for localised primary bladder adenocarcinoma is radical cystectomy.

Keywords: signet-ring cell carcinoma, bladder carcinoma, adenocarcinoma

Giriş:

Mesane kanseri, üriner sistem tümörleri içerisinde 2. sıklıkta görülen kanser olup, bunların da %90'ını transizyonel hücreli karsinom oluşturmaktadır. Mesane adenokarsinomları ise çok nadir görülmektedir ve mesane tümörleri içerisindeki oranı %0,5-2 arasında değişmektedir (1).

Müsinöz, taşlı yüzük hücreli ve şeffaf hücreli gibi histolojik alt tipleri bulunan mesane adenokarsinomları, son derece agresif ve fatal tümörlerdir. Taşlı yüzük hücreli kanser oldukça nadir görülen progresif seyirli, tedaviye dirençli ve fatal mesane karsinomlarıdır. Sıklıkla erkeklerde ve ortalama 61 yaşında görülmektedir. Olguların yarısında metastaz eşlik etmektedir. Yaygın mesane duvar kalınlaşması ve yaygın tümör tutulumu ile karakterizedir. Olguların yaklaşık yarısında başlangıçta üreteral obstrüksiyon bulunmaktadır. Tümörler erken lokal metastazlar yapmaktadır, uzak metastazları ise lenf nodlarına, kemiğe, overlere, plevraya, perikardiuma ve meninkslere olmaktadır.

Düşük evreli adenokarsinomlarda en etkin tedavi radikal cerrahi olup, radyoterapi ve kemoterapinin etkisi sınırlıdır.

Olgu Sunumu:

48 yaşındaki erkek hasta hematüri şikayetiyle hastanemize başvurdu. Ultrasonografide sağ böbrek atrofik sol böbrekte ileri derece hidronefroz, mesane tabanında 7,5 cm'lik kitle saptanması üzerine sol nefrostomi kateteri takılan hastanın sistoskopisinde mesane ileri derecede hemorajik, trabeküle idi ve sol üreter orifisi görülemedi. Kitleye transüretral rezeksiyon uygulandı ve patolojisi taşlı yüzük hücreli karsinom ile uyumlu olarak rapor edildi. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda CK20 ve CDX2 ile pozitif; CK7, trombomodulin ve p63 ile negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular eşliğinde tümörün kolorektal sistemden metastaz olabileceği düşünüldü. Hastanın gastrointestinal sistem taramasında patolojik oluşuma rastlanmadı. Radyolojik değerlendirmelerinde sol parailiak alanda 23x11 mm, sağ parailiak alanda 12x11

mm boyutlu lenfadenopatilere rastlandı. Hataya radikal sistoprostatektomi ve üreterokutaneostomi yapıldı. Postop patolojisi, taşlı yüzük hücresi morfolojisi dominant mesane adenokarsinomu (Şekil 1), sol ve sağ pelvik lenfadenektomi materyalinde adenokarsinom metastazı saptanan hasta, postoperatif dönemde yara yeri evisserasyonu, bilateral derin ven trombozu, ABY tablosu, solunum yetmezliği gelişmesi üzerine 2 ay yoğun bakım ünitesinde takip edildikten sonra ex oldu.

Tartışma:

Adenokarsinomlar, mesane kanserleri içerisinde nadir görülen tümörler olup primer mesane kanserlerinin %0,5-2'sini oluştururlar (1). Oldukça agresif seyirli ve fatal karakterde olup, tanı anında büyük çoğunluğu kasa invaze olmuş durumdadır.

Tümörün kaynaklandığı yere göre vezikal, urakal veya metastatik orijinli olabilirler. Metastatik olanlarda primer kaynak; mide, barsaklar, over, endometrium veya prostat olabilir. Bütün mesane adenokarsinomlarının %35'i urakal orijinlidir (2). Urakal adenokarsinomlar hematüri ve batında palpabl kitle ile başvururlar. Göbek deliğinden kanlı ya da mukuslu bir akıntı şeklinde de ortaya çıkabilir. Urakal karsinomlar daha çok mesane kubbe ve ön duvarında, daha seyrek olarak posterior duvarda gelişir. Umbilikusa uzanabilir. Genellikle mesane kubbesinde kas tabaka yerleşimlidir. Mukozaya uzanım gösterebilir ve ülserasyona neden olabilir. Urakustan ayrı olabilir veya urakus kalıntıları hattı boyunca ilerleyip Retzius boşluğunu invaze edebilir. Ön batin duvarına ulaşabilir. İntravenöz pyelografide, mesane kubbesinde dolma defekti veya kalsifikasyon izlenebilir. Tümörün kesit yüzü müsin içeriğine bağlı olarak parlak renklidir.

Urakal adenokarsinomlar, müsinoz, enterik, taşlı yüzük hücreli, mikst ve sınıflandırılmayan (NOS) olarak gruplara ayrılmaktadır. Urakal tümörlerin prognozu non-urakal tümörlerden daha iyidir (3).

Bir tümörün urakal adenokarsinom olarak kabul edilebilmesi için (4); mesane kubbesinde yerleşmeli, sistitis sistika veya sistitis glandularis olmamalı, kas veya derin dokulara invaze olmalı, epitel intakt veya ülsere olmalı, urakal kalıntılar olmalı, suprapubik kitle

olmalı, tümör ile yüzey epiteli arasında keskin bir sınır bulunmalı, tümör mesane duvarında olmalı ve Retzius boşluğuna ilerlemelidir.

Mesane adenokarsinomlarının, histopatolojik görünümüne göre de glandüler, kolloid, papiller, şeffaf hücreli ve taşlı yüzük hücreli tipleri vardır. Diğer alt türlerin prognoza etkileri kesin bilinmemekle beraber taşlı yüzük hücreli olanda prognoz daha kötüdür (5). Taşlı yüzük hücreli karsinomu ilk olarak 1955 yılında Saphir tarafından tanımlanmıştır (2). Histopatolojisinde, karakteristik intrasitoplazmik müsin birikimine bağlı olarak, çekirdek, hücrenin bir kenarında yerleşmiş olarak izlenir.

Tedavide genel olarak radikal cerrahi uygulanmaktadır. Sağkalım oranları genel olarak kötü olup, %27-61 arasında bildirilmiştir. Hastaların $\frac{3}{4}$ 'ü erkek olup, 5-6. dekatlarda göreceli olarak daha sık rastlanmaktadır. Hastalarda, en sık görülen semptom %79 ile pollaküri olup, %65 hematüri, %7 idrar retansiyonu, %7 üreteral obstrüksiyona bağlı suprapubik ağrı görülmektedir. Dizüri, urgency, suprapubik kitle, rektal muayenede tespit edilen endüre kitle de görülebilir. Bazen de Kruckenberg tümörü gibi sıradışı bir şekilde ortaya çıkabilirler (6).

Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom olgularının %30'unda sistoskopik bulgular spesifik değildir ve subepitelyal infiltratif gelişim nedeniyle ekzofitik bir tümör görüntüsü yoktur. Sessiz, asemptomatik lokal ilerleme nedeniyle geç tanı alırlar. Radyolojik olarak mesane duvar kalınlaşması şeklinde bulgu verir. Gastrointestinal sistemden metastaz sıklıktadır. Primer ve metastatik adenokarsinom tanısı Wheeler ve Hill tarafından belirtilen; tümöre eşlik eden sistitis glandularis veya sistitis sistikanın bulunması, tümör lokalizasyonunun mesane tabanı veya yan duvarın da olması, non-neoplastik mesane epitelinde adenokarsinom olması kriterlerine dayanır (7).

Bizim olgumuzda, tümöre eşlik eden sistitis glandularis bulunmazken tümörün mesane tabanı ve yan duvarı tutması ve abdominal tomografi ve gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi sonuçlarının başka bir primer tümör odağını göstermemesi nedeniyle, primer mesane adenokarsinomu olarak kabul edilmiştir.

Ayrıca sitolojik idrar örneklerinde, taşlı yüzük hücrelerinin bulunabileceği bazı yazarlar

tarafından bildirilmiştir (2). Bizim olgumuzda ise sistoskopi sırasında alınan idrarın sitolojik incelemesinde malign hücreler izlenmesine rağmen, taşlı yüzük hücreleri izlenmemiştir.

Mesane adenokarsinomları genellikle radyoterapi veya kemoterapiye cevap vermezler. Bazı olgularda standart MVAC tedavisi veya Gemitabin+Sisplatin rejimine kısmi yanıt görülebilir. Tedavide radikal sistektomi+pelvik lenfadenektomi en etkin tedavidir. Taşlı yüzük hücreli tipinde ise kemoterapi olarak 5-Florourasil, Doxorubisin ve Sisplatin kombinasyonunun kullanımı denlenmektedir. Bu yaklaşımın temeli GİS taşlı yüzük hücreli adenokarsinom tedavisinin sonuçlarına dayanmaktadır. Literatürde yüzeysel mesane adenokarsinomu ile ilgili veriler azdır, intravezikal BCG tedavisinin olumlu etkileri bildirilmiştir. Transüretral rezeksiyon ve radyoterapi kombine tedavisinin sonuçları da yeterli değildir ve 5 yıllık sağkalım ancak %19-33 civarındadır. Parsiyel sistektomi sonuçları da

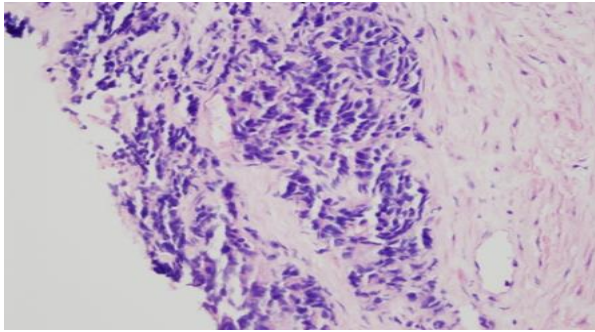
aynı şekilde kötü olarak bildirilmiştir (8). Sonuç olarak bu tümörlerde, her türlü tedaviye rağmen 5 yıllık yaşam beklentisi % 40'ın altındadır.

Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomda toplam sağ kalım oranı 2 yılda %43'tür. Japonya'da yapılan bir çalışmada primer taşlı yüzük hücreli mesane kanseri olan bir hastanın 90 aylık takibi sunulmuştur. Hastaya radikal sistektomi ve adjuvan S-1 (oral floroprimidin) ve Sisplatin kombinasyonu uygulanmıştır. Literatürdeki kombinasyon tedavisinin etkili olduğu en uzun süreli olgudur (9).

Sonuç:

Mesanenin taşlı yüzük hücreli karsinomu nadir görülen bir vaka olmakla birlikte prognozu kötü olan bir tümördür. Genellikle radyoterapi ve kemoterapiye iyi cevap vermedikleri için tedavi protokolü net değildir.

Çıkar Çatışması: Yok



Resim 1: Taşlı yüzük hücreli mesane adenokarsinomu morfolojisi.

Referanslar

1. Thomas DG, Ward AM, Williams JL: A study of 52 cases of adenocarcinoma of the bladder. Br J Urol 1971;43:4-15
2. Fiter L, Gimeno F, Martin L, et al. Signet-ring cell adenocarcinoma of bladder. Urology 1993;41:30-3
3. Grignan DJ, Ro JY, Ayala AG, et al: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. Cancer, 1991;67: 2165- 72
4. Johnson DE, Hogan JM, Ayala AG. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. South Med J 1972;65(5):527-30
5. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological analysis of 72 cases. Cancer 1991;67:2165-72
6. Bowlby LS, Smith ML. Signet ring cell carcinoma of the urinary bladder. Primary presentation as a Krukenberg tumor. Gynecol Oncol 1986;25:376-81.
7. Dahm P, Gschwend JE. Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. Eur Urol 2003;44:672-681
8. Abenoza P, Manivel C, Fraley E. Primary adenocarcinoma of urinary bladder. Clinicopathologic study of 16 cases. Urology 1987;29(1):9-14
9. Hamakawa T, Kojima Y, Naiki T, et al. Long-term survival of a patient with invasive signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder managed by combined s-1 and Cisplatin adjuvant chemotherapy. Case Rep Urol 2013

Bleomycin Induced Organized Pnömonia in Synchronus Bilateral Seminoma

Senkron Bilateral Seminomlu Hastada Bleomisine Bağlı Organize Pnömoni

Ferit Aslan¹, Ömür Berna Öksüzöğlu¹

¹Ankara Dr. Abdurrahman Yurtarslan Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.05.2016 Dergiye Kabul Tarihi:10.9.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.54376

Anahtar Kelimeler: Bleomisin, Akciğer Toksisitesi, Seminom

Keywords: Bleomycin, Lung Toxicity, Seminoma

Sayın Editör,

Bleomisin özefagus, serviks, baş boyun scc (skuamöz hücreli karsinom), germ hücreli tümör, hodgkin ve non-hodgkin lenfoma gibi geniş bir alanda kullanımı olan kemoterapötik bir ajandır. Bleomisin tedavisinin en önemli kısıtlayıcı toksisitesi yaşamı tehdit edebilecek olan akciğerde intertisyel fibrozis (fibrozan alveolit)'tir. Bleomisin kullananlarda sıklığı %10'lara kadar varmaktadır. Organize pnömoni ve hipersensitivite pnömoniti daha az görülen toksisiteleridir. Patofizyolojisinde artmış sitokin hasarı, oksidatif stres, reaktif oksijen radikalleri ve azalmış bleomisin hidrolaz aktivitesi vardır (1,2). Tanısı klinik semptomlar, radyolojik bulgular ve pulmoner fonksiyon testler kullanılarak konur. Risk faktörleri olarak yaş, toplam kullanılan doz, sigara kullanımı, bilinen akciğer hastalığı, yüksek doz oksijen tedavisi, GCSF (granulosit koloni situmule edici faktör) kullanımı, renal yetmezlik, radyoterapi ve sisplatin gibi kemoterapötik ajanlarla kullanımı sayılabilir. Toplamda 360 mg/m²'yi aşan dozlarda toksisite belirgin artar. DLCO (karbonmonoksit difüzyon testi) risk faktörleri olan hastalarda bleomisin toksisitesini erken predikte edebilecek bir testtir (3). Tedavisinde steroidler kullanılır. Fibrozis gelişmemiş hastalarda akciğer bulguları reversibl olabilmektedir (2).

3984 testiküler kanserli hastanın değerlendirildiği retrospektif değerlendirmede senkron testis görülme oranı %0.25 saptanmıştır (4). Bizde nadir görülen bilateral seminomlu hastada ve nispeten daha az

görülen bleomisine bağlı organize pnömonili hastayı sunmayı amaçladık.

47 yaşında erkek, bilateral testiküler şişlik nedeniyle tetkik edilirken germ hücreli tümör öntanısıyla bilateral orşiektomi yapılıyor. Sağ testiste T1N0M0, sol testiste T2N0M0 klasik seminom saptanıyor.1 kür Adjuvan karboplatin veriliyor. Adjuvan tedaviden 23 ay sonra sol paraaortik 12,5 cm lik nüks paraaortik lap saptanıyor. 4 kür BEP (Bleomisin, Etopozid, Sisplatin) verilen hastada, tedavi sonrasında 2 adet 2,6 cm lik rezidü lezyonları kalıyor. PET CT (Pozitron Emizyon Bilgisayarlı Tomografi)' de bu rezidü lezyonlarda tutulumu olmayan hastada nüks riski göz önünde tutularak 30 Gy (Gray) radyoterapi verilip takibe alınıyor.

4 kür BEP sonunda daha önce olmayan efor dispnesi, öksürük şikâyeti nedeniyle başvuruyor. Kardiyak açıdan değerlendirilen hastanın EF (Ejeksiyon Fraksiyonu) %55-60 olup kardiyak bir patoloji saptanmıyor.

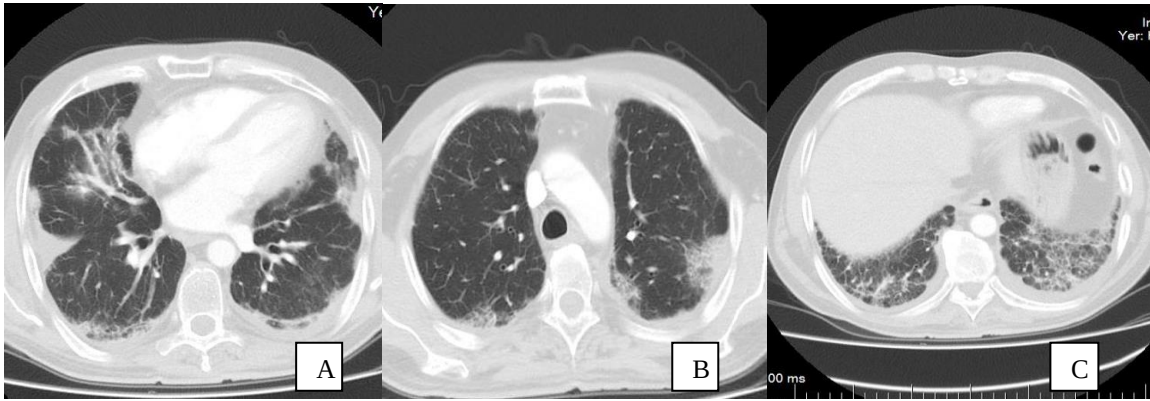
PA (Posterior Anterior) Ac (akciğer) grafisinde bilateral efuzyonu olan hastaya toraks BT (Bilgisayarlı Tomografi) çekildi. Toraks BT' de yaygın buzlu cam dansiteleri ve bilaterral 2-3 cm lik plevral efuzyonu mevcuttu (Resim A,B,C). Hastanın enfeksiyöz nedenler açısından değerlendirildi. Enfeksiyon kliniği olmayan hastada enfeksiyöz patolojiler düşünülmeydi. Plevra sıvı sitolojisi değerlendirilen hastanın plevra sitolojisinde enflamatuvar hücreler mevcuttu. Plevral sıvı incelemesi eksuda karakterinde idi. Pulmoner emboli olasılığı açısından çekilen toraks angio bt sinde pulmoner arterler açıldı. Hastanın 4

kürde toplam 360 mg bleomisin aldığı göz önünde tutularak, hastanın ac bulguları bleomisinin akciğer toksisitesi lehinde değerlendirildi. Hastaya steroid tedavisi başlandı. Steroid tedavisi alırken şikayetlerinde başlangıca göre azalma olduğu gözlemlendi. Steroid azaltılarak kesilmesi önerilerek takibe alındı.

Sonuç olarak risk faktörleride göz önünde tutularak, küratif tedavi şansı olan germ hücreli tümörlerde bleomisine bağlı akciğer toksisitesi

akılda tutulmalı. Henüz fibrozis gelişmemiş hastalarda tedavinin kesilmesi, uygun hastalarda steroid tedavisiyle toksisitenin reversibl de olabileceği göz önüne alınmalı. Bizde nadir görülen senkron bilateral seminomlu bir olgudaki hem yaklaşımımızı hemde bleomisine bağlı organize pnömonili olguyu sunmak istedik.

Çıkar Çatışması: Yok



Resim A,B,C: Her iki akciğerde alt lob bazallerde baskın bilateral yer yer yamalı tazda interlobüler ve intralobüler septal kalınlaşma alanlarına eşlik eden buzlu cam dansiteleri mevcut.

Referanslar

1. Camus P. İnterisyel lung disease from drugs,biologics and radiation in :interisyel lung disease. 5th ed. Schwarz MI,king te Jr(Eds).People 's Medical Publishing House Shelton, CT 2011. p.637
2. Sleijfer S. Bleomycin –induced pneumonitis Chest 2001;120:617
3. O’Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, et al. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ- cell tumors. Ann Oncology 2003 ;14;91
4. Holzbeierlein JM, Sogani PC, Sheinfeld J. Histology and clinical outcomes in patients with bilateral testicular germ cell tumors: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience 1950 to 2001. J Urol.2003;169:2122–5