

Radical nephrectomy for large renal tumors: evaluate perioperative and oncological outcomes of stage T2a and T2b

Büyük renal kitlelerde radikal nefrektomi: T2a ve T2b renal tümörlerde perioperatif ve onkolojik sonuçların değerlendirilmesi

Taha Numan Yıkılmaz¹, Erdem Öztürk¹, Halil Başar¹

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.04.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 04.05.2017Doi: 10.5505/aot.2017.21932

ÖZET

Giriş: Yedi cm ve üzerindeki renal malignitelere açık radikal nefrektominin perioperatif ve onkolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Haziran 2010 ile Ocak 2015 tarihleri arasında T2 klinik evre (>7 cm) ile açık radikal nefrektomi yapılan 36 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Operasyon sonrası nihai patolojileri onkositom, anjiyomyolipom ve ksanto granülatöz piyelonefrit gelen 5 olgu çalışma dışı bırakıldı. Olgular klinik evrelerine göre 2 gruba ayrıldı: T2a (7-10 cm) ve T2b (<10 cm). Olguların demografik özellikleri, tümörün karakteristik özellikleri, perioperatif ve onkolojik sonuçlar kayıt edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 31 olgunun 23 tanesinin (%71) klinik evresi T2a, 8'inin ise (%29) T2b. Tümör boyutu 10 cm altında bulunan 23 olgunun 8 tanesinde (%34), T2b tümörlerde ise 4 olguda (%50) patolojik evre artmıştır. Olguların %61'inde klinik ve patolojik evre korele bulunmuştur. Toplam 9 olguda (%29) rekürrens gelişmiş bunların 5 tanesi (%16) lokal nüks, 4 tanesi ise (%13) uzak metastaz şeklindedir. Uzak metastazların 2 tanesi akciğere birer tanesi ise kemik ve beyine olmuştur.

Sonuç: Rekürrens ile papiller histolojik varyantın, yüksek Fuhrman derecesinin, vasküler tutulumun ve perinefritik yayılımın ilişkili olduğu gözlenmiştir. Klinik T2b varlığının rekürrens ihtimalini artırdığı ancak tek başına rekürrensle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, radikal nefrektomi, onkolojik sonuçlar

ABSTRACT

Objective: We aimed analyzing the perioperative and oncological outcomes of >7 cm renal tumors treated with open radical nephrectomy.

Material and Methods: We retrospectively reviewed records of 36 cases undergoing open radical nephrectomy due to T2 clinical stage (>7 cm) between June 2010 and October 2015. Five cases were excluded which have pathology with oncocytoma, angiomyolipoma and xantha granulatous pyelonephritis. The cases were divided into 2 groups: T2a (7-10 cm) and T2b (<10 cm). The cases demographics, tumor characteristics, perioperative and oncological outcomes were compared.

Results: Of the 31 cases, 23 (71%) had tumors stage T2a and 8 (29%) had tumors clinical stage T2b. The tumor stage was more often up staged 8 cases (34%) in 23 patients at <10 cm, 4 cases (50%) in 8 patients at >10 cm. The clinical stage correlated with the pathologic size in 61% of the patients. A total of 9 cases (29%) developed recurrence, including 5 (16%) with local and 4 (13%) with distant recurrence. The sites of distant recurrence included lung in 2, brain in 1 and bone in 1 case.

Conclusion: The significant predictors of recurrence were papillar histological variant, high Fuhrman grade, renal vein invasion and perinephric extension. Stage T2b increased recurrence risk but not alone.

Key Words: Renal cell carcinoma, radical nephrectomy, oncological outcomes

Giriş

Böbrek hücreli kanser (BHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktayken ürolojik tümörler

arasında en sık görülen 3. kanser türüdür. Özellikle 6. ve 7. dekada ve erkeklerde daha sık izlenmektedir (1,2). Tümörün etyolojisinde sigara kullanımı, obezite ve antihipertansif

tedavi alımı sayılmaktadır (2). Hastalar sıklıkla asemptomatik iken hematüri, yan ağrısı veya paraneoplastik semptomlar ile de başvurabilmektedir. Farklı nedenlerle yapılan radyolojik tetkikler sırasında tanı konulan olguların çokluğu nedeniyle insidental tümör olarak da adlandırılmaktadır 3. Böbrek hücreli kanserlerde tümör boyutu önemli bir prognostik faktördür ve tedavinin şeklini belirlemektedir bu nedenle evreleme sistemi kritik öneme sahiptir 4. Böbrek tümöründe 2009 yılında belirlenen TNM evrelemesi halen kullanılmakta ve boyutlarına göre evrelendirildiğinde T1a 4 cm ve altı, T1b 4 cm ile 7 cm arasında (7 cm dahil), T2a 7 cm ile 10 cm arasında (10 cm dahil), T2b ise 10 cm üzerindeki kitlelerdir (5). Radyolojik tetkiklerin gelişimi ile beraber küçük renal kitlelerin tanısı kolaylaşmaktayken cerrahideki tecrübenin artmasıyla da büyük kitlelere yaklaşımda daha az invazif yöntemler kullanılabilmektedir. İlk açık radikal nefrektomi 1869'da G. Simon tarafından ilk açık parsiyel nefrektomi ise 1884 yılında Wells tarafından uygulanmıştır. İlk laparoskopik radikal nefrektomi tecrübesi ise Clayman ve ark tarafından 1991'de rapor edilmiştir (6-8). Avrupa Üroloji Birliği kılavuzlarında 4 cm altındaki (T1a) tümörlerde parsiyel nefrektomi, 4 cm ile 7 cm arasındaki (T1b) tümörlerde laparoskopik radikal nefrektomi, 7 cm üzerindeki kitlelerde ise açık radikal nefrektomi önerilmektedir (5). Bu çalışmada 7 cm üzerindeki T2a ve T2b olguların perioperatif ve onkolojik sonuçları analiz edilmiştir.

Materyal ve Metot

Kliniğimizde Haziran 2010 ile Ocak 2015 tarihleri arasında T2 klinik evre (>7 cm) ile açık radikal nefrektomi yapılan 36 olgu çalışmaya alındı. Olguların birine açık parsiyel nefrektomi yapılmış ancak ilk patolojik bulgulara cerrahi sınır pozitifliği gelmesi üzerine açık radikal nefrektomiye geçilmiştir. Operasyon sonrası nihai patolojileri onkositom, anjiyomyolipom ve ksanto granülatöz piyelonefrit gelen 5 olgu çalışma dışı bırakıldı. Preoperatif dönemde tüm olgulara aksiyel planda kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Olgular klinik evrelerine göre 2 gruba ayrıldı: T2a (7-10 cm) ve T2b (<10 cm). Olguların demografik **Tablo 1.** Hasta ve tümör özellikleri

özellikleri, tümörün karakteristik özellikleri, perioperatif ve onkolojik sonuçlar kayıt edilerek karşılaştırıldı. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hasta sayısı yeterli olmamasından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 31 olgunun 23 tanesinin (%71) klinik evresi T1a, 8'inin ise (%29) T2b. Her iki grubun da yaş ortalaması benzer bulunurken, T2b olguların tümü erkek cinsiyetten oluşmakta idi. Grup 1 yani klinik T2a olguların tümör boyutu ortalaması 86,1 mm iken grup 2'nin ortalaması 119,6 mm olarak hesaplanmıştır. Grup 1 olguların tümör patolojilerinde yoğun bir şekilde berrak hücreli kanser patolojisi görülmekte iken (%87), grup 2 de bu oran %50 şeklindedir. Klinik evre ile patolojik evrelerin karşılaştırılmasında tümör boyutu 10 cm altında bulunan 23 olgunun 8 tanesinde (%34) patolojik evrelerinde artış gözlenmiştir. Bu olguların 5 tanesinde (%21) perinefritik invazyon, 3 tanesinde ise (%13) renal ven invazyonu görülmüştür. Klinik T2b tümörlerde ise 4 olguda (%50) patolojik evre artmıştır. Olguların 2'sinde (%25) perinefritik invazyon, 2 tanesinde ise (%25) vasküler tutulum görülmüştür. Olguların %61'inde klinik ve patolojik evre korele bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristik özellikleri Tablo 1'de açıklanmıştır. Onkolojik sonuçlar değerlendirildiğinde grup 1'deki olguların 4 tanesinde (%17,3) rekürrens görülürken grup 2 de bu sayı 5 olgu (%62,5) şeklindedir. Toplam 9 olguda (%29) rekürrens gelişmiş bunların 5 tanesi (%16) lokal nüks, 4 tanesi ise (%13) uzak metastaz şeklindedir. Uzak metastazların 2 tanesi akciğere birer tanesi ise kemik ve beyine olmuştur. Rekürrens gelişen olguların 4 tanesi Fuhrman grade 3, 5 tanesi ise Fuhrman grade 4 özelliktedir. Her iki gruptan da papiller varyanta sahip olguların tümünde rekürrens gözlenmiştir. Diğer parametrelerin de değerlendirilmesiyle rekürrens ile papiller histolojik varyantın, yüksek Fuhrman derecesinin, vasküler tutulumun ve perinefritik yayılımın ilişkili olduğu gözlenmiştir. Klinik T2b varlığının rekürrens ihtimalini artırdığı ancak tek başına rekürrensle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

	Klinik evre		Total
	T2a	T2b	
Hasta sayısı	23 (%71)	8 (%29)	31 (%100)
Yaş	58,6 (37-71 yaş)	56,5 (36-60 yaş)	53,2 (36-71)
Cinsiyet (E/K)	16/7	8/0	24/7
Tümör boyutu	86,1 (71-95 mm)	119,6 (103-150 mm)	
Lateralite (Sağ/Sol)	13/10	2/6	15/16
Histolojik alt tip			
Şeffaf hücreli tip	20 (%87)	4 (%50)	24 (%77)
Papiller tip	1 (%4)	2 (%25)	3 (%11)
Kromofob tip	1 (%4)	-	1 (%2)
Ürotelyal tip	1 (%4)	-	1 (%2)
Diğerleri	-	2 (%25)	2 (%8)
Sarkomatoid patern	4	1	5
Patolojik evre			
pT2a	15 (%66)	-	15 (%48)
pT2b	-	4 (%50)	4 (%14)
pT3	8 (%34)	4 (%50)	12 (%38)
Perinefritik invazyon	5 (%21)	2 (%25)	7 (%21)
Renal ven invazyonu	3 (%13)	2 (%25)	5 (%17)
Fuhrman derece			
2	8 (%35)	-	8 (%26)
3	11 (%48)	5 (%62)	16 (%51)
4	4 (%17)	3 (%38)	7 (%23)

Tartışma

Böbrek tümörlerinin tedavisinde tümör boyutu en önemli prognostik faktörlerden biridir. Küçük kitlelerde minimal invazif yöntemler tercih edilmekle birlikte tümör boyutu büyüdükçe daha radikal yaklaşımlar kullanılmaktadır. Böbrek tümörlerinin cerrahisinde ana amaç tümörlü dokuların tamamen çıkarılmasıdır. Bu nedenle büyük renal kitlelerde ilk zamanlar radikal nefrektomi, teknolojinin ve görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesi ile nefron koruyucu yaklaşımlar ve tecrübeli cerrahların yetişmesiyle laparoskopik radikal ve laparoskopik parsiyel nefrektomi uygulanmıştır (6). Bu ameliyat gruplarının birbirleriyle perioperatif ve onkolojik

sonuçlarını karşılaştıran pek çok çalışma bulunmaktadır (9,10). Bizim çalışmamızda tümör boyutu 7 cm ile 10 cm arasındaki grupla, 10 cm'den büyük boyuta sahip grup perioperatif özellikleri ve onkolojik sonuçlarına göre karşılaştırılmıştır. Çalışmada T2b grubunda hasta sayısı az olması nedeni ile istatistiksel analizler anlamsız çıkmış bu yüzden analiz yapılmamıştır. Her 2 grubun yaş ortalaması benzer bulunmuş. Histolojik alt tiplere bakıldığında T2a grubunda %13'lük şeffaf tipte olmayan malignite gözlenirken bu oran T2b grubunda %50'lere çıkmaktadır. Bu sonuç tümör boyutu artışının şeffaf hücreli dışı histolojik alt tip patolojisine sahip olabileceği yorumunu yaptırmaktadır. Literatür incelendiğinde benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Özellikle 10 cm'den büyük renal tümörlerde kromofob ve papiller gibi varyantların daha sık gözlendiği rapor edilmiş, 10 cm altındaki kitlelerde ise %90 civarında şeffaf hücreli tip gözlendiği bildirilmiştir (8,11).

Çalışmaların büyük kısmında tümör boyutunun artışı ile Fuhrman derecesinin de arttığı ve bunun tümörün biyolojik agresifliğinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Rothman ve ark. SEER analizinde 19,932 olgu incelenmiş ve 4 cm'den küçük kitlelerin %85'i, 7 cm'den büyük kitlelerin ise %70'inde düşük dereceler gözlendiği (11). Bu oran bazı çalışmalarda 7 cm'den büyük tümörler için %33-48 seviyelerine kadar inmektedir (12). Bu sonuçlar ile büyük tümürlü hastaların 5 yıllık sağkalımları oldukça düşmüştür (8,13). Mayo klinikten 2003 yılında yapılan bir analizde tümör boyutunun her 1 cm artışında %32'lik yüksek derece artışı olduğu bildirilmiş ancak bu çalışma sadece şeffaf hücreli tiplerde yapılmıştır (14). Bu oranı %13 olarak veren yazarlarda mevcuttur (11). Çalışmamızda da benzer olarak 10 cm üzerindeki kitlelerde daha yüksek Fuhrman dereceleri gözlendiği.

Onkolojik sonuçlar açısından gruplar karşılaştırıldığında 10 cm üzerindeki olgularda daha sık rekürrens olduğu görülmüştür. Patolojik evre atlamasının rekürrens gelişiminde önemli belirleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda T2b grupta %50 düzeyinde evre atlaması olmuştur. Literatüre baktığımızda yine Mayo klinikten 2005 yılında yapılan bir çalışmada perinefritik invazyon ve renal ven invazyonu gelişerek evre atlayan olgularda rekürrenssiz sağkalım ve kansere bağlı sağ kalımda ciddi derecede düşme görüldüğü belirtilmiştir (15). Perinefritik invazyon ve renal ven invazyonunun rekürrenste önemli bir belirteç olduğu pek çok çalışmada doğrulanmış ve sağkalıma etkisi belirlenmiştir (8). Novara ve ark. yaptığı çalışmada T2a ve T2b olgular karşılaştırılmış ve kanser spesifik sağ kalımda belirgin fark bulunmamıştır ancak rekürrenste yüksek derece varlığı, şeffaf hücreli varyant varlığı, renal ven invazyonu ve perinefritik invazyon varlığının etkili olduğu gösterilmiştir (16).

Çalışmamızda bazı limitasyonları bulunmaktadır. Özellikle 10 cm üzerindeki olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel analiz sonuçları anlamsız bulunmuş ve çalışmada belirtilmemiştir. Çalışmadaki tüm olgulara açık radikal nefrektomi uygulanmış ve

merkezimizde laparoskopik radikal nefrektomi de yeterli tecrübe bulunmadığı için karşılaştırılma yapılamamıştır. Retrospektif olması ve olguların bir kısmı ile iletişimin kurulamaması nedeniyle sağ kalım analizi yapılamamıştır.

Sonuç

Tümör boyutu büyük olan renal kitlelerde açık radikal nefrektomi güvenle yapılabilmektedir. Tümör boyutunu artması ile tümör derecesinde artış ve şeffaf hücreli olmayan histolojik alt tiplerde artış görülmekte bu da rekürrenste artışa yol açmaktadır. Renal ven invazyonu ve perinefritik invazyon varlığı rekürrenste önemli bir prognostik faktördür.

Çıkar çatışması: Yok

Referanslar

1. Rendon RA, Kapoor A, Breau R et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. Can Urol Assoc J. 2014 May-Jun; 8(5-6): E398-E412. Published online 2014 June 19. doi: 10.5489/cuaj.1894
2. Lipworth L, Tarone RE, Mc Laughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8. Review
3. Klatte T, Patard JJ, de Martino M et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. J Urol. 2008;179(5):1719-26. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.018. Epub 2008 Mar 17
4. Jeffery NN, Douek N, Guo DY, Patel MI. Discrepancy between radiological and pathological size of renal masses. BMC Urol. 2011;11:2. doi: 10.1186/1471-2490-11-2
5. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2015
6. Dağgüllü M, Utanğaç MM, Bozkurt Y ve ark. Laparoskopik radikal nefrektomi deneyimlerimiz. Dicle Tıp Dergisi 2014;41:732-737
7. Wells S. Successful removal of two solid circum renal tumors. BrMed J. 1884;1:758
8. Pierorazio PM, Hyams ES, Lin BM, Mullins JK, Allaf ME. Laparoscopic radical nephrectomy for large masses: critical assesment of perioperative and oncological outcomes of stage T2a and T2b tumors. Urology. 2012 Mar;79(3):570-5doi: 10.1016/j.urology.2011.10.065.
9. Portis AJ, Yan Y, Landman J et al. Long-term follow up after laparoscopic radical nephrectomy. JUrol. 2002 Mar;167(3):1257-62
10. Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. J Urol. 2000 Oct;164(4):1153-9

11. Rothman J, Egleston B, Wong YN, Iffrig K, Lebovitch S, Uzzo RG. Histopathological characteristics of localized renal cell carcinoma correlate with tumor size: a SEER analysis. J Urol. 2009 Jan;181(1):29-33; discussion33-4. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.009. Epub 2008 Nov 13
12. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, Venkatesh R, Bhayani SB. Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1317-20; discussion 1320
13. Tabibi A, Parvin M, Abdi H, Bashtar R, Zamani N, Abadpour B. Correlation between size of renal cell carcinoma and its grade, stage, and histological subtype. Urol J. 2007 Winter;4(1):10-3
14. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2217-20
15. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. Cancer. 2005 Jul 1;104(1):53-60
16. Novara G, Ficarra V, Antonelli A et al; SATURN Project-LUNA Foundation. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol. 2010 Oct;58(4):588-95

The assessment of bone marrow infiltration with 18FDG-PET in non-haematopoietic solid tumors

Hematopoetik olmayan solid tümörlerde 18FDG-PET ile kemik iliği infiltrasyonunun değerlendirilmesi

Ayşe Ocak Duran, Mevlude Inanc, Oktay Bozkurt, Ersin Ozaslan, Mahmut Uçar, Metin Ozkan

Department of Medical Oncology, Erciyes University, Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.12.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 31.07.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.92486

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızın amacı, solid tümörlere bağlı kemik iliği metastazı (KİM) düşünülen ve kemik iliği biyopsisi (KİB) yapılmış hastalarda 18F-Fluorodeoxyglucose kullanılarak yapılan pozitron emission bilgisayarlı tomografisinin (18FDG-PET/CT) tanısal değerini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Solid tümör nedeniyle KİM olduğu düşünülen ve hem 18FDG-PET/CT hem de KİB yapılmış 53 hasta geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: 53 hasta içinde, 18FDG-PET/CT ile 36 hastada, KİB ile 33 hastada KİM metastazı tespit edildi. 9/53 hastada (16,9%) her iki yöntem de KİM olmadığını gösterdi. 25/53 hastada (47,2%) her iki yöntem de KİM olduğunu gösterdi. 18FDG-PET/CT (+) olan 36 hastadan, KİB'ne göre 25 hastada KİM mevcut idi (yanlış pozitif, 11/36, %30,5). 18FDG-PET/CT (-) olan 17/53 hastadan, KİB'ne göre 8 hastada KİM mevcut değildi (yanlış negatif, 8/17, %47,5). KİB'ne göre KİM olan hastalarda, olmayanlara göre SUVmax değeri önemli derecede yüksek idi [7.1 (2.5-22.2) vs 3.3 (2.2 – 16.0, p = 0.79), p=0.024].

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu ön sonuçlar, kemik iliğinin değerlendirilmesinde 18FDG-PET/CT'nin KİB'den daha üstün olmadığını önermektedir. Bununla birlikte KİM değerlendirilmesi için SUVmax değeri dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kemik iliği metastazı, solid tümör, 18FDG-PET/CT

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to investigate the diagnostic value of positron emission computed tomography using 18F-Fluorodeoxyglucose (18FDG-PET/CT) in bone marrow metastasis (BMM) due to solid tumors in patients who underwent bone marrow biopsy (BMB).

METHODS: 53 patients who suspected BMM from solid tumors and underwent both 18FDG-PET/CT scans and BMB were evaluated retrospectively. We also looked at the predictive value of the maximum standardized uptake value (SUVmax) to detection of metastases from solid tumors.

RESULTS: Among 53 patients, BMM was detected in 36 patients via 18FDG-PET/CT and 33 patients via BMB. In 9/53 cases (16,9%) both techniques showed no BMM. In 25/53 cases (47,2%) both techniques unclosed BMM. Among these 36 18FDG-PET/CT (+) patients, 25 patients had BMM according to the BMB (false positive, 11/36 patients, 30,5%). Among 17/53 18FDG-PET/CT (-) patients, 8 patients had BMM according to the BMB (false negative, 8/17 patients, 47,5%). SUVmax in patients with BMM was significantly higher than in patients without BMM according to the BMB [7.1 (2.5-22.2) vs 3.3 (2.2 – 16.0, p = 0.79), p=0.024].

DISCUSSION AND CONCLUSION: These preliminary results suggest that 18FDG-PET/CT could not be superior to BMB for bone marrow assessment. However, SUVmax value should be considered for the assessment of BMM.

Keywords: bone marrow infiltration, solid tumour, 18FDG-PET/CT

Introduction

Bone marrow (BM) is a frequent site of metastatic cancers, in particular from the lymphoma and solid tumors such as lung and breast cancers (1). The early detection of bone marrow metastases (BMM) is very important for staging patients according to the poor

prognostic factors and choosing therapy. (2,3). BM infiltration is found much more frequently (approximately 50–85%) at autopsy and this means that we are unable to recognize with the routine staging procedures (4).

Detection of BMM is difficult and many imaging modalities have been developed

for the assessment of BM. Bone marrow biopsy (BMB) is considered as the “gold standard” method for the assessment of BMM in different cancers (5). Positron emission tomography/computed tomography using ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG-PET/CT), which is allowing a complete evaluation of the entire skeleton at relatively low cost has been shown to be a useful modality for staging malignant tumors, evaluating metastasis and efficacy of treatment (6,7). ^{18}F FDG-PET/CT is increasingly used for the detection of metastases and diagnosis of primary bone tumours (8-10). Magnetic resonance imaging (MRI) of bone marrow also one of the current approach for the assesment of BMM (10).

There has been no previous study by now comparing ^{18}F FDG-PET/CT to BMB with respect to bone marrow infiltration caused by solid tumours. In the present study we aimed to evaluate the ability of ^{18}F FDG-PET/CT in detecting BMM in patients with solid tumors. We also looked at the predictive value of the maximum standardized uptake value (SUVmax) to detection of metastases from solid tumors.

Methods

Patient population

From March 2011 to December 2012, 53 consecutive patients (26 women, mean age: 55) with various solid tumours underwent BMB for evaluate BMM were included in the study. ^{18}F FDG-PET/CT was available in all these patients. Inclusion criterion was a timeframe of less than 1 month between ^{18}F FDG-PET/CT and BMB (mean 8.3 days, range 0–31 days, median 10.1 days). The solid tumours consisted of the following: breast carcinoma n = 17, lung carcinoma n = 14 (small cell 7, non-small cell 7), testis carcinoma n = 1, bladder carcinoma n = 1, prostate carcinoma n = 3, nasopharynx carcinoma n = 1, gastric carcinoma n = 3, renal cell carcinoma n = 2, malignant melanoma n = 1, leiomyosarcoma n = 2, colon cancer n = 1, hepatocellular carcinoma n = 1, unknown (NET, AMPULLA) 6. Patients were divided four groups according to the BMB and ^{18}F FDG-PET/CT results: Group 1 was consisted of BM positive and ^{18}F FDG-PET/CT positive patients (n:25), Group 2 was consisted of BM positive and ^{18}F FDG-PET/CT negative patients (false negative group, n=8), Group 3 was consisted of BM negative and ^{18}F FDG-PET/CT positive

patients (false positive group, n=11) and Group 4 was consisted of BM negative and ^{18}F FDG-PET/CT negative patients (n=9).

PET scan:

^{18}F FDG-PET/CT was carried out using a hybrid PET-CT imager (Biograph LSO, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) after injection of ^{18}F FDG. The delay between FDG injection and PET images acquisition (3D mode) ranged from 46 to 184min (median 78min). CT images were recorded for attenuation correction and image fusion using a low-dose CT protocol. PET Images reconstruction was performed using a FORE rebinning and attenuation weighted OSEM algorithm. Fused images were visually interpreted together with standardized uptake value (SUV) recording for each abnormal uptake focus. At visual analysis, an increased, non physiological FDG-uptake, was recorded as positive. The absence of uptake was defined as a negative finding. The maximum standardized uptake value (SUVmax) was determined in regions of interest (ROI) drawn on the attenuation- corrected PET/CT images around suspected lesion sites. SUV calculation for the 3D PET data was performed automatically through the following formula:

$$\text{SUV (g/cc)} = \frac{\text{K(Bq/cc)} \times [\text{b.w(kg)/A}_{\text{inj}}(\text{Bq})]}{1000\text{g/kg}}$$
where K is the calibrated pixel-value (in Bq/cc), b.w. is the body weight of the patient and A_{inj} is the injected activity in Bq corrected for the decay at the time of acquisition.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS v.16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). The distribution of the variables was analyzed with The Kolmogorov-Smirnov test for comparing the categorical variables, Chi-square test was used. Student t-test and Mann-Whitney U tests were used to compare parametric and non-parametric variables. Data are expressed as mean $\pm$ SD for parametric variables and median (minimum-maximum) for non-parametric variables. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed in order to determine the best cut-off value of SUVmax and the sensitivity and specificity at that point were obtained for predicting BMM.

Results

From March 20011 to December 2012, 53 consecutive patients with various solid tumours underwent BMB for evaluate BMM were included in the study. ^{18}F FDG-PET/CT was available in all these patients. Main characteristics of patents were presented in Table 1. Median age was 55 years (range: 27–86 years). ^{18}F FDG-PET/CT detected BM lesions in the 36/53 patients and BMB detected BM lesions in the 33/53 patients. In 9/53 cases (16,9%) both imaging techniques showed concordantly no bone marrow infiltration. In 25/53 cases (47.2%) both BMB and ^{18}F FDG-PET/CT unclosed BMM. Among 36 ^{18}F FDG-PET/CT (+) patients, 25 patients had BMM according to the BMB (false positive, 11/36 patients, 30,5%). Among 17/53 ^{18}F FDG-PET/CT (-) patients, 8 patients had BMM according to the BMB (false negative, 8/17 patients, 47.5%). Sensitivity and specificity of ^{18}F FDG-PET/CT was 75% and 45% respectively.

In our study, SUVmax values were available in 36 patients in the study and the SUVmax in patients with BMM was significantly higher than in patients without BMM according to the BMB [7.1 (2.5-22.2) vs 3.3 (2.2 – 16.0, $p = 0.79$), $p=0.024$].

ROC curve analysis showed that SUVmax at a cut-off point of 3.95 mg/L was highly sensitive (83%) and specific (67%) for predicting BMM from solid tumors (AUC = 0.731, $p = 0.026$). Patients were devided two groups according to the best cut-off value of SUVmax for predicting BMM and high BMM rate was seen according to the BMB in high SUVmax group (SUVmax > 3,95, Table 2).

Discussion

The early detection of BMM can significantly change the staging and treatment strategy of the malignant disease. (11,12). As compared to standard morphological methods, molecular imaging techniques applied to BM lesion investigation had high diagnostic accuracy especially in haemato lymphoid disorders (7,13) ^{18}F FDG-PET/CT images are able to show diffuse BM involvement as intense activity throughout the skeletal system (14). However, up to now, only a few studies exist which directly evaluate the sensitivity and specificity of ^{18}F FDG-PET/CT with respect to BMM due to lymphoma and infiltration from solid tumours. Also a few studies compared the

effectiveness of BMB, ^{18}F FDG-PET/CT and MRI with respect to BM infiltration (2, 15,16). A few studies investigating the sensitivity and specificity of the ^{18}F FDG-PET/CT for detection of BM involvement in patients with lymphoma and solid tumors are available. Recently, investigators reported that ^{18}F FDG-PET/CT is highly specific for detection of BM involvement in patients with lymphoma (true negative rate 91 to 100% and a positive predictive value of 100%) (17,18). Daldrup-Link et al. observed the 90% sensitivity in detecting BMM in cancer patients (15).

A few studies compare the effectiveness of MR, ^{18}F FDG-PET/CT and skeletal scintigraphy with respect to BMM in patients with lymphoma and solid tumors. Ghanem et al. reported that MRIs greater sensitivity (78%), specificity (88%), and diagnostic accuracy (82%) than ^{18}F FDG-PET/CT in detecting BMM and infiltration in cancer patients (19). When comparing ^{18}F FDG-PET/CT with bone scintigraphy, initial data suggest that ^{18}F FDG-PET/CT is more sensitive than conventional bone imaging [15,20]. Daldrup-Link et al. observed the following degrees of sensitivity: 90% ^{18}F FDG-PET/CT, 82% MRI and in 71% skeletal scintigraphy in detecting bone marrow infiltration in cancer patients (15).

The significance and the best diagnostic method of bone marrow infiltration in solid tumors remains controversial. In the present study, we observed 33/53 bone marrow involvement by BMB with solid tumors. All patients were assessed with ^{18}F FDG-PET/CT and the sensivity and specifity of ^{18}F FDG-PET/CT was 75% and 45% respectively. Thus, PET scan seems to have a low sensitivity and specifity for the detection of bone marrow infiltration in patients with solid tumors.

According to our results, SUVmax values which obtained from ^{18}F FDG-PET/CT can also be used for predicting BMM from solid tumors. We reported that SUVmax value in patients with BMM was significantly higher than in patients without BMM according to the BMB [7.1 (2.5-22.2) vs 3.3 (2.2 – 16.0, $p = 0.79$), $p=0.024$]. Thus, SUV max value may be used for detection of BM involvement in patients with lymphoma and solid tumors. Our study did not confirm the results of previous studies that investigate the effectiveness of PET scan in lymphomas and solid tumors. In these studies, sensitivity and

specificity of PET scan are higher than our study. Our study population were very heterogeneous in terms of types of cancer and this might create a certain bias in our direct comparison. Further prospective studies with a selected patient group are necessary. According to our results, SUVmax values were predicted BMM with a very high sensitivity and specificity and so, we can use SUVmax values for prediction of BMM from solid tumors.

Conclusion

These preliminary results suggest that ^{18}F FDG-PET/CT could not be superior to BMB for bone marrow assessment. However, SUVmax value should be considered for the assessment of BMM.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflict of interest concerning this article.

Table 1: Characteristics and laboratory parameters of patient population

	BMM (+)	BMM (-)	p	PET/CT(-)	PET/CT(+)	p
Age (years)	58 ± 13	50 ± 8	0.03	60 ± 11	53 ± 12	0.1
Gender (Male)	19 (57%)	8 (42%)	0.3	9 (56%)	18 (50%)	0.7
Smoking (n, %)	8 (24%)	3 (15%)	0.4	3 (18.8)	8 (22%)	0.7
HT (n, %)	5 (15%)	3 (15%)	0.9	2 (12%)	6 (16%)	0.7
SUVmax	7.1(2.5-22.2)	3.3 (2.2-16)	0.02	-	6.6(2.2-22.2)	
WBC	5.1(1.3-16.4)	5.3(1.4-16.6)	0.8	6.3(1.3-9.9)	5.2(1.4-16.6)	0.4
Hemoglobin	10.2 ± 2.4	10.7 ± 2.0	0.3	10.2 ± 2.1	10.5 ± 2.3	0.8
Neutrophil	3.6(0.5-13.2)	3.4 (0.5-9.2)	0.5	3.8(0.5-7.9)	3.5(0.7-13.2)	0.3
Lymphocit	0.6(0.04-2.94)	0.7(0.05-2.9)	0.8	0.6(0.05-2.9)	0.6 (0.04-2.9)	0.8
LDH	557(143-3065)	290 (122-2239)	0.05	434 (139-2239)	557 (122-3065)	0.4
Total protein	6.5 ± 0.8	6.5 ± 0.8	0.2	6.2 ± 0.9	6.2 ± 0.9	0.8
Albumin	3.0 ± 0.8	3.1 ± 0.8	0.8	2.8 ± 0.8	3.1 ± 0.8	0.5

BMM: bone marrow metastasis, PET/CT: positron emission tomography/computed tomography, HT: hypertension, SUVmax: the maximum standardized uptake value, LDH: lactate dehydrogenase

Table 2: Association between high/low groups of SUVmax and BMM

	Low SUVmax Group (n, %)	High SUVmax Group (n, %)	p
BMM (-)	8 (66.7%)	4 (33.3%)	0.005
BMM (+)	4 (16.7%)	20 (83.3%)	

SUVmax: The maximum standardized uptake value, BMM: bone marrow

References

- Shpall EJ, Gee AP, Hogan C, et al. Bone marrow metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:321–343.
- Altehoefer C, Ghanem N, Ho"gerle S, Moser E, Langer M. Comparative detectability of bone metastases and impact on therapy of magnetic resonance imaging and bone marrow scintigraphy in patients with breast cancer. *Eur J Radiol* 2001;40:16–23
- Baur A, Stabler A, Nagel D, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 2002;95:1334–1345
- Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:336–340
- Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhwang H, Alavi A. Biopsy versus FDG-PET/CT in initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1469–76
- Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1614–1620
- Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993;11:2101–2111
- Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors and comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 2002;13:157–160
- Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1305–1311
- Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol*. 2008 May;66(2):325–31. Epub 2007 Jul 24.
- Evangelista L, Baretta Z, Vinante L, et al. Tumour markers and FDG PET/CT for prediction of disease relapse in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Feb;38(2):293–301. doi: 10.1007/s00259-010-1626-7. Epub 2010 Sep 30.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG-PET in the assessment of patient with multiple myeloma. *Am J Radiol* 2005;184: 1199–204.
- Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology*. 1994;191:371–377.
- Chiang SB, Rebenstock A, Guan L, Alavi A, Zhuang H. Diffuse bone marrow involvement of Hodgkin lymphoma mimics hematopoietic cytokine-mediated FDG-uptake on FDG-PET imaging. *Clin Nucl Med* 2003;28:674–6.
- Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG-PET. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:229–236
- Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors and comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 2002;13:157–160
- Muslimani AA, Farag HL, Francis S, et al. The utility of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2008;31:409–412.
- Pelosi E, Penna D, Deandreis D, et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:9–16.
- Ghanem NA, Pache G, Lohrmann C, et al. MRI and (18)FDG-PET in the assessment of bone marrow infiltration of the spine in cancer patients. *Eur Spine J*. 2007 Nov;16(11):1907–12. Epub 2007 Apr 3.
- Ghanem N, Altehoefer C, Ho"gerle S, et al. Comparative diagnostic value and therapeutic relevance of magnetic resonance imaging and bone marrow scintigraphy in patients with metastatic solid tumors of the axial skeleton. *Eur J Radiol* 2002;43:256–261

Operative details after laparoscopic distal pancreatectomy: our experiences in a tertiary center

Laparoskopik distal pankreatektomi operasyon sonuçları: 3.basamak merkez deneyimlerimiz

Hacı Murat Çaycı¹, Umut Eren Erdoğan¹, Evren Dilektaşlı¹, Hasan Çantay¹, Muhammed Doğangün¹, Hüseyin Ayhan Kayaoğlu¹

¹T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bursa, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24.02.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 22.03.2017Doi: 10.5505/aot.2017.98250

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Minimal invaziv cerrahi pankreas cerrahisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Çalışmamızda laparoskopik distal pankreatektomi operasyon deneyimi ve erken dönem sonuçlarımızın sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Pankreas gövde ve kuyruk yerleşimli tümoral lezyonlar nedeniyle laparoskopik distal pankreatektomi yapılan 15 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, comorbidite, lezyon özellikleri, cerrahi sonuçlar ve uzun dönem takip sonuçları kaydedildi.

BULGULAR: Laparoskopik distal pankreatektomi yapılan olguların 7'si erkek (%46,6), 8'i kadın (%53,3) idi. Olguların yaş ortalaması 60,4 ± 9,82 idi. Tümör çapı median 40,4 (30-70) mm saptandı. Ortalama çıkarılan lenf nodu 6 (2-12) saptandı. Konversiyon laparotomi 6 (%40) hastada vasküler invazyon veya hemoraji sonrasında uygulandı. Postoperatif dönemde 2 (%13,3) hastada Grade A pankreas fistülü gelişti ve takip süresince spontan kapandı. Ortalama takip süresi 22 aydı (12-36 ay). Takip döneminde duktal adenokarsinomu olan 1 (%9,09) hasta 14. Ayda uzak metastaz nedeniyle eks oldu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Pankreas gövde ve kuyruk yerleşimli benign ve malign lezyonu olan hastalarda laparoskopik distal pankreatektomi klasik cerrahi girişimlere alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas, kanser, laparoskopi, distalpankreatektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Minimal invasive surgery is being increasingly used in pancreas surgery. In this study, we aimed to present our laparoscopic distal pancreatectomy experience.

METHODS: Data from 15 patients who underwent laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) due to tumoral lesions of the pancreas, located in the body and tail were retrospectively evaluated. Demographic data, comorbidity, lesion characteristics, surgical outcome and long term follow-up results were recorded.

RESULTS: There were 7 males (46.6%) and 8 females (53.3%) with a mean age of 60.4± 9.82 in the study. Mean tumor diameter was 40.4 (30-70) mm and mean derived lymph nodes was 6 (2-12). Conversion laparotomy was necessary in 6 (40%) patients due to invasion of the adjacent vascular structures or hemorrhage. During the post-operative period, 2 patients (13.3%) developed grade A pancreas fistula and spontaneously closed during follow-up. Mean follow-up period was 22 months (12-36). Operation related mortality wasn't seen. During the follow-up period, one (6.6%) patient with ductal adenocarcinoma died due to distant metastasis at post-operative 14th month.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Laparoscopic distal pancreatectomy seems a safe alternative to open surgery in patients with benign and malignant lesions of the pancreas body and tail.

Keywords: Pancreas, cancer, laparoscopy, distal pancreatectomy

INTRODUCTION

Removal of the left part of the portomesenteric vein of the pancreas tissue is described as distal pancreatectomy. Laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) is commonly performed in malignant or potential malignant lesions,

located in the pancreas body and tail (1). In pancreas lesions, laparoscopic interventions have started with staging and palliative procedures. First laparoscopic distal pancreatectomy was performed in 1994 (2). Laparoscopy is becoming preferred method

especially in distal lesions with the advantage of does not require any reconstructive procedure contrarily to head lesions (3). On the other hand, minimal invasive resections are still limited due to retroperitoneal localization of pancreas, close adjacency to major vascular structures and the need for experienced surgical team in advance Laparoscopy. Approximately 20% of the distal pancreatectomies are performed laparoscopically in USA in 2015 (4,5). Performing distal pancreatectomy with laparoscopic method provides significant advantages of less morbidity, shorter hospitalization, less wound problems and clear imaging of the anatomic structures during surgery (6).

In this study, we present surgery and follow-up results of patients undergoing LDP.

MATERIAL and METHODS

Data from 15 patients who underwent laparoscopic distal pancreatectomy for pancreas tumor between January 2014 and January 2015 was retrospectively assessed. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Demographic data, body mass index (BMI), comorbidity, the American Society of Anesthesiologist (ASA) score, the tumor diameter, operation time, intraoperative blood loss, postoperative morbidity and mortality, hospitalization time, histopathological diagnosis and follow-up time were recorded.

Preoperative evaluation of lesions and their relationship with adjacent vascular structures was performed by ultrasonography (USG), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Endoscopic ultrasonography is performed if necessary.

Following incision from the umbilicus, pneumoperitoneum (12 mmHg) was created with carbon dioxide. 30° telescope was used for the operations. Intraabdominal region was explored. 3 or 4, 5 mm trochars was placed into abdomen under camera vision. Gastrocolic ligament was opened using high-energy instruments (Harmonic scissors, Ethicon, USA)

along the major curvature of the stomach. Retroperitoneum was dissected in inferior side of the pancreas and pancreas was elevated with blunt and sharp dissections. The splenic artery and vein was revealed. Superior side of the pancreas was dissected and the pancreas was totally suspended. After the pancreas body and tail sections were completely mobilized, pancreas was divided by using an endoscopic linear stapler (EchelonFlex™, Ethicon, USA) min. 2 cm away from the tumoral lesion. Splenic artery and vein were taken into the stapler in splenectomy performed cases. Kimura technique was applied by the pancreatic minor vein and the arteries were clipped and cut in spleen preserved ones. Specimen was placed into an organ bag (Endobag™, Covidien, USA) and was taken out via pfannenstiel mini-incision. Fibrin tissue sealent (Tissel™, Baxter) was sprayed to pancreatic stapling line and an adsorbent drain was placed into the pancreas stump.

Drain amylase detected 3fold higher than simultaneous serum amylase is accepted as pancreatic fistula based on the criteria defined by the international pancreatic fistula group (The International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) (7).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 21.0 (SPSS. Inc., Chicago, IL) software. Mean $\pm$ standard deviation for parametric values and median values (minimum-maximum) for non-parametric data were expressed.

RESULTS

Patient demographics, BMI, comorbidity, tumor diameter and location and ASA scores are presented in Table 1. Three patients had hypertension (20%), two patients had type 2 diabetes mellitus (13.3%) and three patients (20%) had both. Spleen was preserved in four patients with Kimura technique. The median tumor diameter was 40.4 mm (30-70 mm). Tumor localization was observed at similar rates in the pancreas body and tail (60% and 40%, respectively).

Table 1: Demographic data of the patients and disease morphology

n

Gender	
F/M	8 (53.3%) / 7 (46.6%)
Age (years)	60.4 ± 9.82
BMI (kg/m²)	29.6 ± 6.22
Comorbidity	8 (53.3%)
Tumor diameter (mm)	40.4 (30-70)
Tumor localization	
Body	9 (60%)
Tail	6 (40%)
ASA	4 (26.6%) / 10 (66.6%)
1/2/3	/ 1 (6.66%)

BMI: Body mass index

Conversion laparotomy was necessary in six patients (40%). The conversion reason was invasion of the adjacent vascular structures in two patients and hemorrhage was in four patients (Table 2). The mean duration of laparoscopic operations was 144.3 minutes (160-210). During the postoperative follow up period, acute neurologic infraction was seen in one (6.66%) patient and treated with medical treatment. Pancreatic fistula was detected in two (13.3%) patients, both was Grade A. An approximate daily drainage was 50-100 cc. First patient was discharged at postoperative 11th days and the second was 15th. Both patients were discharged with drains. The patients were requested to record daily drainage amounts and checked every week. The fistulas were closed on postoperative 30th and 45th days. No mortality occurred during the postoperative period.

The final histopathologic examination revealed ductal adenocarcinoma in five cases (33.3%), mucinous cystadenoma in eight cases (53.3%) and serous cystadenoma in two cases (13.3%) (Table 3). Surgical margins were negative in all malignant patients and they underwent adjuvant chemotherapy program. The mean number of the lymph nodes was 6 (2-12).

Table 2: Operative and post operative follow up data

	n
--	---

Operation technique	
Laparoscopy	9 (60%)
Conversion	6 (40%)
Operation time (minutes)	144.3 (110-210)
Morbidity	3 (20%)
Mortality	-
Pankreatic Fistula	2 (13.3%)
Hospital stay (days)	6.8 (4-15)
Follow-up time (month)	22 (12-36)

The mean duration of follow-up was 22 months (12-36 months). In long term follow up, one patient (6.6%) died due to distant metastasis at the postoperative 14th month. No metastasis or local recurrence was detected in the other patients (Table 2).

Table 3: Histopathologic examination of the specimens

	n
Pathological diagnosis	
Ductal Adenocarcinoma	5 (33.3%)
Mucinous Cystadenoma	8 (53.3%)
Serous Cystadenoma	2 (13.3%)
Lymph Node	6 (2-12)

DISCUSSION

Pancreatic ductal adenocarcinoma is the 5th leading cause of mortality associated with cancer and the rate of 5-year survival is only 6% after diagnosis (8). In case of pancreas cancer, the only potential curative treatment choice is surgery. Approximately 20% of the pancreas cancers are located in the body and tail. Presence of non-specific symptoms at early stages of disease leads to late diagnosis and at the time of diagnosis, 80% of the patients have unresectable disease due to metastasis or major vascular invasion (9,10).

Pancreatic cystic tumors which have premalignant potential should be resected to avoid cancer progression. The prevalence of pancreatic cystic tumors is 2.5%, which increases with age and reaches 10% after 7th decade (11). They are divided into subgroups as

serous cystadenoma (SCA), mucinous cystic neoplasia (MCN), intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) and solid pseudopapillary neoplasia (SPN) with the prevalence rates of IPMN (38%), MCN (23%) and SCA (16%) (12). The malignancy risk was approximately 17% for MCN, 45% for IPMN located in the main ductus, and <1% for SCA (11). Because they have malignancy potential, surgical resection is important for MCN and IPMN (13). Because small-diameter serous cystadenomas have low malignancy potential, they can be followed up. On the other hand, serous cystadenomas with large diameter should be resected (12). Eight patients were operated for mucinous cystadenoma in our study.

In patients with suspected malignancy, regional lymph nodes should also be dissected along with distal pancreatectomy. Some authors suggest splenectomy in these cases to be able to resect adequate lymph node dissection. On the other hand, growing interest in splenic immunological function has led surgeons to perform distal pancreatectomy with spleen preservation. This can be performed either by preserving the splenic vessels as in Kimura technique or by resecting them as in Warshaw's technique relying on the blood inflow through the short gastric vessels. Lymph nodes should be dissected along the splenic vessels in Kimura technique applied patients. Warshaw's technique has advantages of lower intraoperative blood loss, shorter operative time, reduced hospital stay and a lower complication rate. In cases of distal pancreatectomy with or without splenectomy, no significant differences were detected with respect to major complications ie, pancreatic fistula with similar rates (14). However, in patients with preserved spleen, perioperative infection and hospitalization durations were reported to be reduced (14). Spleen was preserved in our 4 patients. Splenectomy was performed in the other ones due to close adjacency of the lesion to spleen hilus or bleeding from the spleen capsule.

Laparoscopy has well known advantages to open surgery and localization of the pancreatic lesion, malignancy and tumor diameter are not limiting factors for laparoscopic procedures (15). Operation times of laparoscopic distal pancreatectomy were

reported shorter, equal or longer when compared to open surgery (15). Variability in operation times was explained by surgical experience (16). The mean operation time was 144.3 minutes (60-210) in our cases, which was consistent with the literature data (15). The conversion rate was reported to be 0-33% in literature (17). Obesity, adhesions, large and proximally located tumors, difficulty in localization of intraoperative lesions, hemorrhage or margin positivity were the reported reasons to conversion. Local fibrosis and inflammation can reduce tumor mobilization in case of malignant lesions, located in the pancreas tail and complicate dissection in this region (18). We observed a conversion rate of 40% in our trial. Conversion reasons were hemorrhage or invasion of adjacent vascular structures in our cases.

Following laparoscopic distal pancreatectomy, morbidity was reported at an approximate rate of 26-40% (19). In our study, we detected a morbidity rate of 20%. Pancreas fistula occurs as a result of the failure in closure of the pancreatic ductus. Fistula rates have been reported distinctly between studies due to differences in fistula definition and classification. Some studies were accepted fistula in only intervention required cases. Thus, the International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) made a definition and classification (7). Pancreatic fistula rates were reported to be similar following laparoscopy and open surgery, ranging between 13% and 50% (19,20). There were no differences between suture and stapler use in pancreas stump in some studies (21). However, the others reported potential effect of stapler using in preserving fistula formation especially 2.5-mm stapler than 4.5-mm (21). In our cases, we used stapler routinely for dividing the pancreas however fistula developed in 2 patients. In case of fistula occurrence, up to 90% of the patients can achieve recovery with conservative approaches as in cases (22). Patients, who are refractory to medical treatment, may require radiologic drainage, and they may rarely need surgery (22). In some studies, somatostatin analogues were claimed to prevent fistula development (22,23). Somatostatin analogues were particularly recommended for patients with soft pancreas tissue, small-diameter pancreatic ductus and marked intraoperative

blood loss (23).

Hospitalization in laparoscopic resected patients is shorter in most literature and was reported as 6-27 vs. 5-22 days following open and laparoscopic resections, respectively (15,17,19). In our trial, mean hospitalization time was 6.8 days.

Surgical outcome of LDP is similar to open. Positive surgical margins were reported as 0-26% vs. 0-27%, dissected lymph nodes were 6-14 vs. 9-17, primary tumour diameters were 2.5-3.3 vs 3-7.7 cm. specimen lengths were 7.7-9.4 vs. 9.4-10 cm. in LDP and open distal pancreatectomy respectively. (15,19,20). Various reports had showed that small tumour size is a selection bias for laparoscopic procedures (19,20). In our patients; mean tumour diameter is 40.4 (30-70) mm and mean count of dissected lymph nodes is 6 (2-12). Long-term oncologic outcomes of LDP in malignant cases is also similar to open. Average 3 years survival was reported as 36% and a median survival time was 15-23 months (24). The average follow up period is 22 months (12-36) in our study. Only one patient with ductal adeno carcinoma had died in post-operative 14th month due to distant metastasis occurred after surgery. The other patients under follow up period are still disease free.

Mortality has been reported as <1% in LDP cases (19,20). No operation related mortality was observed in our patients.

CONCLUSION

Having experience on advanced laparoscopic methods is determinant in laparoscopic distal pancreatectomy. LDP is adopted as an effective and safe, standard procedure in benign lesions. However, in malignant patients, the place of laparoscopy will be clearer upon prospective randomised studies.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

REFERENCES

1. Lee MK, Vollmer CM. The current state of minimally invasive distal pancreatectomy. *Curr Surg Reports* 2013; 1: 106-13.

2. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreato duodenectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 408-410.
3. Eom BW, Jang JY, Lee SE, Han HS, Yoon YS, Kim SW. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 2008; 22: 1334-8.
4. Casadei R, Ricci C, D'Ambra M, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy in pancreatic tumours: a case-control study. *Updates Surg* 2010; 62: 171-4.
5. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008; 248: 438-43.
6. Fisher SB, Kooby DA. Laparoscopic pancreatectomy for malignancy. *J Surg Oncol* 2013; 107: 39-50.
7. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, et al. Clinical and economic validation of the international study group of pancreatic fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg* 2007; 245: 443-51.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
9. Werner J, Combs SE, Springfield C, Hartwig W, Hackert T, Büchler MW. Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 323-33.
10. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw* 2014; 12: 1083-93.
11. Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013; 144: 1303-15.
12. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012; 152: S4-12.
13. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Adsay V, et al: International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-97.
14. Fernández-Cruz L, Orduña D, Cesar-Borges G, López-Boado MA. Distal pancreatectomy: en-bloc splenectomy vs spleen-preserving pancreatectomy. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 93-8.
15. Limongelli P, Belli A, Russo G, et al. Laparoscopic and open surgical treatment of left-sided pancreatic lesions: clinical outcomes and cost-effectiveness analysis. *Surg Endosc* 2012; 26: 1830-6.
16. Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, Fisher SB, Maithel SK, Sarmiento JM, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: trends and lessons learned through an 11-year experience. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 167-176.
17. Liang S, Hameed U, Jayaraman S. Laparoscopic pancreatectomy: indications and outcomes. *World Gastroenterol* 2014; 20: 14246-54.
18. De Rooij T, Jilesen AP, Boerma D, et al. A nationwide comparison of laparoscopic and open distal pancreatectomy for benign and

- malignant disease. J Am Coll Surg 2015;220:263-270.
19. DiNorcia J, Schrope BA, Lee MK, Reavey PL, Rosen SJ, Lee JA, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy offers shorter hospital stays with fewer complications. J Gastrointest Surg 2010; 14: 1804-1812.
 20. Finan KR, Cannon EE, Kim EJ, Wesley MM, Arnoletti PJ, Heslin MJ, et al. Laparoscopic and open distal pancreatectomy: a comparison of outcomes. Am Surg 2009; 75: 671-679.
 21. Zhou W, Lv R, Wang X, et al. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. Am J Surg 2010; 200: 529-36.
 22. Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM Jr. Prevention and management of pancreatic fistula. J Gastrointest Surg 2009;13:163-73.
 23. McMillan MT, Vollmer CM Jr. Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy. Langenbecks Arch Surg. 2014;399:811-24.
 24. Marangos IP, Buanes T, Røsok BI, Kazaryan AM, Rosseland AR, Grzyb K et al. Laparoscopic resection of exocrine carcinoma in central and distal pancreas results in a high rate of radical resections and long postoperative survival. Surgery 2012; 151: 717-723.

The clinicopathological characteristics of the patients with solid pseudopapillary tumor of the pancreas

Pankreasın solid psödopapiller tümörlü hastaların klinikopatolojik özellikleri

Yakup Bozkaya, Nuriye Yıldırım Özdemir, Mutlu Doğan, Efnan Algın, Ozan Yazıcı, Öznur Bal, Nurullah Zengin

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:29.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 10.05..2017 Doi: 10.5505/aot.2017.53824

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizdeki pankreas solid psödopapiller tümörlü (SPT) hastaların klinik verileri eşliğinde tedavi ve takip uygulamaları ile bunların sonuçları tartışılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Eylül 2005- Ocak 2016 yılları arasında kliniğimizde SPT tanısı alan 12 hastanın klinik ve patolojik parametreler, aldıkları tedaviler ve uzun süreli takip sonuçları açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların 2/3'ü kadın ve median yaş 39.5 (aralık 19-71) idi. Primer tümörün en sık yerleşim yeri (58.3%) pankreas kuyruk kesimi idi. Cerrahi tedavi olarak 7 hastaya distal pankreatektomi, 4 hastaya Whipple, 1 hastaya ise total pankreatektomi uygulanmıştı. Ortalama tümör boyutu 8.4 cm (4-15) olarak saptandı. 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) saptandı. Üç hasta malign SPT olarak düşünüldü ve bu hastalardan birine adjuvan kapesitabin kemoterapisi sonrası adjuvan radyoterapi verildi. Geriye kalan iki hastaya ise adjuvan gempitabin kemoterapisi verildi. Medyan genel ve hastalıksız sağkalıma ulaşamadı. Medyan takip süresi 25.1 ay (1.9-84.1 ay) idi ve takiplerde 3 (25%) hastada nüks meydana geldi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Pankreasın SPT'inde lenf nodu tutulumu, LVI, PNI, ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktörler olabilir. Bu hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi düşünülebilir. Ancak SPT'de kötü risk faktörlerinin belirlenmesi ve kötü risk grubundaki hastalarda adjuvan tedavinin yerini belirleyebilmek için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pankreasın psödopapiller tümörü, malign psödopapiller tümör, pankreatektomi, gempitabin

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study we aimed to evaluate the follow up and treatment modalities along with the results of the patients with pancreatic pseudopapillary tumors (SPT)

METHODS: We evaluated the clinical and pathological parameters, treatments and long-term follow-up results of 12 patients diagnosed with SPT between 2005 and 2016 in our clinic.

RESULTS: Two thirds of patients were female and median age was 39.5 years (range 19-71). Pancreatic tail (%53.8) was the most common site for tumor localization. Distal pancreatectomy (n=7), Whipple surgery (n=4) and total pancreatectomy (n=1) were the surgical procedures. Mean tumor diameter was 8.4 cm (range= 4-15 cm). We identified perineural invasion (PNI) in 3 patients and lymphovascular invasion (LVI) in 2 patients. Three patients received adjuvant radiotherapy following 6 cycles of adjuvant chemotherapy since they were considered as malign SPT. Two of them received 6 cycles of gemcitabine whereas the other one was 6 cycles of capecitabine as adjuvant chemotherapy. Median overall and disease-free survival were not reached. Only 3 (25%) patients relapsed at a median follow-up of 25.1 months (range= 1.9-84.1).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We consider that nodal involvement, LVI, PNI, advanced age and male gender might be poor prognostic factors in SPT. Ajuvant chemotherapy and/or radiotherapy might be considered for these patients. However, we need prospective clinical trials to determine poor risk factors and the treatment modalities for the patients with poor prognostic factors.

Keywords: Pancreatic pseudopapillary tumor, malign pseudopapillary tumor, pancreatectomy, gemcitabine

Giriş

Pankreasın kistik lezyonları sık görülmekle birlikte çoğunluğunu psödokist ve retansiyon kisti oluşturmaktadır. Kistik lezyonların %10-15 kadarı ise kistik neoplazilerdir (1). Pankreasın solid psödopapiller tümörü (SPT), oldukça nadir görülen düşük malign potansiyele sahip bir tümördür. Daha çok 20-40 yaş arasındaki kadınları etkilemektedir (2). Asemptomatik oldukları gibi dispeptik yakınmalar, erken doyumluk, bulantı, kusma ve abdominal kitle başvuru semptomları olabilir (3,4).

Radyolojik görüntülemelerde genellikle iyi sınırlı, solid, kistik ve kalsifikasyon içeren bir kitle olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Tanı çoğunlukla postoperatif olarak konulmaktadır. Temel tedavisi cerrahi olup hastaların %95 inden fazlasında kür sağlanmaktadır (6,7). Bu çalışmada kliniğimizde pankreas SPT'li 12 hastanın klinik verileri eşliğinde tedavi ve prognozları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2005- Ocak 2016 tarihleri arası Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 639 pankreas malignite tanısı almış hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik olarak pankreas SPT tanısı almış 12 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, performans durumu gibi klinik parametreler, tümör çapı, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), lenf nodu metastazı gibi patolojik parametreler ve aldıkları tedaviler açısından değerlendirildi. Performans durumunu değerlendirmede Eastern Cooperative Oncology Group Scale (ECOG) performans skalası, evreleme Dünya Sağlık Örgütü 2010 (WHO-2010) tümör sınıflamasına göre yapıldı.

Hastaların yaşam durumları hem hasta dosyalarından hem de Türkiye Cumhuriyeti Merkezî Nüfus İdare Sistemi kayıtlarından kontrol edilerek tespit edildi.

Bulgular

Toplam 639 pankreas maligniteli hastanın 12'sinde (1.8%) SPT tespit edildi.

Hastaların klinikopatolojik özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir. Hastaların 2/3'ü kadın ve median yaş 39.5 (19-71) idi. En sık başvuru semptomu karın ağrısı (58.3%) olmakla birlikte 2 hastada (16.7%) rutin inceleme sırasında insidental olarak saptandı. Daha önceden en az komorbid bir hastalığa sahip hastalık oranı 66.7% (n=8) ve komorbid hastalıklar içinde en sık (50%, n=4) diyabetes mellitus saptandı. Tanı döneminde performans skoru 75% hastada 0-1 idi. Primer tümörün en sık yerleşim yeri (58.3%) pankreas kuyruk kesimi idi. Bütün hastalarda tanı öncesi karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9) normal olarak bulundu. Cerrahi tedavi olarak 7 hastaya distal pankreatektomi (5'i splenektomisiz, 2'si splenektomi) 4 hastaya Whipple, 1 hastaya ise total pankreatektomi uygulanmıştı. Ortalama tümör çapı 8,4 cm (4-15) olarak saptandı.

Cerrahi tedavi esnasında 8 hastada lenf nodu disseksiyonu yapılmıştı ve bu hastaların sadece birinde lenf nodu metastazı saptandı. Histopatolojik değerlendirmede, 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) bulundu. Üç hasta malign SPT olarak düşünüldü ve bu hastalardan birine adjuvan oral kapesitabin kemoterapisi sonrası adjuvan radyoterapi verildi. Geriye kalan iki hastaya ise adjuvan gemsitabin kemoterapisi verildi.

Medyan takip süresi 25,1 ay (95% CI, 1.9-84,1 ay) ve medyan genel ve hastalıksız sağkalıma ulaşamadı. Takiplerde 3 (25%) hastada nüks meydana geldi. Nüks gelişen hastaların medyan yaşı 61 ve bu hastaların 2'si tanı döneminde PNI ve LVI olan erkek hastalardı. Yine takiplerde 3 hasta öldü. Bunlarda biri SPT dışı nedenlere bağlı diğer 2 si ise (sırasıyla nüks tarihinden 6 ve 10 ay sonra) SPT nedeniyle meydana geldi.

Tartışma

Pankreasın SPT bütün kistik pankreas tümörlerin %3 ünü ve egzokrin pankreas tümörlerin ise yaklaşık %1-2 sini oluşturan nadir görülen tümörlerdir (8,9). SPT bütün yaş grubunda görülebilmesine karşın en sık genç yaş (ortalama 27) gruptaki kadınları etkilemekte ve kadın/erkek oranı yaklaşık 8:1 olarak bulunmuştur (10). Merkezimizde de SPT

hastalık oranımız 1.8% ile önceki çalışmalardaki oranlara benzer olarak bulundu. Bizim vaka serimizde kadın hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte önceki çalışmalara nazaran kadın/erkek oranı (K/E=2) daha düşüktü.

Solid psodopapiller tümörlü hastalar genellikle karın ağrısı, bulantı kusma ile daha az sıklıkta sarılık ve hematemez şikayetiyle başvurabildiği gibi herhangi bir semptom olmadan asemptomatik olarak da başvuru olabilir (11,12). Tanı döneminde ortalama tümör çapı 9.5 cm olarak saptanmakla birlikte non-spesifik semptomlar veya asemptomatik hastalık olması nedeniyle 30 cm'ye varan boyutlarda karşımıza çıkabilmektedir (9,13). Çalışmamızda yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde hastaların 58.2% sinde non-spesifik olarak karın ağrısı vardı ve asemptomatik hastalık oranı 16.7% idi. Ortalama tümör çapı 8,4 cm ile yine diğer çalışmalara benzer olarak bulundu.

Lokalizasyon olarak SPT genellikle pankreas kuyruk kesiminde iyi sınırlı kapsülle çevrili bir tümöral yapı olarak karşımıza çıkmaktadır (14). Hastalar pankreasta yerleşim gösteren izole bir kitle ile başvursa da bazı hastalarda dağınık çok sayıda kitlesel yapı görülebilmektedir (15). Çalışmamızda en sık (58.3%) pankreas kuyruk kesiminde ve bütün hastaların tanı döneminde pankreasta izole tek kitlesi vardı. SPT için spesifik herhangi bir tümör markırı mevcut olmamakla birlikte genellikle CA 19-9 ve CEA normal düzeylerde saptanmaktadır (3,10). Bütün hastalarımızda benzer olarak CEA ve CA19-9 seviyeleri normal sınırlarda saptandı.

SPT düşük malignite potansiyeli olması nedeniyle tanı döneminde yaklaşık 85%'i pankreasa sınırlı iken geriye kalan 10-15% kadarı ise metastaz ile başvurmaktadır. En sık metastaz bölgeleri ise karaciğer, bölgesel lenf nodları, omentum ve peritondur (16). Hem lokal hem de metastatik hastalık grubunda temel tedavi cerrahidir. Tümör yerleşim yerine göre pankreatoduodenektomi veya distal pankreatektomi ± splenektomi yapılmaktadır. Daha radikal cerrahiler veya geniş lenf nodu disseksiyonu lokalize hastalık durumunda genellikle önerilmez. Bizim serimizde de tüm hastalara radikal cerrahi yapılmasının yanı sıra

8 hastamızda lenf nodu disseksiyonu yapılmıştı. Bunlar arasında sadece bir hastada lenf nodu metastazı saptandı. Bu hasta grubunda lenf nodu metastaz oranı düşük saptanması nedeniyle geniş lenf nodu disseksiyonu önerilmeyebilir. Ancak vaka sayımızın az olması nedeniyle bu konuda geniş hasta sayısı ile prospektif çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Lokal ileri unrezektabl olan hastalarda tümörü küçültmek ve sonrasında cerrahi tedavi yapmak için gemcitabin ve radyoterapinin etkinliği birkaç çalışmada gösterilmiştir (17-19). SPT'nin tedavisinde adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin rolü açık değildir. Hasta serimizde kötü prognostik faktör olarak lenf nodu tutulumu ve PNI ile LVI tutulum olan bir hastamızda kapesitabin sonrası adjuvan radyoterapi verildi ve takiplerde nüks gelişmedi. Malign özellikler taşıyan diğer iki hastamıza adjuvan tedavi olarak sadece gemcitabin verildi ancak takiplerde nüks gelişti. Yapılacak daha yüksek sayılı hasta içeren çalışmalar bize nüks açısından daha riskli bir grup tanımlayabilir ise adjuvan tedavi verilecek bir alt grup belirlenmesi mümkün olabilir.

Malign özellikler daha çok erkek ve yaşlı hastalarda görülmektedir (20). PNI ve LVI ve pankreatik dokuların derin invazyonu malignite ve cerrahi tedavi sonrası nüks ile ilişkilidir (20-22). Kang ve arkadaşlarının 33 hastada yaptığı retrospektif çalışmada tümör çapının 5 cm'nin üzerinde olması tek değişkenli analizde malign potansiyel için anlamlı raporlanmıştır (21). Takiplerde nüks gelişen 3 hastamızda tanı döneminde medyan yaş 61, 2 si erkek ve 2 hastanın histopatolojilerinde LVI ile PNI mevcuttu. Malign potansiyel sahip 3 hastamızın tümör çapı 5 cm üzerindeydi (sırasıyla 7,8,15 cm). Mevcut verilerimiz literatür ile tamamen uyumlu idi.

Sonuç olarak pankreasın SPT'inde lenf nodu tutulumu, LVI, PNI, ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktörler olabilir. Bu hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi düşünülebilir. Ancak SPT'de kötü risk faktörlerinin belirlenmesi ve kötü risk grubundaki hastalarda adjuvan tedavinin yerini belirleyebilmek için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Conflict of interest: None**Çıkar Çatışması:** Yok**Tablo 1.** Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Klinik Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Yaş	
Medyan (yıl)	39.5
Min - Max	19-71
Cinsiyet	
Kadın	8 (66.7)
Erkek	4 (33.3)
Semptom	
Karın ağrısı	7 (58.4)
Bulantı-kusma	1 (8.3)
Sarılık	1 (8.3)
İshal ve kilo kaybı	1 (8.3)
Asemptomatik	2 (16.7)
Komorbidite	
0	4 (33.3)
1	5 (41.7)
≥2	3 (25)
Lokalizasyon	
Baş	4 (33.3)
Gövde	1 (8.3)
Kuyruk	7 (58.4)
Boyut (ortalama,cm)	8.4 (4-15)
Perinöral İnvazyon	3 (25)
Lenfovasküler İnvazyon	2 (16.7)
Cerrahi tedavi	
Distal pankreatektomi+/- splenektomi	7 (58.4)
Pankreatikoduodenektomi	4 (33.3)
Total pankreatektomi	1 (8.3)

Kaynaklar

1. Çoker A. Pankreasın kistik lezyonları. Türkiye Klinikleri. 2015;8:34-42.
2. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. Pancreas. 2006;32:276-80.
3. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. J Am Coll Surg. 2005;200:965-72.
4. Chen S, Zou S, Dai Q, Li H. Clinical analysis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: report of 15 cases. Hepatobiliary Panc Dis Int. 2008;7:196-200.

5. Tang LH, Aydın H, Brennan MF, Klimstra DS. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas. A report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:512-9.
6. Hassan I, Celik I, Nies C, Zielke A, Gerdes B, Moll R, et al. Successful treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas with multiple liver metastases. *Pancreatol.* 2005;5:289-94.
7. Salvia R, Bassi C, Festa L, Falconi M, Crippa S, Butturini G, et al. Clinical and biologic behavior of pancreatic solid pseudopapillary tumors: report on 31 consecutive patients. *J Surg Oncol.* 2007;95:304-10.
8. Klimstra DS, Adsay NV. Tumors of the pancreas and ampulla of Vater. In: Odze RD, Goldblum JR, editors. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas.* 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders; 2009. pp. 944-6.
9. Thompson LDR, Heffess CS. Pancreas. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, editors. *Diagnostic surgical pathology.* 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. pp. 1469-71.
10. Yu PF, Hu ZH, Wang XB, Guo JM, Cheng XD, Zhang YL, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of 553 cases in Chinese literature. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1209-14.
11. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, Hruban RH, Fishman EK, Ahuja N, et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a large single-institutional series. *J Am Coll Surg.* 2009;208:950-9.
12. Apostolidis S, Papavramidis TS, Zatagias A, Michalopoulos A, Papadopoulos VN, Paramythiotis D, et al. Hematemesis, a very rare presentation of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:271.
13. Chen X, Zhou GW, Zhou HJ, Peng CH, Li HW. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4:456-9.
14. Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17: 66-80.
15. Li HX, Zhang Y, Du ZG, Tang F, Qi XQ, Yin B, et al. Multi-centric solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Med Oncol.* 2013;30:330.
16. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thomford NR, Howard JM. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: A pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. *Surgery.* 1995;118: 821-828.
17. Maffuz A, Bustamante F, Silva J, TorresVargas S. Preoperative gemcitabine for unresectable, solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Lancet Oncol.* 2005;6:185-6.
18. Matsunou H, Konishi F. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: a clinicopathologic study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases. *Cancer.* 1990;65:283-91.
19. Fried P, Cooper J, Balthazar E, et al. A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Cancer.* 1985;56:2783-5.
20. Machado CM, Machado AM, Bacchella T, Jukemura J, Almeida JL, Cunha JE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. *Surgery.* 2008;143:29-34.
21. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. *Pancreas.* 2006;32:276-80.
22. Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Yamaguchi K, Hayashi I. Papillary cystic tumors of the pancreas: assessment of their malignant potential. *Cancer.* 1993;71:82-92.

The depression and related factors among cancer patients and their family caregivers in Turkish Population

Türk Toplumunda kanserli hastalar ve yakınları arasındaki depresyon ve depresyonla ilişkili faktörler

Başak Bala Öven Ustaalioglu¹, Ezgi Acar¹

¹Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

²Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.10.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 28.02.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.81994

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanserli hastalar arasında depresyon oranı %29 olarak bildirilmiştir. Depresyon varlığı, hem hastayı, hem de hastaya bakmakla yükümlü aile üyelerini olumsuz yönde etkiler. Bu çalışmada, kemoterapi alan hastalar ve onlara bakmakla yükümlü yakınlarında depresyon varlığını, sosyo-demografik faktörler ve günlük aktivitelerin depresyonla ilişkisini değerlendirdik.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Toplam 302 kanser hastası ve 302 yakınına inceledik. Depresyonu Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile değerlendirdik. Depresyon için sınır değeri 17 olarak kabul ettik ve depresyonla ilişkili sosyo-demografik özellikleri analiz ettik.

BULGULAR: Depresyon skorları hasta grupta yakınlarına göre daha yüksekti (12,5 ile 8). Hastalığı yeterince bilmeme, günlük sosyal aktivitelerde kısıtlılık, hem hasta hem yakınlarında depresyon varlığı ile ilişkiliydi. Korrelasyon analizi ile hasta yakınlarında, eğitim seviyesi, iş durumu, aylık gelir depresyonla ters orantılı iken, hastanın hastalığını bilme, depresyonla ilişkiliydi. Hastalar için ise, semptom varlığı, aile ziyaretleri, depresyonu predikte eden faktörlerdi. Bununla beraber, hasta yakınları için aile ziyaretleri ve aylık gelir depresyonu predikte eden bağımsız faktörler olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hem hasta, hem de yakınlarında kültürel farklılıklar bazında depresyonu predikte eden faktörleri tesbit etmek, tedaviye yardımcı olacağı gibi hayat kalitelerinin de artmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: depresyon, kanser hastası, bakım veren aile üyesi, Beck depresyon envanteri, depresyon skoru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Depression has been reported as 29% in frequency among cancer patients. The presence of depression negatively effect both the patients and their family member who provide the care the patients. In the present study we evaluated the presence of depression in cancer patients receiving chemotherapy and their caregivers and the relationship between socio-demographical factors and daily social activities with depression.

METHODS: Totally,302 cancer patients and 302 family caregiver of them were evaluated. Depression was analyzed with Beck Depression Inventory(BDI). The cut-off value for depression was 17 and the socio-demographical factors related with depression were analyzed.

RESULTS: Depression scores was higher in patients then their caregivers(12.5vs8). Insufficient information about disease and rare social activities were related with depression for both cancer patients and their caregivers. By correlation analysis, educational level, occupational status and income were inversely related with depression but the knowing the the diagnosis of the patients by caregiver was positively related with depression. The presence of symptom and family visit were independent predicting factor for depression of patients. On the other hand family visit and income were important independent factors for caregiver depression.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Findings of the predicting factor of depression for both patients and their caregiver according to culturel diversity may help treatment management and improve the quality of the life.

Keywords: depression, cancer patients, family caregiver, Beck depression score, depression score.

Introduction

Depression and anxiety are common psychiatric problems in cancer patients (1). Patients with cancer experience a high disease load together with increased severity of disease as well as functional decline due to progression of their disease (2). In a meta-analysis included 70 studies, depression rate was reported as 16.3% with the 6.3% of them was major depression (3). For palliative care patients this rate increases up to 24.6-30% (4). Major depression rate was reported in the range of 5% to 30% among cancer patients. The diversity for several studies related with different diagnostic criteria and interview types have been used. By clinical interview, questionnaires and self-report questionnaires with variable cut-off value depression can be diagnosed. Beck Depression Inventory (BDI) is specific for depression, it is a 21-item, self-report rating inventory that measures characteristic attitudes and symptoms of depression (5).

Patients with cancer and comorbid depression have worse anxiety, worse symptom like pain, fatigue, poor adherence to treatment, impaired physical, social and family functioning than other cancer patient without combined depression (1,6). Personal history of depression, being alone, low-socioeconomic status, lack of social support, type of cancer, advanced stage, uncontrolled physical symptoms, the presence of treatment toxicity and comorbidities have been reported as predictor factors for depression (4). To diagnose and management of depression which is linked with poor quality of life and shortened survival is important (7).

The diagnosis of cancer is recognized as chronic stressor not only for patients and also for their caregivers and effects negatively their psychological, social and economic status (8). Informal caregiver as family members provide care to cancer patients. Caregivers had been reported that higher depression score compared the age matched general population (8). Studies have shown that the rate of distress and psychiatric disorders among family caregiver were similar to those of the patients (9). Depression moods of carers of cancer patients was reported up to 70% (10). While younger age caregivers had higher depression score, relationship between gender, educational status, marital status and depression was contradictory (11). A few studies have addressed depression

and the relationship between socio-demographical features of cancer patients and their family caregivers. To evaluate the factors predictors for depression of both cancer patients and their caregiver is important to allow more effective palliation and to improve survival of the patients.

Turkish family units are important in traditionally. People might feel responsible for looking after their family. The extended family included grandfather, grandson and their wives and the nuclear families included husband, wives and children are common in Turkey (12). One of the family member who lives with cancer patients takes all responsibility in diagnosis, treatment, follow-up and care of the patients. While generally family caregivers want to know diagnosis and decide treatment of the patients, they don't want patients to know all diagnosis and treatment detail sopsychological and social load of caregivers increase. Inhere we evaluated whether any the difference between depression scores of the patients and their caregivers. Furthermore we analyzed also any socio-demographic features or to know diagnosis ability of affect the depression scores. Regular physical activity is not habit for our population. On the other hand traditionally family, friend or neighbor visits are frequent. We evaluated also frequency of the daily social activities of both patients and their caregivers and their relationship between depression scores.

Material and Methods

This is prospective cohort study of the case and performed between April 2016 September 2016. Totally 302 cancer patients who had been treated in outpatient chemotherapy unit of Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital in Istanbul and 302 caregivers of these patients were included. To be eligible for his study, patients had to have cancer and who had been treated with chemotherapy in our unit. Patients lived together with family members who were their primary caregivers were included. Patients and their caregivers completed BDI questionnaire at the same time if they had no concurrent malignancy. Subjects need to be understand or communicate for the content of the questionnaire and had no cognitive disorders and were older than 18 years of age and they could read and understand

Turkish. The participation was voluntary but all subjects provided informed consent for participation in the study. After the questionnaires were completed, they were evaluated by one oncologist and one psychologist. Before beginning the study, the permission from local ethical committee was obtained.

Demographic data including the age, gender, place of birth, marital status, education level, income, employment status, presence of chronic or psychiatric disease were recorded for both patients and their caregivers. The cancer type, stage of the disease and treatment modalities were obtained from the patients' files. The daily social activities of subjects included visit of family members, neighbourhood or friends, watching television, having a picnic, going to cinema, eating out, shopping, going to holiday, walking together or shopping were queried. The number of daily activities which were performed by both patients and their caregivers were classified as none, 1-3, 4-6, 7-8 and 9-10.

Subjects completed the Beck Depression Inventory (BDI) which is a 21-item, self-report rating inventory that measures characteristic attitudes and symptoms of depression (5). It takes approximately 10 minutes to complete, fifth – sixth grade reading level to adequately understand the questions (13). Turkish version of BDI which was pointed as reliable and valid for outpatient clinic by Hisli was used for our subjects (14). All items are scaled as 0-3. After subjects completed the questionnaire, the score for each of the twenty-one questions by counting the number to the right of each question they marked were added. The range of the total test was 0-63. The depression was classified as normal if the total score was between 0-10, 11-16 was minimal, 17-20 was borderline, 21-30 was intermediate, 31-40 was severe and >40 was extreme depression. The depression score of 17 as a cut-off point was used to diagnose the depression. If the depression score was between 0 and 16, it was accepted as normal, depression was diagnosed when the total score was ≥ 17 . Internal consistency for the BDI ranges from .73 to .92 with a mean of .86. (15). The BDI demonstrates high internal consistency, with

alpha coefficients of .86 and .81 for psychiatric and non-psychiatric populations respectively (15).

Statistical Analysis: Statistical analyses were performed using SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software. The relationship between the presence of depression and socio-demographical factors were analyzed by the chi-squared test and Fisher's exact test. Furthermore we analyzed any relationship between depression score and socio-demographical factors and daily-social activities of all subjects by Spearman correlation test. The comparison of the depression scores of patients and their caregiver was analyzed by Mann-Whitney U-test. Factors found to be significant by chi-square were also examined with logistic regression analysis to determine predictive factors for depression. The 95% confidence (CI) was used to quantify the relationship between survival time and each independent factor. All p values were two-sided in tests and p values less than or equal to 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Totally 604 subjects, 302 of them cancer patients and 302 were their caregiver were included in the study. The median age of the patients and caregivers were 54 and 42 years respectively. Over 60% of the patients and 48.7% of caregivers were female. Although over 95% of all subjects were placed in Istanbul, birth place of only 21.9% of the patients and 41.7% of the caregiver was Istanbul. Approximately one third of subjects were lived with spouse and children as nuclear family. Nearly 10% lived with extended family and 1.7% of patients lived alone. Most of the subjects graduated from primary or high school. 52% of the patients and 32% of the caregiver were unemployed. Nearly 95% of the patient knew their disease. Caregiver of patients were spouse (43.2%), children (44.9%), mother or father (3%) or sister (9%). Table 1 shows the socio-demographic features of both patients and their caregivers.

Table 1: The socio-demographic characteristic of the patients and patient caregivers

	Patients		Patients caregiver			
	Number	%	Median	Range	Number	%
Age			54	27-84		
Beck depression score			12.5	0-50		
Gender						
female	188	62.3			147	48.7
male	114	37.7			155	51.3
Place of residence						
İstanbul	291	96.4			296	98
out of İstanbul	11	3.6			6	2
Birth place						
İstanbul	66	21.9			126	41.7
out of İstanbul	236	78.1			176	58.3
Household composition						
spouse-children	231	76.5			194	64.8
Mother-father	5	1.7			51	16.9
Only mother or father	7	2.3			9	3
Extended family	31	10.3			35	11.6
alone	5	1.7			2	0.7
spouse	11	3.6			9	3
children alone	12	4			2	0
Educational level						
literate	58	19.2			13	4.3
primary school	164	54.3			125	41.4
high school	44	14.6			79	26.2
associate	12	4			18	6
university	23	7.6			54	17.9
graduate	1	0.3			13	4.3
Employment status						
student					20	6.6
officer	6	2			28	9.3
self-employment	30	9.9			79	26.2
worker	21	7			46	15.2
housewife	146	48.3			73	24.2
retired	86	28.5			49	16.2
unemployed	13	4.3			7	2.3
Income						
none	97	32.1			78	25.8
<1000	65	21.5			47	15.6
1000-2000	113	37.4			119	39.4
>2000	27	8.9			58	19.2

Marital status

single	10	3.3	60	19.9
married	250	82.8	226	74.8
widow	42	13.9	16	5.3

Chronic disease

present	72	23.8	43	14.2
absent	230	76.2	259	85.8

Psychiatric disease

present	19	6.3	12	4
absent	238	93.7	290	96

Does patient know his disease?

yes	286	94.7
no	16	5.3

Stage

I	11	3.6
II	53	17.5
III	108	35.8
IV	130	43

Operation

present	194	64.2
absent	108	35.8

Radiation

present	74	24.5
absent	228	75.5

Symptom

present	91	30.1
absent	211	69.9

Family history

present	69	22.8
absent	233	77.2

Family caregiver

spouse			131	43.2
mother or father			9	3
child			135	44.9
sister			27	9

Beck categorical values

normal	130	43	178	58.9
minumum	77	25.5	68	22.5
borderline	37	12.3	29	9.6
intermediate	42	13.9	18	6
severe	11	3.6	5	1.7
extreme	5	1.7	4	1.3

The median depression scores were 12.5(0-50) for patients and 8 (0-50) for their caregivers respectively and this value was statistically significant ($p<0.001$). Depression was more frequent in patients with advanced stage disease ($p=0.02$) and patients who didn't know their disease ($p=0.02$) and also performed infrequent daily social activities ($p=0.005$). For patients caregivers, low income ($p=0.001$), history of psychiatric disease ($p=0.03$), rare social activities ($p=0.002$) and sufficient knowledge about the disease of patients ($p=0.03$) were together with depression. Marital status, household composition, family history of malignancy for patients or caregiver position as family member were not found related with presence of depression. Table 2 shows the relation between depression and socio-demographical characteristics.

By using correlation analysis, stage of the cancer was positively correlated with depression among patients ($p=0.005$, $r=0.110$). On the other hand educational level ($p=0.005$, $r=-0.163$), occupational status ($p=0.008$, $r=-0.153$) and income ($p=0.001$, $r=-0.185$) were inversely correlated with depression among caregivers but the knowing the the diagnosis of the patients by caregiver was positively related with depression ($p=0.03$, $r=0.121$). Table 3 the results of the related factors with Beck depression scores.

The most common daily social activities of Turkish populations were visit of family, friends, neighbour, going to cinema, eating out, having a picnic, shopping, watching television, going to holiday, walking together (Table 4). The number of daily social activities of both patients and their caregiver were classified as none, 1-3, 4-6, 7-8 and 9-10 and table 5 shows this classification for both groups.

The presence of symptom ($p=0.01$) and family visit ($p=0.005$) were independent predicting factor for depression for patients. On the other hand family visit ($p=0.01$) and income ($p=0.05$) were important for caregiver depression by logistic regression analysis.

Discussion:

Cancer is life-threatening disease so psychiatric disorders like anxiety and depression have been common among cancer patients (16). The rate of the depression in cancer patients is four times higher than general population (17). The prevalence of depression was reported as 3% to 38% in cancer patients

and highest rate related with advanced stage, disability, unrelieved pain (17). One meta-analysis included 211 studies reported the depression rate in cancer patients was 8% to 24% (18). This variability is caused by depression was measured by different instruments in different cancer types or stages (19). BDI was assessed as screening method for depression and it was considered favourable, generalized and potentially useful across cancer types and disease stage (20). Several reviews reported that BDI has appropriate sensitivity and specificity (19,20). BDI is easy for use and quick to complete so we used this short test to determine depression score of both 302 patients and 302 their caregiver in the chemotherapy unit when they came to take chemotherapy. The median depression scores of patients were higher in patients compared than their caregivers (12.5 and 8 respectively). While 68.8% of the patients had depression, 18.6% of the healthy caregivers had intermediate or severe depression. Although traditional extended family still common in east part of Turkey, one third of our patients live in nuclear family in Istanbul so caregivers were mostly spouse (43.2%) or children (44.9%). Several factors have been reported as risk factors for depression like younger age, low socio-economical status, social isolation, past depression, advanced stage disease, toxic effect of chemotherapy regimen, presence of symptom, functional impairment (21). While in general population depression is more prevalent in women, depression rates are similar in both gender and age among cancer patients (17). Over 60% of our patients and 48.7% of caregiver were female and depression was not different between male or female group.

Walker et al. screened depression in 21151 cancer patients (6). Major depression was frequent in lung cancer, gynecological cancer, breast, colorectal and genitourinary cancer. Between these groups younger age and low social deprivation score were associated with more depression (6). And also oropharyngeal cancer, pancreatic, breast and lung cancer were reported more associated with depression (17). Advanced stage disease, lower performance, status have been reported to be related with severity of depression (16,22). Most of diagnosis in our patients were breast (44.7%), gastrointestinal system (37.7%), lung (5.3%), gynecological system (4%),

genitourinary system (2.4%), head and neck cancer (1.6%) and others in order of frequency. Although there was a no difference between cancer type and depression, advanced stage were associated with higher depression similar the literature. Breast cancer is common in our center and the prognosis of breast cancer is relatively better than other cancer types so depression was not different according to cancer types with infrequently seen head and neck or pancreatic cancer.

Different from us, Mitchell et al. reported that depression was not different between healthy control and cancer patients (3). They didn't investigate the effect of the treatment, symptoms, work status and also they analyzed depression 2 years after from the diagnosis. We evaluated patients while taking median 4 cycle of the chemotherapy after the diagnosis so the negative effect of treatment toxicity on depression was included. Salvo et al. analyzed 1439 cancer patients and they reported that 55% of at least mild depression. They found that low performance, female gender, cancer type such as lung cancer were significantly associated with severe depression and pain was not independent factor for depression (16). Psychological stress was reported as lower in breast cancer patients who had a job (23). Employed women had wider social environment so more self confidence. Socioeconomic status which was measured by annual income of family was important in determining quality of life of cancer patients (23). In our study, 52% of the patients and 32% of the caregiver were unemployed, but neither employment status nor the other social parameters like income, educational levels were related with depression score among patients. The presence of symptom and family visit were only two independent predicting factor for depression.

The diagnosis of cancer leads to serious psychiatric distress the affected person as well as their close family member (24). Primary caregivers with female gender, spousal relationship, older age, poorer health, caring advanced stage patients were found to be more tendency for depression (25). Because of the closest support, partners have vital role in the care of cancer patients (24). In most studies caregivers was female and they reported that higher level of stress compared the male caregivers (26). Inhere 77.4% of caregivers were spouse of the patients and nearly half of them

were female but no difference in respect to depression from the male caregiver were detected. Badr et al. analysed 49 patients with head and neck cancer who underwent radiotherapy and their caregivers. They found that both patients and their caregivers had similar patterns of changes in distress overtime but caregivers were more distressed than patients over the course of radiotherapy (27). It may be related head and neck radiotherapy disrupt daily activities more common than other cancer therapy which is more common in our center.

Grunfeld et al reported that cancer patients and their caregivers experienced similar level of depression (28). Heckel et al. analyzed 150 caregiver of cancer patients with one third of them had depression score of 16 or above. 83% of them was partner and 39% educated from secondary school and 36% from the university (10). Caregiver depression score was not related with patients' demographical features (10). Stadford et al also didn't find any relationship between caregivers' depression and patient depression and any clinical characteristics (29). As a family caregiver being older age and being a partner had negatively affect the quality of the life (24). Family caregivers play a vital role during treatment and follow-up time of cancer patients particularly in Turkey. Yesilbakan et al. evaluated symptom checklist of 80 cancer patients and their caregivers (30). Over 80% of the population was unemployed and 41% of them completed secondary school. Spousal relationship was common as 49% as caregiver. Among two groups depressive mood was higher among caregivers than cancer patients (30). We found that educational level, occupational status and income were inversely correlated with depression among caregivers. On the other hand marital status, household composition, caregiver position as family member were not found related with presence of depression.

Physical activity in cancer patients especially in breast cancer, has been shown to improve quality of life and reduce depression (31). Regular physical activity is not habit for our population. On the other hand traditionally family, friend or neighbor visits going to cinema, eating out, having a picnic, shopping, watching television, going to holiday, walking together are frequent. We evaluated also frequency of the daily social activities of both

patients and their caregivers and their relationship between depression scores. For both patients and their family caregiver increasing the daily social activities numbers were together with lower depression score.

Another issue, in our society, generally family caregivers want to know diagnosis and decide treatment of the patients, they don't want patients to know all diagnosis and treatment detail so psychological and social load of caregivers increase. Although nearly 95% of the patient knew their disease here, other 16 patients who didn't their diagnosis had worse depression score. In respect to family caregivers oppositely if they know their diagnosis detail, they had more depression. In all chemotherapy unit psychologist and work together multidisciplinary should be exist to explain diagnosis and oncological treatment plan, to patients and family caregiver together before starting the treatment. In addition nurses working in oncology unit should educate psychological guidance to interview patients caregiver also.

This is one of the few study to compare depression score of both patients and their caregivers. We think that this study is important to mention the relationship between socio-demographical features and daily-social activities of both patients and their caregivers reflecting the West part of the Turkey.

Acknowledgement: This manuscript was not supported with any financial or other relationships. This work has been previously or simultaneously submitted to an other scientific journal.

References

1. Addington-Hall J. The legacy of cancer on depression and anxiety. *Lancet Oncol.* 2013;14:675-6.
2. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations-a study by the Steering Committee of the European Association for 2005, Palliative Care J. Clin. Oncol. 2005;23:6240-6248.
3. Mitchell A.J. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011;12:160-174.
4. Dauchy S, Dolbeault S, Reich M. Depression in cancer patients. *EJC Suppl.* 2013;11:205-15.
5. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961; 4:561-571.
6. Walker J, Hansen CH, Martin P, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *Lancet Psychiatry.* 2014;1:343-50.
7. Lie HC, Hjermstad MJ, Fayers P, Finset A, Kaasa S, Loge JH, on behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) Depression in advanced cancer – Assessment challenges and associations with disease load *Journal of Affective Disorders*, 2015;173:176-184.
8. Bevens M, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *JAMA.* 2012;307:398-403.
9. Vickery L, Latchford G, Hewison J, Bellew M, Feber T. The impact of head and neck cancer and facial disfigurement on the quality of life of patients and their partners. *Head Neck* 2003;25:289-96.
10. Heckel L, Fennell KM, Reynolds J, et al. Unmet needs and depression among carers of people newly diagnosed with cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51:2049-57.
11. Swore Fletcher BA, Dodd MJ, Schumacher KL, Miaskowski C. Symptom experience of family caregivers of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2008;35:E23-44.
12. Hacıoğlu N, Ozer N, Yılmazkarabulutlu E, Erdem N, Erci B. The quality of life of family caregivers of cancer patients in the East of Turkey. *European Journal of Oncology Nursing.* 2010;14: 211-217.
13. Groth-Marnat G. The handbook of psychological assessment (2nd ed.). 1990; New York: John Wiley & Sons.
14. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Üniversite Öğrencileri için Geçerliliği ve Güvenirliliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:3-13.
15. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 1988;8: 77-100.
16. Salvo N, Zeng L, Zhang L, et al. Frequency of reporting and predictive factors for anxiety and depression in patients with advanced Cancer. *Clinical Oncology*, 2012; 24: 139e148.
17. Snyderman D, Wynn D. Depression in Cancer Patients *Prim Care Clin Office Pract*; 2009; 36 :703-719.
18. Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology* 2014; 23: 121-30.
19. Wakefield CE, Butow PN, Aaronson NA, Hack TF, Hulbert-Williams NJ, Jacobsen PB; International Psycho-Oncology Society Research Committee. Patient-reported depression measures in cancer: a meta-review. *Lancet Psychiatry.* 2015;2:635-47.
20. Nelson CJ, Cho C, Berk AR, Holland J, Roth AJ. Are gold standard depression measures appropriate for use in geriatric cancer patients? A systematic evaluation of self-report depression instruments used with geriatric, cancer, and geriatric cancer samples. *J Clin Oncol* 2010; 28: 348-56.
21. Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984; 53:2243-9.
22. Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Nakano T, Shima Y, Uchitomi Y. Major depression, adjustment

- disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;22:1957-1965.
23. Ogce F, Ozkan S, Baltalarli B. Psychosocial stressors, social support and socio-demographic variables as determinants of quality of life of Turkish breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007 ;8:77-82.
 24. Sjolander C, Rolander B, Järhult J, Mårtensson J, Ahlstrom G. Health-related quality of life in family members of patients with an advanced cancer diagnosis: a one-year prospective study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:89.
 25. Cunningham AJ, Edmonds CV, Jenkins GP, Pollack H, Lockwood GA, Warr D. A randomized controlled trial of the effects of group psychological therapy on survival in women with metastatic breast cancer. *Psychooncology* 1998;7:508-17.
 26. Kim Y, Baker F, Spillers BS. Cancer Caregivers' Quality of Life: Effects of Gender, Relationship, and Appraisal. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007;34:294-304
 27. Badr H, Gupta V, Sikora A, Posner M. Psychological distress in patients and caregivers over the course of radiotherapy for head and neck Cancer. *Oral Oncology*, 2014; 50: 1005-1011
 28. Grunfeld E, Coyle D, Whelan T, et al. Family caregiver burden: results of longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *Canadian Medical Association Journal* 2004;170: 1795-1801.
 29. Stafford L, Judd F. Partners of long-term gynaecologic cancer survivors: psychiatric morbidity, psychosexual outcomes and supportive care needs. *Gynecol Oncol* 2010;118:268-73.
 30. Yeşilbalkan OU, Okgün A. Patients' self reports and caregivers' perception of symptoms in Turkish cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2010;14:119-24.
 31. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006 ;175:34-41.

Pulmonary Findings Of H1N1 Infection In Children With Malign Disease

H1N1 Enfeksiyonu Geçiren Kanserli Hastalarda Akciğer Bulguları

Aysenur Bahadır¹, Erol Erduran², Osman Bahadır³

Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Pediatric Hematology
Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Pediatrics
Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Otorhinolaryngology

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.04.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 08.02.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.38257

ÖZET

Giriş: H1N1 influenza virusu, malign hastalıklarda ve kronik hastalıklarda immunsupresyona bağlı öldürücü olabilmektedir. Hastalar gribal enfeksiyon semptomları, yüksek ateş, ishal şikayeti ile daha çok başvurmakta, klinik tablo solunum yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Bu çalışmada kanser tanısı ile izlenen H1N1 enfeksiyonu geçiren hastaların radyolojik bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal Method: Ocak 2010- Ocak 2016 yılları arasında hematoloji-onkoloji kliniğinde kanser tanısı ile takip edilen 94 vakadan, H1N1 PCR'ı pozitif olan 10 vaka çalışmaya dahil edildi. Vakalar absolü nötrofil sayısına göre; $\geq 500 /\mu\text{L}$ üstü absolü nötrofil sayısı olanlar Grup A (beş vaka) ve $< 500 \mu\text{L}$ altı absolü nötrofil sayısı olanlar grup B (beş vaka) olmak üzere ikiye ayrıldı. Hastaların akciğer grafileri ve toraks bilgisayarlı tomografi sonuçları değerlendirildi.

Sonuçlar: On hastadan sekizi aktif kemoterapi alıyordu. Başlangıçta tüm hastaların akciğer grafisi normaldi. Grup A'da bir, grup B'de beş hasta olmak üzere altı hastanın (%60) akciğer grafi bulgularında bilateral pulmoner infiltrasyon izlendi. En sık akciğer alt zonlarında tutulma mevcuttu ve en belirgin akciğer grafi bulgusu yama şeklinde konsolidasyondur. Grup A'da iki, grup B'de beş hastada olmak üzere on hastadan yedisinde (%70) toraks bilgisayarlı tomografide buzlu cam alanları ve konsolidasyon gözlemlendi. Grup A'da bir vaka, grup B'de ciddi nötropeni olan üç vaka olmak üzere toplam dört vaka (%40) solunum yetmezliğinden kaybedildi.

Tartışma: H1N1 influenza virus enfeksiyonu geçiren hastalarda hastanın klinik bulgusu olmasına rağmen erken dönemde akciğer grafi bulguları sıklıkla normal olabilmektedir. Klinik tablo ilerledikçe radyolojik bulgu belirginleşmektedir. Bu nedenle yüksek doz kemoterapi tedavisi alan ya da tedaviye dirençli malign hastalarda gribal enfeksiyon semptomları saptandığında akla H1N1 influenza virus enfeksiyonu gelmeli ve tedaviye hemen başlanmalıdır. Erken tedaviye başlanması bu hastalarda hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: H1N1 influenza enfeksiyonu, radyolojik bulgular, malign hastalık

ABSTRACT

Introduction: H1N1 influenza virus may be fatal due to immunosuppression in malignant diseases and chronic diseases. Patients frequently present with influenza-like symptoms, high fever, and diarrhea, and the clinical course may be aggressive, possibly ending in respiratory failure. The purpose of this study was to examine the radiological findings of patients who were diagnosed with cancer and had H1N1 infection.

Material and Method: Ten cases with a positive H1N1 PCR among 94 patients who were followed-up with a diagnosis of cancer at the hematology and oncology clinic between January 2010 and January 2016 were included in the study. Cases were divided into two groups according to the absolute neutrophil count, having a neutrophil count $\geq 500 /\mu\text{L}$ in Group A (five patients) and neutrophil count $< 500 \mu\text{L}$ in Group B (five patients). Chest x-ray and thoracic computed tomography of the patients were evaluated.

Results: Eight of ten patients received active chemotherapy. Chest x-rays of all patients were initially within normal ranges. Bilateral pulmonary infiltration was observed in the findings of chest x-ray in six patients (60%), one in Group A and five in Group B. The most frequent involvement was at the lower zones of the lungs. The most obvious chest x-ray finding was a patch-shaped consolidation. Seven out of ten patients (70%), two in group A and five in group B, had a ground glass appearance and consolidation in thoracic computed tomography. A total of four cases (40%) died due to respiratory failure, one in group A and three with severe neutropenia in group B.

Discussion: Early chest x-ray findings might frequently be normal in patients who have H1N1 influenza virus infection at the moment, although they have clinical signs. Radiological findings become more significant with the advancement of the clinical picture. Therefore, H1N1 influenza virus infection should be considered when

symptoms of influenza infection are encountered in patients who are receiving high dose chemotherapy or who have a malignant disease resistant to therapy, and treatment should be started immediately. The immediate initiation of treatment may be lifesaving in this group of patients.

Keywords: H1N1 influenza infection, radiologic findings, malign disease

Introduction

The first case of the 2009 H1N1 virus surfaced in Mexico in April. Subsequently, the virus spread quickly through many countries. The World Health Organization escalated the pandemic to alert phase 6 in early June 2009 (1). The pandemic H1N1 virus caused severe illness and death in previously healthy young and middle aged persons (2). The signs and symptoms of the H1N1 virus are fever, cough, sore throat, body aches, headache, chills, fatigue, nausea, vomiting and/or diarrhea (3,4).

H1N1 influenza can cause lethal diseases in patients undergoing high dose chemotherapy, having resistance or uncontrolled malign disease and primary or secondary immune deficiency, pregnant women, and elderly individuals. People at high risk should receive an antiviral agent (oseltamivir) as soon as the flu symptoms appear (4, 5).

The most common cause of death in H1N1 influenza is respiratory failure. The radiologic findings of patients with H1N1 virus infection are multifocal patchy peripheral, rounded, peribronchial and ground glass opacities (GGO), and pleural effusions (5, 6, 7).

The purpose of this report is to discuss the radiological findings of pandemic H1N1 virus in children with malign diseases.

Material and Method

Ten cases with a positive H1N1 PCR among 94 patients who were followed-up with a diagnosis of cancer at the hematology and oncology clinic between January 2010 and January 2016 were included in the study.

The 10 patients were divided into two groups. Group A consisted of five patients whose absolute neutrophil count of ≥ 500 / μ L. Group B consisted of the remaining five patients in which absolute neutrophil count of < 500 / μ L in initial laboratory testing. The initial chest radiographs on admission were obtained

in all patients. The follow-up chest radiographs and subsequent computed tomography (CT) examinations were performed within 2-5 days in which clinical course got worsen and respiratory distress developed. The abnormalities were characterized as consolidation (opacification obscuring the underlying vessels), ground-glass opacity (GGO; increased attenuation without obscuring the underlying vessels), nodules.

Neutropenic fever was firstly considered in these malign patients. Therefore, these patients were initially treated with broad-spectrum systemic antibiotic (ceftazidime 100-150 mg/kg/day, amikacin 15 mg/kg/day) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF 5-10 μ g/kg/day). Amphotericin B was added in patients whose fever was persistent despite antibiotics and abnormal radiological findings occurred. Oseltamivir (according to weight of children < 15 kg 2x30mg, 15-23kg 2x45mg, 23-40kg 2x60mg, > 40 kg 2x75mg) was also started because of presence of resistant fever, frequent cough, watery and mucusless diarrhea, and coinciding pandemic H1N1.

The nasopharyngeal swab for H1N1 influenza was performed because of flulike symptoms and coinciding pandemic H1N1. H1N1 was confirmed with real-time reverse transcription polymerase chain reaction.

Results

The study population numbered 10 malign patients. The clinical characteristics of the patients are shown in Table1. The presenting symptoms in all patients were fever greater than 38° C, cough, diarrhea, and nasal discharge. Physical examinations revealed nasal and postnasal serous to purulent discharge, hyperemic mucosa on nasal cavity and oropharyngeal wall. Chest auscultations in all patients did not reveal any findings on admission.

Table 1: Clinical characteristics of 10 patients infected with H1N1

	GROUP A					GROUP B				
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Histopathologic diagnosis	ALL	ALL	NBL	NHL	MDS	ALL	ALL	ALL	AML	ALL
Age (year)	4	5	4.5	17	17	14	3.5	8	15	15
Sex	male	male	male	female	female	female	female	male	female	female
WBC (/μL)	2700	1200	2900	27200	7200	3600	1400	300	200	600
ANC (/μL)	1200	600	1000	19400	1900	480	170	0	0	0
Chest radiograph	Normal	Normal	Normal	minimal nodular infiltration and patch opacities	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation
Computerized Tomography	No	No	No	GGO	GGO	No	No	GGO	GGO	GGO
Mechanical ventilation	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Outcome	Recovered	Recovered	Recovered	Recovered	Died	Recovered	Recovered	Died	Died	Died

ALL: Acute lymphoblastic leukemia, AML: Acute myeloid leukemia NBL: Neuroblastoma, NHL: Non-Hodgkin lymphoma, MDS: Myelodysplastic syndrome
WBC: White blood count ANC: Absolute neutrophil count GGO: Ground Glass Opacities

Of these malign patients in Grup A there were two patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), one patient with neuroblastoma (NBL), one patient with non-hodgkin lymphoma (NHL), one patients with myelodisplastik syndrome (MDS). Of these patients, 3 patients were undergoing chemotherapy. Their ages ranged from 4 years to 17 years. Three were males and two were females. The initial chest radiographic images were normal. In Grup A, the follow-up chest radiographic images of two patients within 2-5 days were abnormal. But, it was developed minimal nodular infiltrate and patch opacities in patients with NHL and bilateral involvement on chest radiographic image in patient with MDS within 2 to 5 days. At the following of these two patients, respiratory distress developed and the findigs on chest radiographic increased and concurrent CT evaluation showed GGO. Subsequent CT evaluation of two patients in group A showed GGO and focal consolidation most commonly found in the central and lower lung zones on the right and upper and lower lung zones on the left. All patients were confirmed to have H1N1. Three patients in group A were treated with multiple broad-spectrum antibiotics and with oseltamivir. Antifungal therapy was also added according to CT findings in two patients in group A. Antifungal therapy was ended when H1N1 was confirmed. In group A, four patients completely cured Patient 5 with rhabdomyosarcoma received chemotherapy 5 years ago. This patient was also being followed with diagnosis of MDS for nearly a year and receiving support of a red blood cell and platelet transfusions about every 10 days. On the 15th day of admission acute respiratory distress syndrome (ARDS) developed in patient with MDS. The patient then mechanically ventilated and later died at the follow-up.

In Grup B there were 4 patients with ALL and 1 patient with Acute myeloid leukemia (AML). All patients received active chemotherapy. Two patients were resistant to treatment. One patient was high risk ALL. One of the patients was male, the others were female and their ages varied between 3.5-15 years. ANS numbers were between 0-480. Patients initially had normal chest radiographic findings, but within 2-5 days bilateral pulmonary infiltration was observed on chest x-ray of all patients. At the follow-up of three patients (Patient 8, Patient 9, Patient 10), subsequent CT

evaluation showed GGO after development of respiratory distress and progression of chest x-ray findings. Subsequent CT evaluation of three patients in group B showed GGO and focal consolidation most commonly found in the central and lower lung zones on the right and upper and lower lung zones on the left. The extent of disease was greater in group B patients. Both chest radiography and CT showed extensive bilateral lung disease involving four or more lung zones in all patients. The lung abnormalities were initially most commonly found in the lower lung zones. The predominant chest radiographic finding was patch consolidation. The CT examinations showed predominantly a combination of GGO and consolidation (Figure 1, 2).

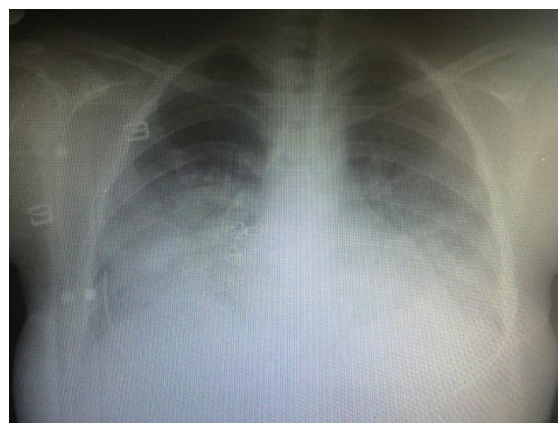


Figure 1, chest radiograph, patient 5 showed bilateral nodular infiltration, patch opacities a.



Figure 2: chest computerized tomography, patient 5 showed bilateral pulmonary ground glass opacities and focal consolidation

All patients were confirmed to have H1N1. Two patients group B were treated with multiple broad-spectrum antibiotics and with oseltamivir. Antifungal therapy was ended when H1N1 was confirmed.

Patient 8 with resistant ALL was hospitalized with complaints of fever and cough on the second day after ending his chemotherapy. Patient 9 with relapse AML was hospitalized with complaints of fever, cough and diarrhea after an aggressive multiagent chemotherapy. Patient 10 with high risk ALL was hospitalized with complaints of fever, cough and diarrhea for three days while she was treated with aggressive multiagent chemotherapy. ARDS developed within 5-15 days in three patients (patient 8,9,10) in group A despite multiple broad-spectrum antibiotics, oseltamivir, and antifungal therapy. These patients required mechanical ventilation. The disease was severe and all patients died.

Statistical analysis could not be performed because the number of cases was not sufficient between two groups. But, mortality rate was higher in Group B, which is neutropenic.

Discussion

Pandemic (H1N1) 2009 in the general pediatric population can have a wide range of presentation. One case series described the clinical spectrum of 43 children with pandemic (H1N1) 2009. The most common symptoms at presentation was fever (n=41, 95%) and following cough (n=40, 93%) (8). In our study, the common clinical symptoms were fever, dry cough, fatigue and diarrhea.

The H1N1 virus commonly affects young to middle-aged patients, more than half the patients were 13-47 years and 90% of patients were <52 years of age. Otherwise, seasonal influenza commonly affects elderly and young children (2). The patients who are at a higher risk, such as pregnant women, children from six months to 19 years of age, chronic medical or immunosuppressive conditions (e.g. undergoing chemotherapy) suffer severe illness caused by this virus (4). Six pregnant women died due to pneumonia and subsequent acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation (9). Our patients, aged from 3.5 to 17 years, who had malign diseases undergoing high dose chemotherapy and resistance leukemia, died due to ARDS.

Agarvall et al (10) tried to evaluate the imaging appearances both of the mild and the severe forms of the illness. Their findings indicated that the initial chest radiographic images were normal in more than half of

patients with H1N1 infection, most of whom were out-patients. They determined that the predominant chest radiographic findings were GGO alone or with patch consolidation, which is the second most common predominant radiologic finding. They also observed that the most frequent pattern of radiologic abnormality was bilateral alveolar disease with lower and central lung preponderance. In hospitalized patients, the abnormalities progressed to severe air-space disease (10). Similarly, the predominant chest radiographic finding was patch consolidation. Consolidation and GGO were the most common findings on the chest CT examination in all cases of severe neutropenic patients.

Perez-Padilla et al (2) described 18 fatal cases of H1N1 as having abnormal chest radiography and 11 patients as having bilateral patch air-space disease affecting the basal segments and involving three to four lung segments (2).

Mollura et al (5) reported that a fatal case of H1N1 displayed a pattern of rounded peripheral GGO on the chest CT. They also emphasized that the imaging findings of their case suggest a differential diagnosis of atypical infections (viral infections, Mycoplasma, Chlamydia, or Legionella infections), septic emboli, ARDS, cryptogenic organizing pneumonia, eosinophilic pneumonitis and hypersensitivity pneumonitis. Moreover, they observed that the CT findings of the patient was different from hydrostatic or cardiogenic pulmonary edema, which usually shows a perihilar distribution of confluent GGO associated with pleural effusion (11,12).

Increasing recognition of the halo sign and air-crescent sign by improved CT technology has greatly facilitated the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. Although these radiological features are characteristic, they are not diagnostic of invasive pulmonary aspergillosis (13,14,15).

We did not initially suspect H1N1 infection in patients with severe neutropenia since the clinical findings related to H1N1 were not so distinct. Three of our patients received intensive chemotherapy and later developed neutropenic fever. Therefore, we started the treatment of severe neutropenic sepsis and continued it. Furthermore, the lung and CT findings were reported as aspergillosis. These

patients were started on oseltamivir ampicir due to the presence of H1N1 pandemic influenza. However, we lost our patients despite the treatment since they underwent intensive chemotherapy and had severe neutropenia. Hence, we consider that H1N1 treatment should be started immediately by paying more attention to pandemic periods, taking into account that clinical manifestations of H1N1 can be confused with other illnesses, particularly aspergillosis.

Conclusion, H1N1 influenza should be considered in patients undergoing high dose chemotherapy and having resistance malign disease with complaints of cough, fever, diarrhea, and flu-like symptoms. We suggest that the mortality rate is high in patients with malign diseases with severe neutropenic in initial hemogram, and in patients undergoing intensive chemotherapy and having resistance malign disease. However, we observed in this study that H1N1 influenza infection in patients with cancer may not have initially obvious radiographic findings. In addition, it was observed that the most predominant radiological findings were patch consolidation on chest radiographic and consolidation and GGO on the lower zone of thorax CT when clinical signs progressed.

Conflict of interest statement: None

References

1. World Health Organisation. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:249-260
2. Perez-Padilla R, de la Rosa- Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-689
3. Kuzdan C, Soysal A. H1N1 Infection in Children. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2010;6(4):68-77
4. Cerit G N, Özkiraz S, Asri Ş, Çetinkaya R. Risk Factors of Severe Outcomes Among Patients Admitted to Hospital with Pandemic (H1N1) Influenza. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2011;9(3):196-201
5. Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). *AJR* 2009;193:1500-1503
6. Abu Bakar N, Ehsan N. Chest Radiograph Findings In Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus (S-OIV) Infection: A UKMMC Experience. *Med J Malaysia Vol 70 No 2 April 2015*
7. Iovine NM, Morris JG, Fredenburg K, et al. Severity of Influenza A(H1N1) Illness and Emergence of D225G Variant, 2013–14 Influenza Season, Florida, USA. *Emerging Infectious Diseases.* Vol. 21, No. 4, April 2015
DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.141375>.
8. Larcombe PJ, Moloney SE, Schmidt PA. Pandemic (H1N1) 2009: A clinical spectrum in the general paediatric population. *Arch Dis Child* (10.1136/adc.2009.176859) November 10, 2009
9. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-458
10. Agarwall PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in Novel Swine-Origin influenza A(H1N1) virus infection. *AJR* 2009;193:1488-1493
11. John SD, Ramanathan J, Swischuk LE. Spectrum of clinical and radiographic findings in pediatric mycoplasma pneumoniae. *RadioGraphics* 2001;21:121-131
12. Webb RW, Higgins CB, Remy J, et al. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology, 1st ed. Philadelphia: PA Lippincott Williams, 2005
13. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19: 253-259
14. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:54-61
15. Grene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44:373-379

Survival Analysis in Breast Cancer Patients: Frailty Models

Meme Kanseri Hastalarda Yaşam Analizi: Frailty Modeli

İsa Dede¹, Şirin Çetin²

¹Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antakya

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.09.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 24.07.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.54254

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri hastalarına ait heterojen yaşam verilerinin modellenmesi ve sağkalım süresini etkileyen faktörlerin belirlenmesi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 181 meme kanseri hastasından retrospektif olarak elde edilen yaşam verilerinin zayıflık modeli ile analizi yapıldı.

BULGULAR: Analize alınan 181 meme kanserli hastanın ortanca genel sağkalımı 74 ay (%95 güven aralığı; 61.88-86.78) olarak bulundu. Tümör boyutu, lenf nodu sayısı, hormon reseptörünün negatifliği başarısızlığı etkileyen önemli bir faktör olarak bulundu ($p<0.05$). Ayrıca cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki sürenin uzatılması yaşam süresini etkileyen bir faktör olarak bulundu ($p=0.002$). Herhangi bir meme kanseri hastasının belirlenen bir zamanda, tüm hastalar için belirlenen riskten yaklaşık 3 kat daha fazla risk taşıyabileceği bulundu ($p<0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Yapılan analiz sonucunda meme kanseri hastalarının yaşam süresini etkileyen tümör boyutu, lenf nodu büyüklüğü, hormon reseptörünün negatifliği ve cerrahi müdahale ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen zamanın uzatılması gibi faktörlerin yanı sıra yaşam süresini etkileyen çevresel ya da genetik gizli faktörlerin olduğu söylenebilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin herhangi bir meme kanseri hastasında 3 kat daha fazla risk olasılığı taşıdığını ifade edebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Yaşam Analizi, Zayıflık Modeli

ABSTRACT

INTRODUCTION: Modelling of heterogeneous survival data of breast cancer patients and the determination of the factors affecting the time of survival.

METHODS: Retrospectively obtained survival data of 181 breast cancer patients were analyzed by means of the model of frailty models.

RESULTS: The median of survival time of 181 breast cancer patients analyzed was determined as 74 months (95 % CI, 61.88 to 86.78). Size of the tumor, number of lymph nodes and the negativity of hormone receptor ($p<0.05$) were found as important factors influencing the failure. In addition, the time between the chemotherapy and surgical operations influence the failure directly ($p=0.002$). It is found that a breast cancer patient is under 3 times more risk than any other patients ($p<0.001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The analysis findings have put forward that there may also be some latent genetic or environmental factors influencing the survival time of the breast cancer patients in addition to factors such as the size of the tumor, size of the lymph node, the negativity of hormone receptor and the time between the chemotherapy and surgical operations and these latent factors may increase the risk level three fold.

Keywords: Breast Cancer, Survival Analysis, Frailty Model

Giriş

Meme kanseri heterojen tipte bir kanser türüdür. Meme kanseri kadınlarda kanser olgularının %23'ünü ve kanser ölümlerinin %14'ünü oluşturmaktadır (1). Literatürde meme kanserinin farklı tedavi seçeneklerine

yanıtlarını belirleyen çok sayıda özellik belirtilmiş ve tümör çapı, tümör grade'i, hasta yaşı, hormon reseptörlerinin durumu ve aksiler lenf nodlarının tutulması temel prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı meme kanserli hastaların yaşam süresini etkileyen prognostik faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Hatay Devlet Hastanesi'nin 181 meme kanseri hastasından retrospektif olarak alınan verilerin analizinde SPSS 21.0 ve Stata 14 demo sürümü kullanılmıştır (2). Bu çalışmada, hastalığın primer tedaviden sonra ilk nükse kadar geçen toplam süre "hastalıklı sağkalım süresi" olarak alındı. Hastalığın nüksetmesi "başarısızlık" olarak ifade edilmiş ve hastalığı nüksetmeyen hastalar "durdurulmuş" olarak tanımlandı. Hastaların başarısızlık veya durdurulmuş süreleri sağkalım süreleri (minimum 1 ay, maksimum 120 ay) olarak ifade edilmiştir. Çalışmada hastaların demografik özellikleri (çocuk sayısı, yaş, menopoiz durumu, eğitim durumu, sigara öyküsü, tümör lokalizasyonu, tümör grade'i, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, hormon profili, C-ERB B2 durumu, tanı konması ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre, metastaz bölgeleri gibi parametrelerin sağkalım süreleri üzerine etkileri araştırıldı. Değerlendirmeler retrospektif olarak hastaların kanser tanı ve takip kartlarından yapıldı ve ortalama hastalıklı sağkalım süresi hesaplandı.

Hormon reseptörleri (östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR)) pozitifliği hastalıklı sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir. Önceleri biyokimyasal testler tercih edilirken günümüzde immunohistokimyasal testler kullanılmaktadır. ER pozitifliği; tümör hücrelerinin %1 veya daha fazlasının pozitif nükleer boyanma göstermesi olarak kabul edilir (3). Araştırmamızda tümör örnekleri her ikisinin negatif olması durumunda hormon reseptör (HR) negatif olarak değerlendirilirken, herhangi birinin pozitif olması durumunda da HR pozitif olarak alındı.

C-ERB B2 (HER-2/NEU) onkogeni 185 Kda'lık transmembran glukoproteini kodlar. Glukoprotein intrasellüler tarafında tirozin kinaz aktivitesi vardır. C-ERB B2 epidermal büyüme faktörü ailesindendir. Bu reseptörler epidermal ileti yollarının aktivasyonunda önemli bir role sahiptir. Epidermal yollar epitel hücresinin büyümesini ve diferansiyasyonunu kontrol eder. C-ERB B2 onkogeninin over ekspresyonu invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda mevcuttur. HER-2/NEU aktivitesinin ölçümü çeşitli metodlar ile yapılır. Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) metodu HER-2/NEU amplifikasyonunu tespit edebilir. HER-2/NEU RNA overekspresyonu ise Northern Blot veya

reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanabilir. Bunun yanında HER-2/NEU protein ürünleri Western Blot, enzime bağlı immunosorbent assay (ELISA) veya immunohistokimyasal (İHK) ile değerlendirilebilir (4). Bizim çalışmamızda İHK ve FISH yöntemi kullanıldı. İHK ile skor 0: membran boyanması yok, skor 1: tüm membranı çevreleyen %10'dan az boyanma, skor 2: invaziv karsinom hücrelerinin en az %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen orta şiddette boyanma veya % 30'dan daha az kuvvetli boyanma, skor 3: en az % 30'unda sitoplazmik membranı çevreleyen kuvvetli boyanmadır. Skor 0 ve 1 İHK olarak negatiftir, in situ hibridizasyon gerekmez. Skor 2 İHK olarak şüpheli pozitifdir, in situ hibridizasyon önerilir. Skor 3 İHK olarak pozitifdir, in situ hibridizasyon önerilmez (5). TNM evrelemesi olarak American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 evrelemesi kullanıldı. T1: tümör boyutu 2 cm'den küçük, T2: tümör boyutu 2 cm ve 5 cm arası, T3: tümör boyutu 5 cm'den büyük, T4: tümör herhangi bir boyutta, göğüs duvarına invazyonu veya deri tutulumu olması olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda N1: aksillada 1-3 lenf nodu tutulumu, N2: 4-9 lenf nodu tutulumu, N3: 10 ve daha fazla lenf nodu tutulumu olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya aldığımız 181 hastanın 26 hasta evre 1, 61 hasta evre 2, 69 hasta evre 3, 25 hasta da evre 4 hasta grubunda idi. Evre 1,2,3 olan hastalar adjuvan tedavi ile tedavi edildi. Evre 4 olan metastatik hastalar kemoterapi, hormonal tedavi ve semptomlarına göre palyatif radyoterapi ile tedavi edildi.

Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarına ait yaşam verisinin analizinde modelleme sürecinin amacı, hazard fonksiyonunu etkileyen değişkenlerin sağkalım süresini nasıl etkilediğini belirlemek olduğundan veriyi analiz etmek için sağkalım analizinde en sık kullanılan model Cox regresyon olarak adlandırdığımız yarı parametrik modeli kullanmayı hedefledik. Ancak bu modeli kullanabilmek için orantılı hazard varsayımının, hazard oranının zamana karşı sabit olması varsayımını sağlaması gerekmektedir (6). Bu varsayımın sağlanıp sağlanmadığı Schoenfeld artıkları ile yaşam sürelerinin rankının korelasyon testi kullanılarak incelenebilir. Bu teste göre, orantılı hazard varsayımının sağlanması için

korelasyonun sıfıra yakın olması beklenilir (7). Çalışmamızda “orantılı hazard varsayımı sağlanmaktadır” şeklinde kurulan yokluk hipotezi reddedilmiştir. O halde analizimizde Cox regresyon modelini kullanmak mümkün değildir. Literatürde orantılı hazard varsayımı sağlanmıyorsa yaşam verilerinin modellenmesi için yarı parametrik modellerden orantısızlığa neden olan değişken kullanılarak tabakalandırma yapılarak tabakalandırılmış Cox regresyon modeli kullanılabileceği gibi, parametrik regresyon modelleri ya da bireyler arasındaki heterojenliği ortaya çıkarmak için parametrik regresyon modellerinden zayıflık modeli kullanılabilir (8). Zayıflık modeli hastalar arasındaki heterojenliği açıklamak için ölçülemeyen rastgele etkiyi hazard fonksiyonuna dahil eder (9). Zayıflık modeli hazard fonksiyonu üzerinde gözlenemeyen etkiyi modellemek için kullanılır (10,11). Ayrıca araştırmamızda sağkalım süresi analizi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular

Cox regresyon modelinin orantılı hazard varsayımını sağlayıp sağlamadığı Schoenfeld artıkları ile yaşam sürelerinin rankının korelasyon testi ve grafik kullanılarak incelendi (Şekil 1). Tümör boyutu değişkeni için orantılı hazard varsayımının sağlanmadığı görüldü ($p=0.0002$).

Varsayım sağlanmadığında literatürde tanımlanan farklı sağkalım modelleri vardır. Çalışmamızda bu modellerden zayıflık modeli kullanıldı. Yaşam analizinde hastalar arasındaki gözlenemeyen ölçülemeyen heterojenliği ortaya çıkarmak ve modele dahil etmek için zayıflık modeli kullanılmaktadır. Bu çalışmada meme kanseri hastaları arasındaki gözlenemeyen etkiyi açıklamak için zayıflık modeli ile analiz yapıldı. Öncelikle zayıflık modelinde hangi parametrik regresyon modelinin kullanılacağına karar vermek için meme kanseri verileri parametrik regresyon modellerinden Üstel, Weibull, Log-lojistik, Log-normal, Gompertz regresyon modelleri kullanıldı. Modellerin anlamlılığını test etmek için olabilirlik oran test istatistiği kullanıldı ve tüm modellerin istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$). Model seçiminde ise AIC ve BIC kriter değerlerine bakılarak karar verildi.

Tablo 2’de yer alan sonuçlara göre en uygun modelin en küçük AIC ve BIC

değerlerine göre Log-Normal regresyon olduğuna karar verildi. Uygun modelin Log-Normal dağılım olduğuna karar verildikten sonra Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal modeli ile analize devam edildi ve analizin sonuçları tablo 3’te verildi.

Gamma zayıflık terimi ile kurulan modelin anlamlılığı olabilirlik oran testi ile değerlendirildiğinde $p<0.001$ bulunduğu zayıflık teriminin model üzerinde etkiliği olduğu sonucuna varıldı. Bu sonuç bize yaşam süresinde etkili bir gizli faktör ya da faktörlerin olduğunu ifade eder. Diğer bir ifade ile zayıflık terimi heterojenliğin ölçüsü olup karekökünün üstel ifadesi heterojenliğin etkisini göstermektedir. $\exp(\sqrt{1.28}) = 3.1$ bu değer herhangi bir meme kanseri hastasının belirlenen bir zamanda, tüm hastalara ait riskten yaklaşık 3 kat daha fazla ya da yaklaşık 3 kat daha az risk taşıyabileceğini ifade eder. Tablo 3’teki p değerleri incelendiğinde tümör boyutu, lenf nodu sayısı, hormon reseptörleri ve cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen süre faktörlerinin yaşam süresini etkileyen önemli risk faktörleri olduğu %95 güven seviyesinde bulundu. Tümör boyutunun başarısızlığı etkileyen önemli bir faktör olduğu görülmektedir ($p<0.001$). Lenf nodu sayısının çok olması durumu başarısızlığı etkileyen önemli bir faktördür ($p<0.001$). Cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki süre başarısızlığı etkileyen bir faktördür ($p=0.002$). Hormon reseptörünün negatifliği başarısızlığı etkileyen bir faktör olarak bulundu ($p=0.02$). Oysaki; yaş değişkeni ($p=0.15$), tümör olan bölgenin vücudun sağ ya da sol tarafında olması ($p=0.09$), tümör çapı ($p=0.48$) gibi faktörlerin yaşam süresi üzerinde etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Tümör boyutu büyük olan hastaların yaşam süresi tümör boyutu küçük olan hastalara göre yaklaşık 3.7 ($\exp(1.33)=3.7$) kat daha kısadır. Lenf nodu sayısı fazla olan hastaların yaşam süresi lenf nodu sayısı az olan hastalara göre yaklaşık 4.3 ($\exp(1.47)=4.3$) kat daha kısadır. Hormon reseptörü negatif olan hastaların pozitif olan hastalara göre yaşam süresi yaklaşık 3.1 ($\exp(0.76)=3.1$) kat daha kısadır. Çalışmamız, cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki süre uzadıkça hastanın daha riskli olduğunu ve bu süreyi geciktiren hastaların bu süreyi geciktirmeyen hastalara göre yaklaşık 3.06 ($\exp(1.12)=3.06$) kat daha fazla risk taşıdığını göstermektedir.

Analize alınan 181 meme kanserli hastanın ortanca genel sağkalımı 74 ay (%95 güven aralığı; 61.88-86.78) olarak bulundu. Hastaların genelinde elde edilen Kaplan-Meier sağkalım eğrisi şekil 2’ de gösterildi.

Tartışma ve Sonuç

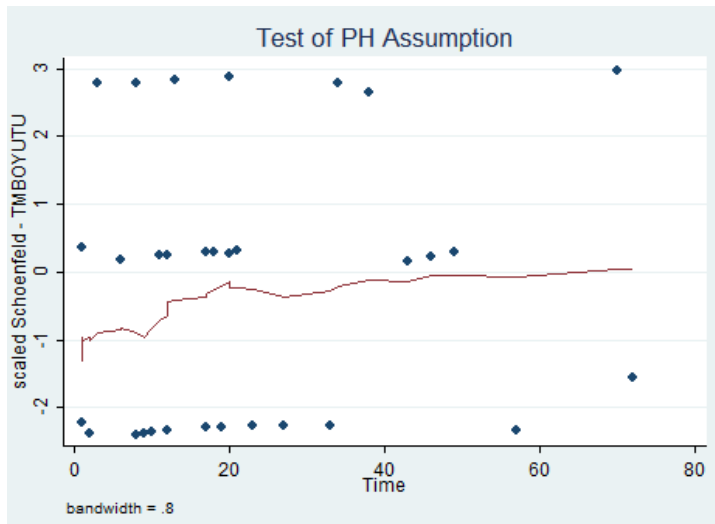
Chang ve ark, meme kanseri araştırmasında Bcl-2 ekspresyonu ve hormon reseptörü faktörlerinin sağkalımı etkilediğini ispatlamışlardır (12). Gioia ve ark, ca 15-3’ü araştırdıkları makalede tümör çapı, metastatik lenf nodu (LN) sayısı, negatif hormon reseptörü durumu ve HER-2/NEU pozitifliği gibi kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (13). Robertson ve ark, meme kanserli hastalarda yapılan çalışmada primer tümörün sağkalımı belirleyen önemli bir faktör olduğunu bulmuşlardır (14). Sezgin ve ark, metastatik meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada sağkalımı etkileyen faktörlerin hormon reseptör negatifliği, düşük performans durumu ve metastaz varlığı olduğunu bildirmişlerdir (15). Bizim araştırmamızda ise

tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, hormon reseptörleri ve cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen süre faktörlerinin yaşam süresini etkileyen önemli risk faktörleri olduğu bulundu. Faradmal ve ark, yaptıkları çalışmada meme kanseri hastalarında zayıflık modeli ile Cox regresyon modeli karşılaştırmışlar ve zayıflık modelinin heterojenliği ortaya çıkardığını ifade etmişlerdir (16). Bizim araştırmamız ise Cox regresyon modeli varsayımı sağlanamadığı için analiz zayıflık modeli ile yapıldı. Bu çalışmada Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal modeli ile yapılan analiz sonucunda meme kanseri hastalarının yaşam süresini etkileyen tümör boyutu, lenf nodu büyüklüğü, hormon reseptörünün negatifliği ve cerrahi müdahale ile kemoterapi başlama tarihi arası geçen zamanın uzatılması gibi faktörlerin yanı sıra çevresel ya da genetik gizli faktörlerin olabileceği söylenebilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin herhangi bir meme kanseri hastasında 3 kat daha fazla risk taşıdığını ifade edebiliriz.

Bundan sonraki çalışmalarımızda tekrarlayan metastaz hastalarının başarısızlıklarını modellemeyi düşünmekteyiz.

Conflict of interest:None

Çıkar Çatışması: Yok



Şekil 1: Tümör boyutu değişkeninin Schoenfeld grafiği

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve prognostik faktörleri

Değişkenler	Değişken düzeyleri (Ortalama, $\pm$ Standart Hata)	N (%)	Durdurulmuş Olay Sayısı (%)	Başarısız Olay Sayısı (%)
Hastanın Yaşı	48,79 $\pm$ 0,88			
Menopoz Durumu	Premenopozal	103 (56.90)	75 (72.80)	28 (27.20)
	Postmenopozal	78 (43.10)	58 (74.40)	20 (25.60)
Tümör Lokalizasyonu	Sol MRM	96 (53.00)	66 (68.80)	30 (31.30)
	Sağ MKC	85 (47.00)	67 (78.80)	18 (21.20)
Tümör Boyutu	< 2 cm	53 (29.30)	28 (52.80)	25 (47.20)
	2-5 cm	95 (52.50)	79 (83.20)	16 (16.80)
	> 5 cm	33 (18.20)	26 (78.80)	7 (21.20)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	0	60 (33.10)	39 (65.00)	21 (35.00)
	1-3	35 (19.30)	30 (85.70)	5 (14.30)
	4-9	62 (34.30)	46 (74.20)	16 (25.80)
	≥ 10	24 (13.30)	18 (75.00)	6 (25.00)
HR	Negatif	51 (28.20)	38 (74.50)	13 (25.50)
	Pozitif	130 (71.80)	95 (73.10)	35 (26.90)
C-ERB B2	Negatif	110 (60.80)	84 (76.40)	26 (23.60)
	Pozitif	71 (39.20)	49 (69.00)	22 (31.00)

HR: Hormon Reseptörü

Tablo 2: Parametrik regresyon modelleri için AIC ve BIC değerleri

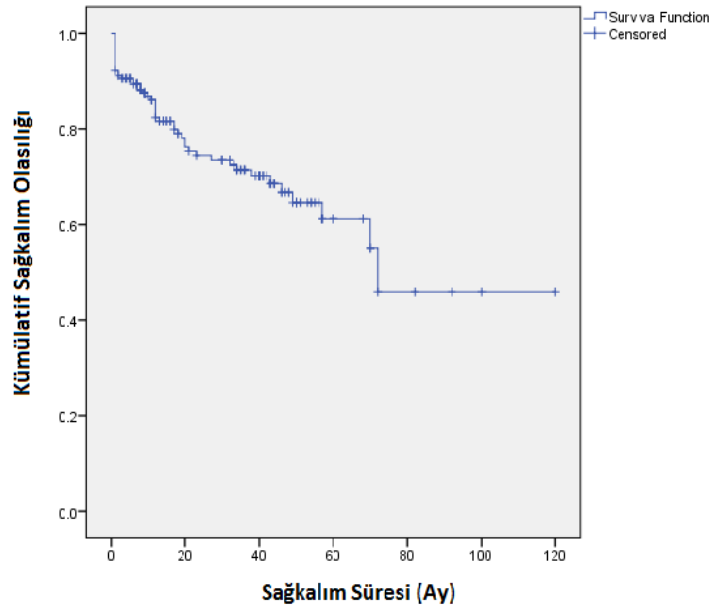
Kriter	Üstel	Weibull	Log-lojistik	Log-Normal	Gompertz
AIC	344.10	334.22	332.61	328.81	339.18
BIC	350.50	343.82	342.20	338.41	348.77

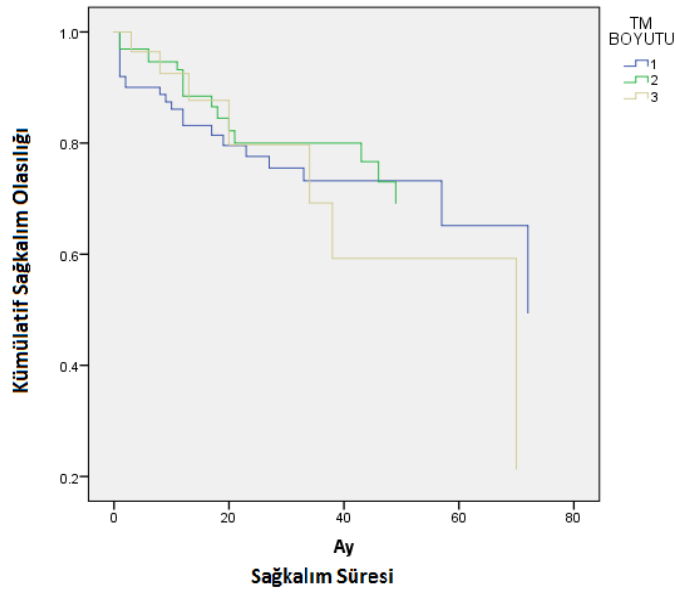
AIC: Akaike bilgi kriteri BIC: Bayesci bilgi kriteri

Tablo 3: Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal model ile analiz

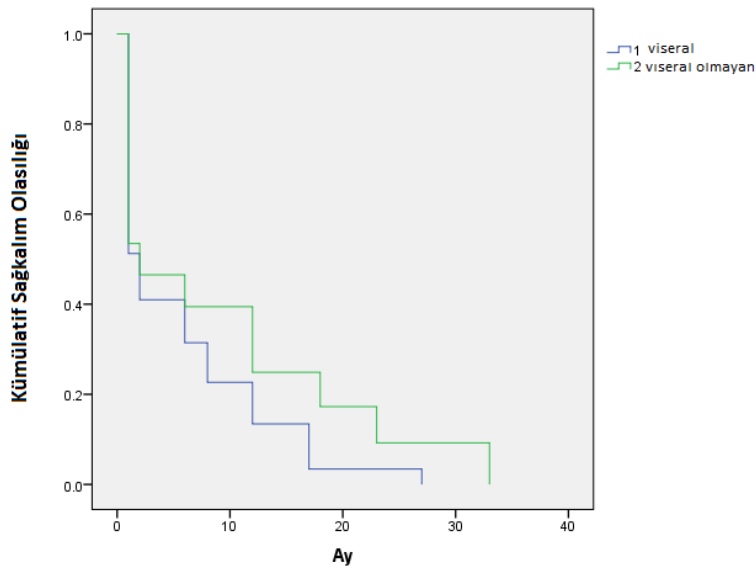
Değişkenler	β	Standart Hata	p	Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Yaş	0.02	0.01	0.15	-0.007	0.04
Tümör Boyutu	1.33	0.33	<0.001	0.67	1.98
Metastatik Lenf Nodu	1.47	0.38	<0.001	0.72	2.22
Tümör Olan Bölge	0.52	0.31	0.09	-0.08	1.13
Tümör Çapı	-0.28	0.40	0.48	-1.06	0.50
HR	0.76	0.34	0.02	0.09	1.43
CERBB2	-0.38	0.49	0.43	-1.35	0.58
Metastaz Bölgesi	0.16	0.63	0.79	-1.08	1.41
Cerrahi ile Kemoterapi Arasında Geçen Süre	1.12	0.36	0.002	0.41	1.83
Zayıflık Terimi (θ)	1.28		<0.001		

HR: Hormon Reseptörü

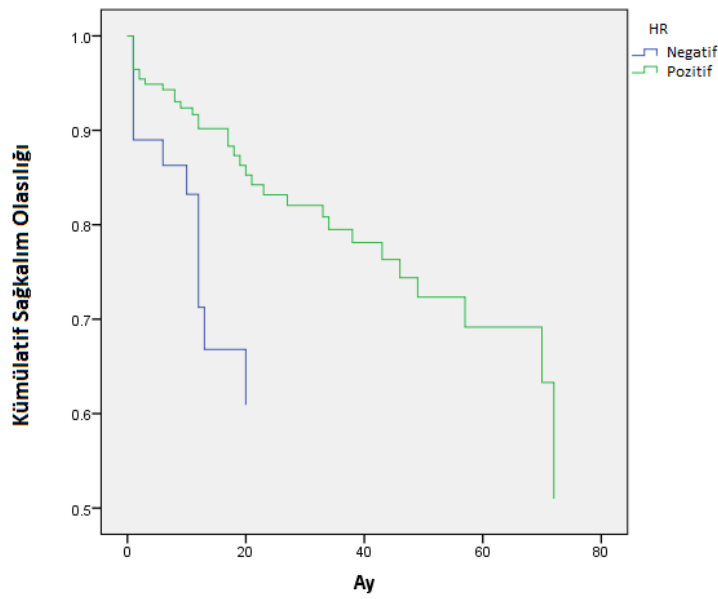
**Şekil 2:** Meme kanserli tüm olguların Kaplan Meier sağkalım eğrisi



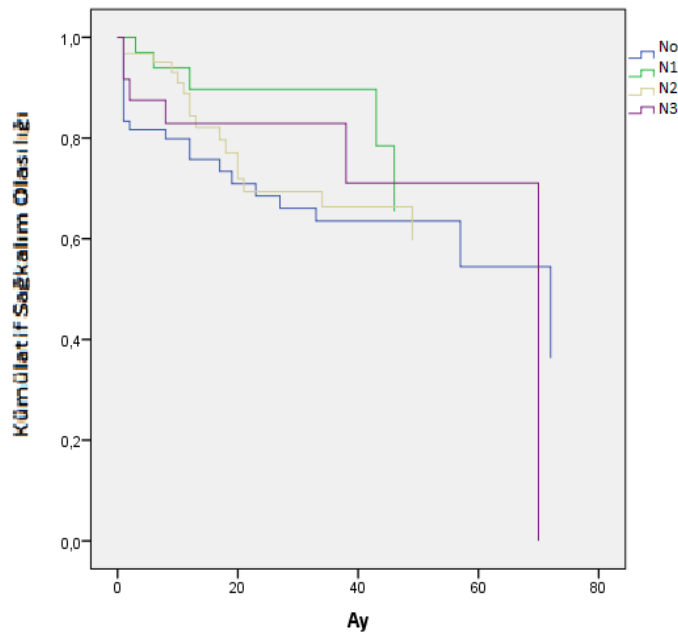
Şekil 3: Tümör boyutu (0-2), (2-5), (5 ve daha büyük) olan üç grubun sağkalım eğrileri



Şekil 4: Metastazı visseral ve visseral olmayan iki grubun sağkalım eğrileri



Şekil 5: HR pozitif ve negatif olan iki grubun karşılaştırılması



Şekil 6: Metastatik lenf nodu sayısı N0: 0, N1: 1 ve 3 arası, N2: 4 ve 9 arası, N3: 10'dan büyük

Referanslar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.
2. Statistics with Stata (updated for version 9) / Lawrence Hamilton; Thomson Books/Cole; 2006.
3. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28:2784-2795.
4. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E et al. Real world performance of HER2 testing- national

- surgical adjuvant breast and bowel project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (11):855-857.
5. Eliyatkin N, Zengel B, Aktaş S. Meme kanserinde HER-2/NEU (C-ERB-B2) durumunun önemi: Hangi yöntemle değerlendirmek daha uygun? *J Breasts Health* 2013;9:175-81.
 6. Persson, I. Essays on the Assumption of Proportional Hazards in Cox Regression. *Uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:161225/Fultext01*. 2002;11-24
 7. Song, H.H. and Lee, S. Comparison of goodness of fit tests for the Cox proportional hazards model. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*. 2000;29(1):187-206.
 8. Hanagal DD. Modelling survival data using frailty model (1nd ed). London; Chapman & Hall/CRC; 2011:71-96.
 9. Karasoy D, Tutkun NA. Yaşam Çözümlemesi (Birinci Basım). Nobel Akademik Yayıncılık; 2016:53-69.
 10. Perperoglou A, Keramopoulos A, Van Houwelingen HC. Approaches in modelling long-term survival: an application to breast cancer. *Stat Med*. 2007;26(13):2666-2685.
 11. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text (2nd ed). New York; Springer; 2005:257-327.
 12. Gioia DD, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer. *Clin Chim Acta*.2015;440:16-22.
 13. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge R M. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: Importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003; 97(3):547-53
 14. Robertson JF, Dixon AR, Nicholson RI, Ellis IO, Eltson CW, Blamey RW. Confirmation of a prognostic index for patients with metastatic breast cancer treated by endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22(3):221-7.
 15. Sezgin C, Zekioğlu O, Gökmen E. Türk Onkoloji Dergisi, İlk tanıda metastatik meme kanseri ile başvuran hastaların sağkalımını etkileyen prognostik faktörler. 2006;21(1):20-25
 16. J. Faradmal, A. Talebi, A. Rezaianzadeh, and H. Mahjub. Survival analysis of breast cancer patients using cox and frailty models, *Journal of Research in Health Sciences*, 2012;12(2): 127–130.

Oral cancer prevention and early detection awareness of Ankara dentists

Ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusunda Ankara'daki diş hekimlerinin farkındalığı

Güzin Neda Hasanoğlu Erbaşar¹, Cansu Alpaslan²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.01.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 28.04.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.44977

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Tüm dünyada diş hekimlerinin ağız kanserine ilişkin farkındalığına ve tutumlarına yönelik çeşitli anket çalışmalarının yürütülmüş olmasına rağmen, Türkiye’de günümüze kadar bu konuyla ilgili herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bu anket çalışmasında Ankara’daki diş hekimliği fakültelerinde eğitim gören stajyer diş hekimlerinin, araştırma görevlilerinin ve serbest diş hekimlerinin ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusundaki bilgilerinin ve farkındalıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada katılımcılara Horowitz ve arkadaşları tarafından geliştirilen anket formu Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. Anket formu, katılımcıların ağız kanseri muayenesine ilişkin uygulamalarına ve hastalardaki risk faktörlerinin değerlendirilmesine ve ağız kanseri konusundaki eğitim seviyelerine dair düşüncelerine yönelik sorulardan oluşmuştur. Elde edilen veriler, lisanslı SPSS 11,5 istatistiksel veri analiz programına aktarılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 118’i stajyer diş hekimi, 145’i araştırma görevlisi, 74’ü serbest diş hekimi toplam 337 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler incelendiğinde Ankara’daki diş hekimlerinin 40 yaş üzerindeki hastalara ağız kanseri muayenesi yapma oranının oldukça düşük olduğu; hastaların tıbbi anamnezini alırken ağız kanseri için risk oluşturan faktörleri değerlendirdikleri ancak risk oluşturmeyen faktörler konusunda bilgi yetersizlikleri bulunduğu görülmüştür. Ayrıca diş hekimlerinin yaklaşık yarısı ağız kanseri konusunda aldıkları üniversite eğitimini de zayıf bulmaktadır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Diş hekimleri ağız kanseri muayenesi yapmaları için teşvik edilmeli ve hekimlerin konuyla ilgili eksikliklerini gidermek için demonstrasyon şeklinde eğitim etkinlikleri hazırlanmalıdır. Ayrıca hem lisans düzeyinde hem de sürekli eğitim etkinlikleri çerçevesinde ağız kanseri risk faktörlerini belirleme ve ortadan kaldırma konusunda diş hekimlerinin hastalarına hizmet sunabilecek eğitimi almaları için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ağız kanseri, erken teşhis, önleme, farkındalık, anket

ABSTRACT

INTRODUCTION: Several surveys have been conducted all over the world to evaluate dentists’ awareness and behaviors towards oral cancer, but there is no study that assesses the Turkish dentists’ awareness related to oral cancers. The aim of this survey was to investigate the knowledge and awareness of trainee dentists, research assistants and general dental practitioners in Ankara regarding prevention and early detection of oral cancer.

METHODS: Turkish translation of the questionnaire that developed by Horowitz and colleagues was used in this study. This questionnaire was designated to evaluate dentists’ practices about oral cancer, the screening for risk factors in patients and opinions about their education in oral cancer. Statistical analysis of obtained data was carried out with the use of the SPSS 11.5 for Windows. The significance level was determined as p<0.05.

RESULTS: A total of 337 participants included to the survey; 118 of those were trainee dentists, 145 were research assistants, and 74 were general dental practitioners. When the data were examined; the frequency of oral cancer examination in age of 40 and above was found very low by Ankara dentists, it was also identified that they were proficient in assessing the risk factors for oral cancer when taking a medical history of their patient but their knowledge about non-risk factors showed deficiencies. Besides approximately half of the participants rated their undergraduate training as poor.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Dentists should be encouraged to perform oral cancer examination and demonstration based courses should be arranged to overcome their deficiencies related to oral cancer. Moreover, necessary regulations as a part of both undergraduate training and continuing education programs about detection and prevention of the oral cancer risk factors should be carried out in order to dentists can provide these services to their patients.

Keywords: oral cancer, early detection, prevention, awareness, questionnaire

Giriş

Ağız kanseri dudak, dil, ağız tabanı, damak, dişeti, alveoler mukoza, yanak mukozası veya orofarinks etkileyen kanser türüdür (1). Dünya genelinde her yıl 19.000'den fazla ağız ve farinks kanseri teşhis edilmekte olup bu malignansiler 240.000'den fazla ölüme yol açmaktadır (2,3). GLOBOCAN'ın son verilerine göre ise 2012 yılında Türkiye'de 1910 yeni ağız kanseri vakası teşhis edilmiş ve 792 ölüm meydana gelmiştir (4).

Ağız kanseri vakalarının yaklaşık yarısı ile bu kanserlerle ilişkili ölümlerin büyük çoğunluğu 65 yaş ve üstü bireylerde görülmektedir (1). Ancak ağız kanserlerinin gençlerde oluşma eğilimi de her geçen gün artış göstermektedir (5,6). Tütün ve alkol kullanımı ağız kanserinin en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (1,7). Ayrıca epidemiyolojik ve deneysel araştırmalar insan papilloma virüslerinin (HPV) de ağız kanseri patogeneğinde rolü olduğunu göstermiştir.

Ağız kanseri risk faktörlerinin ortaya çıkartılması, hastanın bu konuda bilgilendirilmesi ve özellikle de yüksek risk grubundaki hastalarda ağız kavitesinin periyodik muayenesi diş hekiminin sorumlulukları arasında yer almaktadır. Diş hekimleri malignant ve malignansi olasılığı olan ağız lezyonlarının teşhisinden sorumlu olmasına rağmen, çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar diş hekimlerinin ve dişhekimliği öğrencilerinin ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi ile ilgili prosedürleri düzenli olarak uygulamadıklarını ortaya koymaktadır (1,8). Ağız boşluğu vücudun en kolay ulaşılabilen, herhangi bir cihaz gerektirmeden sadece göz ile muayenesi yapılabilen bir bölgesi olmasına karşın, ağız kanseri yalnızca %26-48 oranında erken teşhis edilebilmektedir (9).

Elde edilen veriler, lisanslı SPSS 11,5 istatistiksel veri analiz programına aktararak

Tüm dünyada diş hekimlerinin ağız kanserine ilişkin farkındalığına ve tutumlarına yönelik pek çok anket çalışmasının yürütülmüştür. Fakat Türkiye'de günümüze kadar bu konuyla ilgili herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bu çalışma ile Ankara'daki diş hekimliği fakültelerinde eğitim gören stajyer diş hekimlerinin, araştırma görevlilerinin ve serbest diş hekimlerinin ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusundaki bilgilerinin ve farkındalıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Horowitz ve ark (1) tarafından geliştirilen anket formu Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. Anket çalışması öncesinde lokal komisyon çalışma onayı alınmıştır. Öncelikle diş hekimlerine anket çalışması hakkında ön bilgi verilmiş; çalışmaya dahil olmayı kabul eden katılımcılara toplam 38 soru yöneltilmiş ve bu soruların kendilerine en uygun şekilde cevaplandırılması istenilmiştir.

Anket formu, katılımcıların demografik özelliklerine, ağız kanseri muayenesine ilişkin uygulamalarına ve hastalardaki risk faktörlerinin değerlendirilmesine, ağız kanseri lezyonlarının belirti, bulgu ve karakteristikleri hakkındaki bilgilerine ve ağız kanseri konusundaki eğitim seviyelerine dair düşüncelerine yönelik sorulardan oluşmuştur. Katılımcıların görüşlerini ölçebilmek için bazı soruların evet-hayır-bilmiyorum veya kesinlikle katılıyorum-katılıyorum-katılmıyorum-kesinlikle katılmıyorum bilmiyorum şeklinde cevaplandırmaları istenmiştir. Son olarak katılımcıların ağız kanseri konusunda sürekli eğitim kurslarına yönelik istekleri ve tercihleri incelenmiştir.

değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde; tanımlayıcı istatistiklerden, frekans/ oran

dağılımlarından ve değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için çapraz tablolamalardan yararlanılmıştır.

Sonuçlar

Çalışmamıza 118'i stajyer diş hekimi, 145'i araştırma görevlisi, 74'ü serbest diş hekimi olmak üzere toplam 337 katılımcı dahil edilmiştir (Tablo 1). Katılımcıların haftalık baktıkları ortalama hasta sayısı 29'dur. Katılımcıların baktığı hastaların ortalama %79'unun sosyal sağlık sigortası bulunmaktadır. Katılımcıların baktığı hastaların yaş dağılımına göre oranları; 18-39 yaş arası %41, 40-64 yaş arası %42 ve 65 yaş ve üstü %17'dir.

Hastaların Ağız Kanseri Risk Faktörleri

Açısından Değerlendirilmesi:

Katılımcıların neredeyse tümü tıbbi anamnez alırken hastanın şu anki tütün kullanımını (%97,6), ailesinde kanser hikayesinin olup olmadığını (%92,6) ve geçmişteki tütün kullanımını (%92) değerlendirdiğini belirtmiştir. Diş hekimlerinin %83,3'ünün hastaların şu anki alkol kullanımını ve %71,2'sinin de geçmiş alkol kullanımını dikkate aldığı görülmüştür. Gerçek risk faktörlerine ilişkin; katılımcıların %94,1'i tütün ürünlerinin kullanımını, 89,9'u ailedeki kanser geçmişini, %88,7'si önceki ağız kanseri lezyonlarını, %78,9'u alkol kullanımını ve %69,1'i ilerlemiş yaşı doğru şekilde tanımlayabilmiştir. Buna karşın katılımcıların yalnızca %31,8'i meyve ve sebzelerin az tüketiminin ağız kanseri için risk faktörü olduğunu belirtmiştir (Şekil 1). Risk oluşturmeyen faktörler değerlendirildiğinde ise diş hekimlerinin %84,6'sı obezitenin, %64,4'ü sıcak yiyecek ve içeceklerin, %54,6'sı baharatlı yiyeceklerin ağız kanseri için risk oluşturmadığını ifade etmiştir. Katılımcılardan yalnızca %39,2'si kötü ağız hijyeninin ve %25,2'si uygunsuz protezlerin ağız kanseri için risk teşkil etmediğini belirtmiştir (Şekil 2).

Ağız Kanseri Muayenesi:

Çalışmaya katılan tüm diş hekimlerinin %56,4'ü ilk veya kontrol randevusunda hastalarına ağız kanseri muayenesi yaptığını ifade ederken; ilk randevuda bu muayeneyi yapan hekimlerin oranı %19,9'dur. Katılımcıların %89,9'u 40 yaş ve üstü hastalara yılda bir kez ağız kanseri muayenesi yapılması gerektiğini ifade etmiştir. Ancak katılımcıların sadece %3,3'ünün kırk yaş üstü tüm hastalarına ilk randevuda ağız kanseri muayenesi yaptığı öğrenilmiştir. İlk randevularında 40 yaş üstü hiçbir hastasına ağız kanseri muayenesi yapmayan diş hekimlerinin oranı ise %59,1'dir. İlk ve kontrol randevularında ağız kanseri muayenesi yapılan hastaların yaş grupları ile belirtilen hekim grupları arasındaki oran dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Çalışmamızda dişsiz hastalarına ağız kanseri muayenesi yapan diş hekimlerinin oranı %19'dur (Şekil 4). Tüm dişsiz hastalarına ilk randevuda ağız kanseri muayenesi yapan katılımcıların oranı ise %5,3'tür. Çalışmamızda lenf nodu palpasyonu ile ağız kanseri muayenesi yapılan yetişkin hastaların oranı %32,3 olarak bulunmuş iken 18 yaş üzerindeki tüm hastalarına ilk randevuda lenf bezi muayenesi yapan diş hekimlerinin oranı %11,6'dır. Katılımcıların %32,6'sı ise hiçbir hastasına lenf bezi muayenesi yapmadıklarını belirtmiştir. 40 yaş üstü hastalara, ağız kanseri muayenesi yapılmama sebebi olarak katılımcıların %34,4'ü yeterli tekniğe sahip olunmamasını; %16,9'u ise muayene işleminin çok zaman almasını göstermiştir.

Tüm katılımcılar arasında, geçmiş 12 ay boyunca şüpheli ağız lezyonları için biyopsi yapılan hastaların oranı %1,5'tir. Katılımcıların %75,7'si geçmiş 12 ay boyunca hiçbir hastasına biyopsi yapmamıştır. Tüm katılımcıların %97,9'u şüpheli lezyon teşhis ettikleri hastaları uzmanlara yönlendirdiklerini ifade etmişlerdir. Geçmiş 12 aylık zamanda şüpheli oral lezyonların teşhisi için uzmanlara yönlendirilen ortalama hasta sayısı 2,13'tür.

Katılımcıların ağız kanseri konusunda bilgi düzeylerini ölçmek amacıyla ağız kanserinde erken dönemde ortaya çıkan en yaygın semptomun ne olduğu sorulmuştur. Katılımcıların %35'i soruyu ülserasyon olarak yanıtlarken, %34,1'i erken dönem ağız kanseri hastalarının asemptomatik olduğunu ifade etmişlerdir (Tablo 2).

Diş hekimlerine ağız kanseriyle ilgili aldıkları üniversite eğitimi nasıl değerlendirdikleri sorulduğunda; 2000 yılından sonra mezun olan diş hekimlerinin %54,4'ü çok iyi ve iyi olarak, %41,3'ü ise zayıf ve çok zayıf olarak yanıtlamıştır. Aynı soruyu 2000 yılından önce mezun olan diş hekimlerinin %21,2'si iyi, %69,3'ü ise zayıf ve çok zayıf olarak yanıtlamıştır.

Çalışmamıza katılan diş hekimlerinin %52,3'ü ağız kanseri muayenesi yapabilecek düzeyde eğitim aldıklarını belirtmiştir. Bu oran öğrencilerde %52,4, araştırma görevlilerinde %68,5, serbest diş hekimlerinde ise %28,3'tür. Tüm katılımcıların %76,8'i ise hastaların boynundaki lenf nodlarının palpe edebilecek düzeyde eğitim aldıklarını ifade etmişlerdir.

Ağız Kanseri Konusunda Sürekli Eğitim İhtiyacı:

Bu anket çalışmasında katılımcıların ağız kanserinde sürekli eğitim konusundaki ilgileri de değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların %63,5'i gelecek dönemlerdeki sürekli eğitim programına ilgileri olduğunu belirtirken, %18,7'si ise bu eğitimlere ilgi duymadıklarını ifade etmiştir. Sürekli eğitim için demonstrasyon kursları (%23,1) ve uzmanlarla konferans görüşmeleri (%20,5) en çok tercih edilen yaklaşımlardır.

Ağız kanseri konusunda bir eğitim programına en son ne zaman katıldıkları sorulduğunda diş hekimlerinin %41,5'i şu ana kadar hiçbir ağız kanseri konulu eğitim kursuna katılmadıklarını; %26,1'i ise geçmiş 12 ayda bu konuyla ilgili bir eğitime katıldığını belirtmiştir (Tablo 3).

Tartışma

Bu anket çalışması, ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusunda diş hekimlerimizin farkındalığını araştıran Türkiye'de yapılmış ilk çalışma olup; elde edilen verilere göre Ankara'daki diş hekimlerinin 40 yaş üzerindeki hastalarına ağız kanseri muayenesi yapma oranının oldukça düşük olduğu; hastaların tıbbi anamnezini alırken ağız kanseri için risk oluşturan faktörleri değerlendirdikleri ancak risk oluşturmeyen faktörler konusunda bilgi yetersizliklerinin bulunduğu görülmüştür.

Çalışmamızda Ankara Diş hekimleri Odası aracılığı ile Ankara'daki diş hekimlerine e-posta yoluyla anket göndererek çok daha fazla sayıda katılımcıya ulaşılması hedeflenmiş olmasına rağmen diş hekimlerinden hiçbir geri dönüş alınamamıştır. Bu nedenle tüm anketlerin el ile dağıtılarak doldurulması sağlanmıştır. Sayısal açıdan yeterli olmasa da bu dağılım Ankara'daki diş hekimlerinin genel eğilimini yansıtabilecek durumdadır. Diğer ülkelerdeki ilgili anket çalışmalarına bakıldığında da benzer sayıda diş hekiminin araştırmalara dahil edildiği görülmektedir (2,5,7).

Diş hekimlerinin ağız kanseri muayenesi ve erken teşhisi konusundaki sorumluluklarının yanı sıra hastalarını risk faktörleri açısından bilgilendirme sorumlulukları da bulunmaktadır. Ancak popülasyonun tamamında ağız kanseri taraması yapmak oldukça pahalı olacağından, taramanın öncelikle yüksek risk grubundaki kişilere yönelik olması önerilmektedir. Bu nedenle, ağız kanseri risk faktörlerinin bilinmesi ve risk grubundaki hastaların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Araştırmamıza katılan diş hekimlerinin büyük kısmı ağız kanseri için risk oluşturan faktörleri tanımlayabilmiştir. Ancak kötü ağız hijyeni ve uygunsuz protezler gibi risk oluşturmeyen faktörler çok daha az sayıda katılımcı tarafından doğru şekilde tanımlanabilmiştir. Farklı ülkelerde gerçekleştirilmiş araştırmalarda da bu sonuçlara paralel olarak; katılımcıların çok büyük yüzdesinin ağız kanseri için risk oluşturan faktörleri doğru şekilde tanımlayabildiği ancak risk oluşturmeyen faktörler konusunda yetersiz bilgiye sahip olduğu rapor edilmiştir (2, 10-12).

Çalışmamıza katılan diş hekimlerinin %89,9'u 40 yaş üstü bireylere yılda 1 kez ağız kanseri muayenesi yapılması gerektiğini ifade etmesine rağmen katılımcıların yarısından fazlasının 40 yaş üstü hiçbir hastasına ağız kanseri muayenesi yapmadığını öğrenilmiştir. Bu oran Amerika ve İngiltere genelinde ise %81 ila 93 arasında değişmektedir (1,5,7,13). Ayrıca araştırmamızda tüm dişsiz hastalarına ilk randevusunda ağız kanseri muayenesi yapan diş hekimlerinin oranı %5,3 olarak bulunmuştur. Applebaum ve ark (7) tarafından Massachusetts'te yapılan araştırmada bu oran %88 olarak rapor edilmiştir ki bu farklılık oldukça çarpıcı boyuttadır. Çalışmamızda

izlenen bu düşük muayene oranları; ülkemizdeki diş hekimi başına düşen hasta sayısının İngiltere ve Amerika'dan daha fazla olması (14) ve/veya diş hekimlerinin klinik iş yoğunluğunda ağız kanseri muayenesine zaman ayırmak istememeleri ile açıklanabilir.

Ağız kanseri muayenesinin önemli bir komponentini de lenf bezi muayenesi oluşturmaktadır. Fakat çalışmamızda katılımcıların yalnızca üçte birinin ağız kanseri muayenesi esnasında lenf nodlarını palpe ettiği öğrenilmiştir. Horowitz'in (1) çalışmasında şekilde lenf bezi muayenesinin yapılma oranı %35 civarında rapor edilmiştir. Diş hekimlerinin lisans düzeyinde konuyla ilgili aldıkları eğitimin eksik olması, bilgilerini sürekli eğitim programlarıyla güncel tutmamaları ve/veya ağız kanseri muayenesinde yeterli tekniğe sahip olmamaları lenf bezi muayenesinin yapılmama sebepleri arasında gösterilebilir. Bu bilgilerle örtüşecek şekilde Ankara'daki diş hekimlerinin yalnızca %52,3'ü ağız kanseri muayenesi yapabilecek düzeyde eğitim aldıklarını düşünmektedir. Özellikle serbest diş hekimleri bu konuda yetersiz olduklarını belirtmektedir. Mezuniyet yılı esas alınarak incelendiğinde ise; 2000 yılından önce mezun olan diş hekimlerinin büyük çoğunluğunun ağız kanseri muayenesi konusunda üniversitede aldıkları eğitimi zayıf buldukları görülmüştür. İngiltere'de yapılan benzer araştırmada da pratisyen diş hekimlerinin %41'i ağız kanserinin tanınması konusunda mezuniyet öncesi derslerin yetersiz olduğunu ifade etmiştir (5). Diş hekimlerinin mezuniyet sonrasında düzenli olarak ihtiyaç duydukları alanlarda çeşitli eğitim etkinliklerinde yer almaları, bilgilerini güncellemeleri ve profesyonel gelişimlerine katkı sağlamaları bu meslek için zorunludur. Çalışmamıza dahil olan diş hekimlerinin

%41,5'i mezuniyet sonrasında ağız kanseri konusunda herhangi bir eğitim faaliyetinde yer almadıklarını bildirmişlerdir. Bununla birlikte katılımcıların %60'dan fazlası bu konudaki sürekli eğitim programlarına ilgi duyduğunu da ifade etmiştir. New York eyaletinde bir yönetmelikle tüm diş hekimlerinin sürekli eğitimin bir parçası olarak en az 2 saat ağız kanserinin önlenmesi ve erken tanısı konusunda eğitim almaları zorunlu tutulmaktadır (15). Eğitim faaliyetleri yanında, farkındalık kampanyaları da hem kamuoyu hem de diş hekimleri tarafından ağız kanserine gereken önemin verilmesini sağlayacaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Diş Hekimleri Derneği ve CDx Laboratuvarları birlikte ağız kanserinin erken teşhisinin önemini vurgulamak için ulusal düzeyde ağız kanseri farkındalık kampanyası yapmışlardır. Diş hekimlerinin %25'i bu kampanyadan sonra ağız lezyonlarına daha fazla dikkat ettiklerini, %39,6'sı hastalarına ağız kanseri konusunda bilgi verdiklerini, %8,6'sı son 6 ayda daha fazla lezyon teşhis ettiklerini bildirmişlerdir (16).

Ülkemizde üniversitelerin ve meslek kuruluşlarının, ağız kanseri konusunda diş hekimlerinin isteklerini karşılayacak biçimde yaygın eğitim etkinlikleri sunmaları ve hekimleri eksikliklerini gidermek için bu programlara katılmaları hususunda teşvik etmeleri gerekmektedir. Ayrıca gerek lisans düzeyinde gerekse sürekli eğitim programları çerçevesinde diş hekimlerinin ağız kanseri risk faktörlerini belirleme ve ortadan kaldırma konusunda hastalarına hizmet sunabilecek eğitimi almaları için gereken düzenlemelerin yapılması önem taşımaktadır. Ağız kanseri ile ilişkili mortalite ve morbidite oranlarının ancak iyi eğitilmiş ve bilgili diş hekimleri ile azaltılabileceği unutulmamalıdır.

Conflict of interest: None

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: Katılımcıların demografik özellikleri

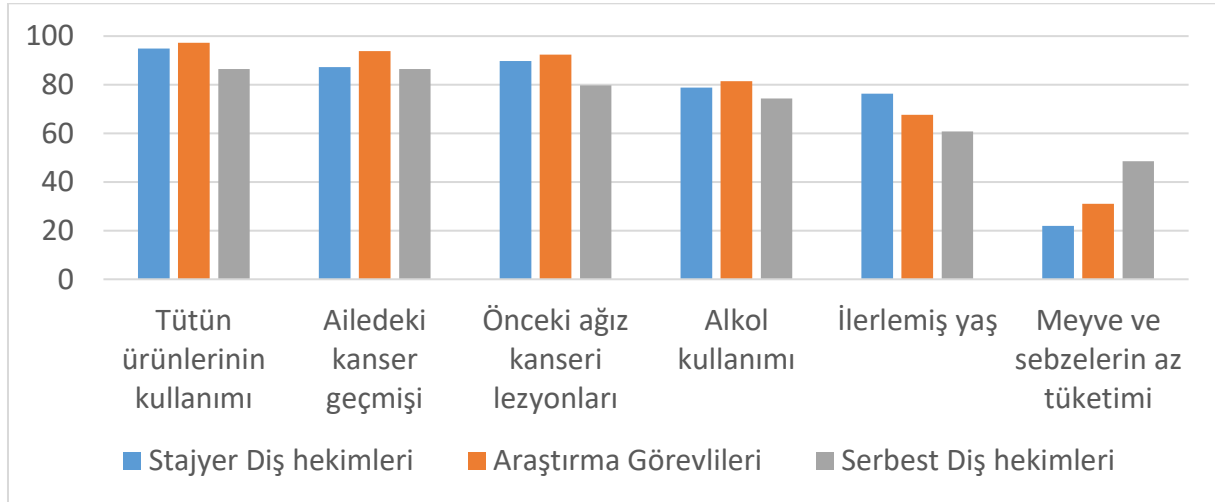
Cinsiyet	
Erkek	%45,5
Kadın	%54,5
Mezuniyet Zamanı	
2000 yılından önce	%25,5
2000 yılından sonra	%74,5
Çalışma şekli	
Stajyer Öğrenci	%35
Araştırma Görevlisi	%43
Serbest Dış hekim	%22

Tablo 2: Ağız kanserinin erken dönemde en yaygın izlenen semptomlarına katılımcılar tarafından verilen cevapların dağılımı

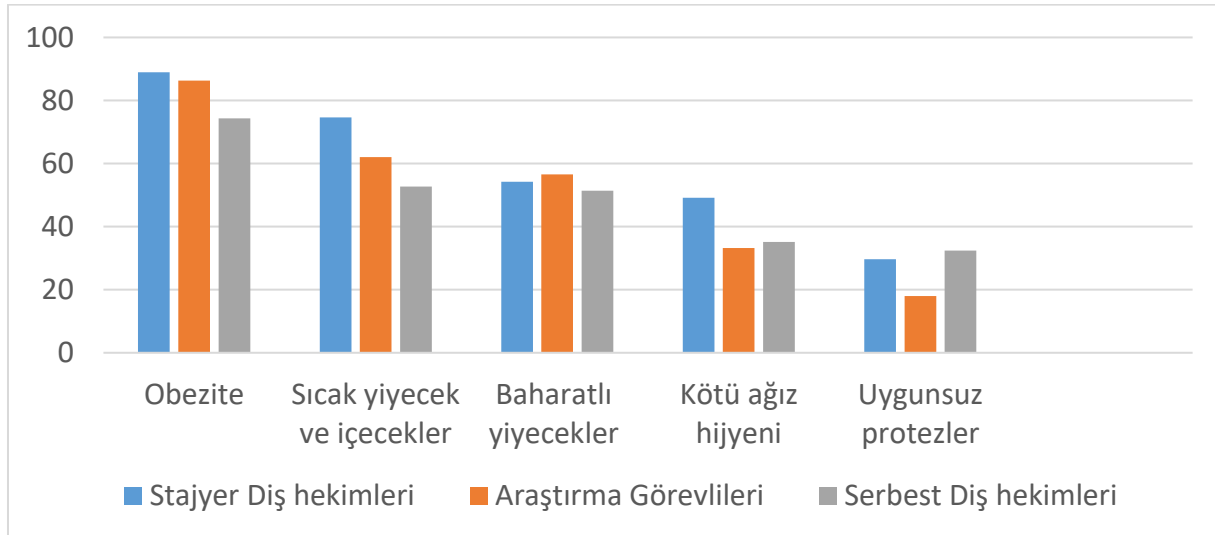
	Stajyer Dış hekimleri (%)	Araştırma Görevlileri (%)	Serbest Dış hekimleri (%)
Ağrı	14,4	4,8	4
Ülserasyon	32,2	38,6	32,4
Şişlik	2,5	14,4	27
Asemptomatik	35,6	35,8	28,3
Bilmiyorum	2,5	6,2	8,1

Tablo 3. Çalışmaya dahil olan dış hekimlerinin ağız kanseri konusunda bir eğitim etkinliğine katılma oranları

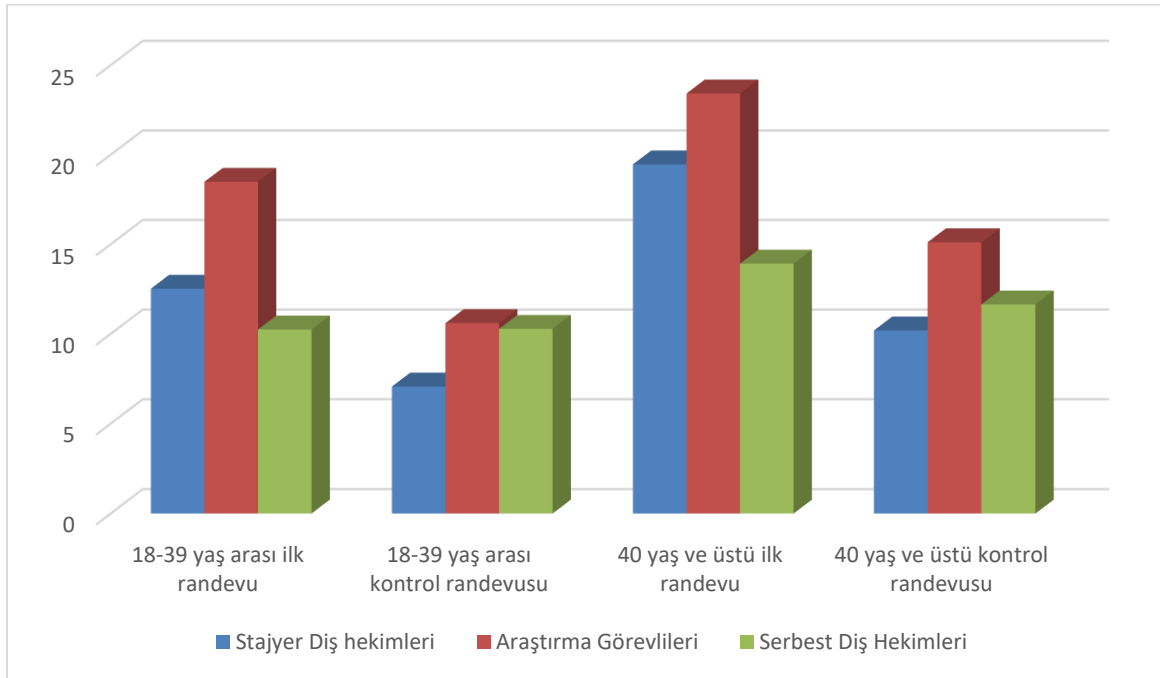
Geçen yıl	%26,1
2-5 yıl önce	%14,8
5 yıldan daha önce	%3,6
Hiçbir zaman katılmayanlar	%41,6



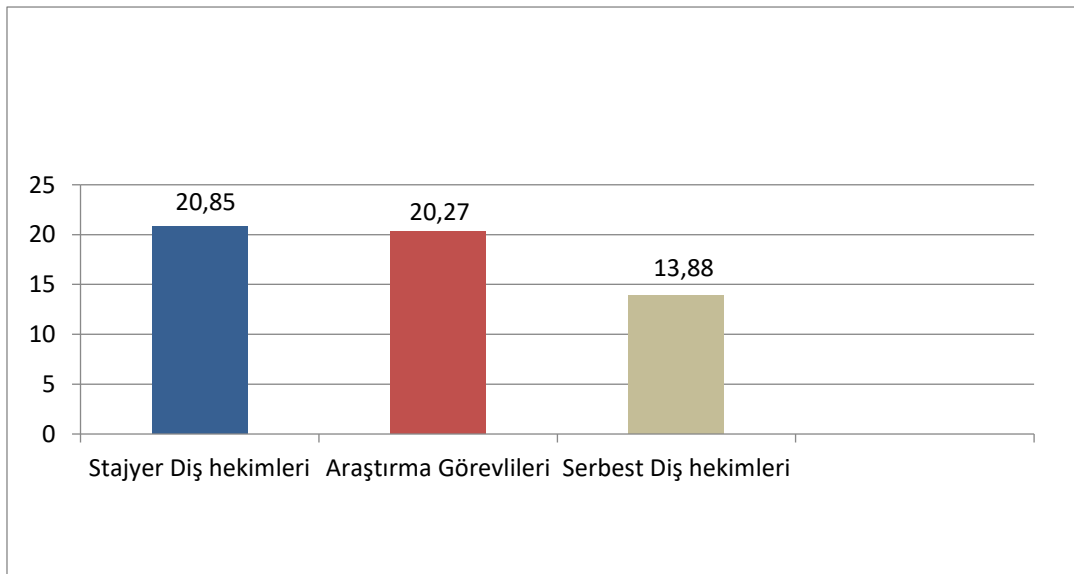
Şekil 1: Katılımcıların ağız kanserinde gerçek risk oluşturan faktörlere yönelik bilgi seviyesi



Şekil 2: Katılımcıların ağız kanserinde risk oluşturmayan faktörlere yönelik bilgi seviyesi



Şekil 3. Belirtilen yaş gruplarında ilk ve kontrol randevularında ağız kanseri muayenesi yapılan ortalama hasta yüzdeleri



Şekil 4. Ağız kanseri muayenesi yapılan dişsiz hastaların oranı

Referanslar

1. Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS, Yellowitz JA. Oral pharyngeal cancer prevention and early detection. Dentists' opinions and practices. J Am Dent Assoc 2000;131(4):453-62.
2. Razavi SM, Zolfaghari B, Foroohandeh M, Doost ME, Tahani B. Dentists' knowledge, attitude, and practice regarding oral cancer in Iran. J Cancer Educ 2013;28(2):335-41.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359-86.

4. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
5. Kujan O, Duxbury AJ, Glenny AM, Thakker NS, Sloan P. Opinions and attitudes of the UK's GDPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. *Oral Dis* 2006;12(2):194-9.
6. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):15-36.
7. Applebaum E, Ruhlen TN, Kronenberg FR, Hayes C, Peters ES. Oral cancer knowledge, attitudes and practices: a survey of dentists and primary care physicians in Massachusetts. *J Am Dent Assoc* 2009;140(4):461-7.
8. Carter LM, Ogden GR. Oral cancer awareness of general medical and general dental practitioners. *Br Dent J* 2007;203(5):E10; discussion 248-9.
9. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, et al. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002;81(3):192-7.
10. Yellowitz JA, Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS. Survey of U.S. dentists' knowledge and opinions about oral pharyngeal cancer. *J Am Dent Assoc* 2000;131(5):653-61.
11. Clovis JB, Horowitz AM, Poel DH. Oral and pharyngeal cancer: knowledge and opinions of dentists in British Columbia and Nova Scotia. *J Can Dent Assoc* 2002;68(7):415-20.
12. Hertrampf K, Wiltfang J, Koller M, Klosa K, Wenz HJ. Dentists' perspectives on oral cancer: a survey in Northern Germany and a comparison with international data. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(2):144-52.
13. Gajendra S, Cruz GD, Kumar JV. Oral cancer prevention and early detection: knowledge, practices, and opinions of oral health care providers in New York State. *J Cancer Educ* 2006;21(3):15762.
14. http://www.tdb.org.tr/tdb/v2/basin_icerik.php?yer_id=5&id=15.
15. <http://nysdflearning.org/courses.html>.
16. Stahl S, Meskin LH, Brown LJ. The American Dental Association's oral cancer campaign: the impact on consumers and dentists. *J Am Dent Assoc* 2004;135(9):1261-7.

Kaposi's Sarcoma Epidemiology, Risk Factors, Staging and Treatment: AN OVERVIEW

Kaposi Sarkoma Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri, Evrelemesi ve Tedavi Seçenekleri: DERLEME.

Yusuf Karakaş¹, Sercan Aksoy¹, H. İbrahim Güllü¹

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.09.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 08.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.59023

ÖZET

Kaposi sarkomu immun disfonksiyon ve muhtemel viral etiyojolojiye bağlı oluşan anjioproliferatif bir hastalıktır. Kaposi sarkomu etiyojolojilerine göre 4 alt tipe ayrılır. Hastalığın tedavi seçenekleri ve klinik seyri açısından alt tipler bizlere fikir verir. Ülkemizde ve dünyada nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle şu an için randomize kontrollü çalışmaları bulunmamaktadır. Kaposi sarkomundaki bilgilerimiz genelde retrospektif ve faz II çalışmalara dayanmaktadır. Bu derlememiz kaposi sarkomunun epidemiyolojisi, risk faktörleri ve son tedavi stratejilerini içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kaposi sarkomu, risk faktörleri, tedavi

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is an angioproliferative disease, with a viral etiology and a multifactorial pathogenesis that depends on an immune dysfunction. It is divided into four types according to the aetiology. There was no randomized controlled trials due to very rare disease. Thus clinical guidelines has not been established properly. This review summarized epidemiology, risk factor, and recent treatment strategies in Kaposi sarcoma patients.

Keywords: Kaposi sarkoma, risk factors, treatment

History and Classification

Moritz Kaposi (1827-1902), a Hungarian dermatologist, gave his name to disease who described three fatal cases of multiple idiopathic pigmented hemangiosarcoma in old men at the University of Vienna in 1872 . KS is rare disease. The most of the cases seen in Europe, North America, African young – children, renal allograft recipients, receiving other immunosuppressive agents, and HIV infected patients[1].

Kaposi Sarcoma Classification: After the definition provided be Dr. Kaposi, clinicians have defined four different types.

Classic Type: This type originally described by Kaposi, is typically found in old Mediterranean men, it has been diagnosed worldwide and usually follows a benign course.

Endemic Form (African): Occurs more often among african men aged 25 to 40 years and children of both sexes, the mean age of the affected children is 3 years [2].

Iatrogenic type: This is associated with immunosuppression such as organ transplant recipients, long time corticosteroid using for various disorder, and patients immunosupressed as a result of any therapeutic regimens, including chemotherapy [3, 4].

Epidemic type (HIV-associated): An epidemic of KS appeared among young men who had sex with men in developed countries. Also heterosexual men and women may have KS in Africa[5].

The different epidemiologic and clinical aspects of these four types are summarized in the table 1.

Table 1: Clinical aspects of Kaposi sarcoma types.

Type	Predominant risk groups	Cutaneous presentation	Visceral involvement	Clinical course
Classic (sporadic)	3:1 male:female ratio Age>60 years Mediterranean, Eastern European or Middle East	Distal lower extremities	Uncommon	Usually indolent, Rarely aggressive or disseminated
Endemic (African)	Male adults, Children both sexes Equatorial Africa	Various: may be similar to classic or more locally aggressive, lower extremity lymphedema in adults. Cutaneous disease often absent in children	Internal organs involved in a subset of adults. But common in children especially lymph nodes and viscera.	Indolent to locally invasive in adults Occasional rapid progression with visceral disease in adults Aggressive in children
Iatrogenic	Exogenous immunosuppression, solid organ transplantation, steroid using Older age>50 years	Distal lower extremities, may be disseminated	Relatively common	May regress with modification of immunosuppression May be aggressive
Epidemic (AIDS-associated)	Men who have sex with men (developed countries) heterosexual men and female in Africa	Localized or disseminated	Common with poor HIV control	Aggressive or indolent May regress with effective HIV treatment

UpToDate Graphic 76370 Version 3.0

Risk Factors:

Human Herpes Virus 8 (HHV-8): Is a gamma herpes virus associated with Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma, lymphoproliferative disease that are most commonly observed in immunocompromised individuals [6]. HHV-8 has been detected more than 95% of patients for all types of KS [7]. HHV-8 found in body secretions such as saliva and semen, may spread through kissing or sexual intercourse, similarly with other herpesviruses [8]. HHV-8 is a oncogenic DNA viruses, expresses viral genes that perturb p53 protein function and thereby mediate viral oncogenesis[9].

Also anti- HHV antibodies and viremia may be important for KS. A comparison of age

and sex-matched HHV-8 infected Italians with and without Classic KS showed that HHV-8 DNA detection in peripheral blood mononuclear cells and high HHV-8 lytic and latent antibody titers were significantly associated with development of classic KS [10]. More recently, it has been suggested that a certain subtype of HHV-8, strain A, may be associated with higher blood viral loads and more aggressive disease behavior than strain C, which was associated with slowly progressive disease [11].

But not all infected persons develop the disease. For example, in the Mediterranean area, Classic KS develops annually in only 0,03% of HHV-8 infected men and only 0,01% of HHV-8 infected women over age 50 [12].

Other findings suggest that host genetic factors may affect the risk of Classic KS at least in part by influencing the ability to develop antibodies to HHV-8 and ultimately, control HHV-8 infection [13]. In the recent data, all types of KS have a common etiology in HHV-8 infection but all HHV-8 infected persons do not have disease due to different genetic, immunologic and environmental factors [14].

Immune Deficiency: The role of immunosuppression is well defined in iatrogenic and HIV-associated types. KS prevalence is higher in post-transplant and AIDS patients, being 500 times and 20.000 times, respectively, greater than in the general population [14]. However, there is evidence that more subtle degrees of immune suppression may be present in people with Classic KS. The significant decrease in the number of total and B-lymphocytes has been linked to progression of Classical KS from early stages to more advanced disease [15]. Also an increased risk of Classic KS has been reported among individuals with history of topical corticosteroid use (OR 2,73, 95% CI 1,35-5,51)[13]. This suggests that local perturbations in cutaneous immune function may be an important predisposing factor for Classic KS.

Local immunodeficiency is another cause of KS. In endemic KS, there is relationship between KS and podoconiosis (non-filarial elephantiasis) [16]. Also a body region where there is chronic lymph stasis leads to an immune stasis. The link between the impairment of lymph circulation and regional immune dysfunction in classical KS was first proven in 1984 [17].

Environmental factors: Related to skin hygiene or skin disease may influence the development of KS. Also in endemic KS, walking barefoot on volcanic soils exposes pores and sweat glands in bare feet permitting abrasions and allowing aluminosilicates and possibly iron oxides to be taken up by lymphatics. The silicates can cause an obstacle to lymph flow, inflammation of regional lymph nodes, and disruption of the immune control in the feet and legs [16].

Miscellaneous: There is a statistically significant reduction in KS risk among smokers [18], particularly those with more intensive (more packs per day) and more cumulative (more pack-years) history of tobacco abuse [18-20]. It has been suggested that the protective

effect of smoking may be mediated by a decrease in the production of inflammatory cytokines [13, 16, 17].

A case control study documented a 3.65-fold increased risk of Classic KS among patients with chronic edema of lower extremities, and among those with diabetes mellitus (OR 4,73) [19].

CLINICAL FEATURES

Cutaneous KS: Although KS can involve any site in the body, cutaneous disease is most common and is the usual initial presentation of KS. Lesions of KS appear most often on the lower extremities, face (especially the nose), oral mucosa, and genitalia. The dermatology literature contains reference to at least 10 different morphologic variants of the cutaneous lesions of KS [21]. KS is characterized by the appearance of purplish, reddish blue or dark brown-black macules, plaques and nodules on the skin. Nodular lesions may ulcerate and bleed easily. The lesions are not painful or pruritic and usually do not produce necrosis of overlying skin or underlying structures. The skin lesions range in size from very small to several centimeters in diameter, and they can remain unchanged for months to years, or grow rapidly within a few weeks and disseminate.

Visceral KS: KS involvement has been observed in almost all visceral sites, including lymph nodes, the liver, pancreas, heart, the testes, bone marrow, bone and skeletal muscle [22, 23]. The most frequent sites of non-cutaneous disease are the oral cavity, gastrointestinal tract, and respiratory system. However, visceral involvement as the initial manifestation of KS is relatively uncommon. Also, now visceral disease appears to be much less frequent in HIV-associated KS that receive anti-retroviral therapy [24].

Oral cavity involvement occurs in KS. The intraoral site most commonly affected is the palate and gingiva [25]. Intraoral lesions are easily injured which can result in pain, bleeding, ulceration, or secondary infection.

Gastrointestinal tract involvement may be asymptomatic or may cause weight loss, abdominal pain, gastrointestinal bleeding, and diarrhea [26, 27]. Gastrointestinal KS lesions are typically hemorrhagic nodules and they may occur in any portion of the gastrointestinal tract [22]. However biopsies may not demonstrate KS because the lesions tend to be submucosal.

Pulmonary involvement is common in epidemic (AIDS-associated) KS. The affected patients may have the symptoms of dyspnea, fever, cough, hemoptysis, chest pain or may be asymptomatic. The radiological findings are variable and can include nodular lesion, interstitial infiltrates, pleural effusion, hilar and mediastinal adenopathy.

Diagnosis: Presumptive diagnosis of KS can often be made based upon the characteristic appearance of, purplish, reddish blue, dark brown patches, plaques or nodules. This should be confirmed by a biopsy whenever possible. The microscopic features of all four different types of Kaposi sarcoma do not differ. All forms show evidence of angiogenesis, inflammation and spindle cell proliferation. In addition to observing typical histological features on standard microscopy, PCR (polymerase chain

reaction) can be performed on the skin lesions to detect amplified HHV-8 DNA sequences, and immunohistochemical staining of biopsy specimens can also be performed to detect the presence of HHV-8 latency-associated nuclear antigen (LANA-1) within the spindle cells, thus confirming the diagnosis [28].

Staging: There is no commonly used or universally agreed upon staging system for KS. The American Joint Committee on Cancer TNM staging system, which is the standard staging for all cancer types, does not include KS. But in contrast to HIV associated KS, the most commonly utilized staging system for HIV associated KS was developed by the AIDS Clinical Trial Group (ACTG) of the National Institute of Health [29] and summarized in Table 2.

Table 2: Utilized staging system for AIDS- associated epidemic KS:

T (Extent of tumor)	T0 Disease limited to the skin or with minimal involvement of the oral cavity	T1 More extensive oral cavity involvement, other visceral disease
I (Immune status)	I0 CD4 >200 cells/microL	I1 CD4 <200 cells/microL
S (severity of systemic illness)	S0 No history of opportunistic infections or thrush No "B" symptoms- unexplained fever, night sweats, <10 percent involuntary weight loss, or diarrhea persisting more than two weeks. Karnofsky performance status >70	S1 History of opportunistic infections or thrush B symptoms Karnofsky performance status <70 Other HIV-related illness (neurologic disease, lymphoma)

AIDS Clinical Trials Group Oncology committee[29].

A proposed staging system for Classic Kaposi's sarcoma is:

Stage I (Macronodular Stage) - Small lesions (macules) confined to the lower extremities

Stage II (Infiltrative Stage) - Larger lesions (plaques) confined to the lower extremities

Stage III (Florid Stage) – Multiple larger lesions (plaques and nodules) confined to the lower extremities

Stage IV (Disseminated Stage) – Multiple large lesions extending beyond the lower extremities

The stages I or II disease had a slower rate of progression, fewer complication and lower occurrence of gastrointestinal/visceral involvement. However, stage III or IV disease had more rapid disease progression and more frequent gastrointestinal, visceral involvement.

Patient evaluation: The initial evaluation of KS patients consists of physical examination and special attention to affected areas.

Asymptomatic patients with classic KS rarely require radiologic evaluation because of the chronic and indolent course. Screening for distant organ involvement is not needed due to the low frequency of radiological evident disease. If mucosal involvement of the gastrointestinal tract is present, it cannot be visible in radiologic studies. Evaluation of visceral involvement is guided by symptomatology and basic laboratory testing. Testing the stool for occult blood is the simplest way to screen for gastrointestinal involvement. Endoscopy is usually reserved for patients who detected occult blood in stool or have gastrointestinal symptoms. Also chest X-ray is useful to screen for pulmonary lesions. Bronchoscopy should be reserved for those with an abnormal radiograph and persistent respiratory symptoms. CT scanning of the chest, abdomen, and, pelvis is typically not necessary.

Treatments: There are no any prospective randomized trials to investigate treatment options for KS. The relative scarcity of the disease and advanced age of the affected individuals who had many comorbidities limit treatment options and the ability to participate in clinical trials.

The goal of KS specific therapy in all patients with KS is symptom palliation and improved quality of life. In patients with limited KS and either no immune dysfunction or post-transplant history, observation is reasonable. Indications to administer specific systemic KS therapy includes cutaneous disease which is rapidly progressive, bulky, causes pain or lymphedema, impairs function or causes psychological distress. Visceral disease generally requires KS specific therapy [30].

Observation without specific treatment is an option for patients who have a limited number of asymptomatic lesions that do not impair function. However disease progression eventually occurs in most patients [31]. Symptoms related to limited lower extremity edema can be alleviated in many patients with elastic compression stocking [32].

Local treatment:

Surgery: If there is a single symptomatic lesion, excision alone may provide sustained local control [31, 33, 34], but new lesions commonly develop at other sites.

Radiation therapy: All forms of KS are very sensitive to radiotherapy. Durable local lesion

control and symptom relief can be achieved in over 90 percent of cases. Excellent palliation has been obtained with doses at 20 Gy or slightly higher. However, because of the multifocal disease involvement and the tendency for new lesions to develop in non-irradiated areas, it raises questions about the place of radiation therapy. Therefore there is no consensus in radiotherapy.

Cryotherapy: Liquid nitrogen cryotherapy is sometimes used for local control of small Classic KS lesions [35]. There is no information about local cryotherapy on long term disease control. The main effect is cosmetic improvement and it is often used by dermatologists.

Intralesional therapy: Intralesional injection of chemotherapy such as low dose vinblastin (0, 1 mL of 0,1mg/mL) leads to local regression of cutaneous KS [36].

Also intralesional injection of interferon alfa has been reported to induce regression of classical KS lesions [37]. IFN-alfa was used in these studies; two or three times per week therefore interferon is not suitable for use in patients with multiple cutaneous lesions.

Topical therapy: Topical imiquimod demonstrated an objective response in patients with KS [38, 39]. Topical 9-*cis*-retinoic acid is approved by the FDA for KS, and is associated with up to a 45% response in treated lesions [40].

9-*cis*-retinoic acid gel (0,1%) is an FDA-approved topical treatment for cutaneous KS. A single case report of an elderly patient with classic KS noted a good local control of multiple treated cutaneous lesions. However the patient continued to develop new lesions in untreated skin [40].

Electrochemotherapy: Is another viable option that is a type of chemotherapy approach aimed at treatment of cutaneous and subcutaneous tumor nodules of different histologies. Electrochemotherapy, via cell membrane permeabilising electric pulses, potentiates the cytotoxicity of non-permeant or poorly permeant anticancer drugs with high intrinsic cytotoxicity, such as bleomycin or cisplatin, at the site of electric pulse application [41-43].

Systemic treatments: Systemic therapies are often required for patients with widespread, bulky or rapidly progressive lesions, moderate

to severe symptomatic edema or visceral organ involvement [44, 45].

Chemotherapy: It is difficult to make recommendations for preferred treatments on basis of response rates, duration benefits, or adverse effects because of absence randomized trials [46].

Most clinicians consider pegylated liposomal doxorubicin to be a first line therapy unless there is a cardiac contraindication despite the lack of randomized trials demonstrating superiority. The benefit of first line pegylated liposomal doxorubicin, 20 mg/m², every three weeks, was addressed in a retrospective analysis with classic KS patients [47]. Liposomal anthracyclines have a longer plasma half-life than non-liposomal formulations. Liposomal formulations have less toxicity in non-target organs than conventional anthracyclines. Liposomal anthracyclines can reliably shrink tumors, lessen edema, and cause the color of lesions to fade. Also response rates range from 30 to 60 percent [48-50].

The efficacy of taxanes (paclitaxel or docetaxel), as agents with antiangiogenic properties and interference with normal breakdown of microtubules, has been described previously in the treatment of KS. Although paclitaxel is potentially more toxic than the liposomal anthracyclines, it has efficacy as a second-line treatment for KS [51-55], and may be an alternative for initial therapy of patients with advanced, symptomatic KS. Paclitaxel and docetaxel can be associated with significant and severe toxicities. Albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) a novel solvent-free taxane, has demonstrated higher response rates and improved tolerability [56]. As known, classic KS predominantly affects elderly people, many of whom do not tolerate aggressive chemotherapy regimes. Therefore nab-paclitaxel may have a good and rapid efficacy with lower toxicities in these patients.

Several authors have used single agent vinblastine given as a weekly dose of 0.1 mg/kg and doses of vinblastine were titrated in patients according to white blood count. The most patients usually had good response and they required prolonged courses of therapy.

In a cohort study, aldoxorubicin that is a novel prodrug of doxorubicin that binds to albumin and released in the acidic environment associated with solid tumors. Aldoxorubicin was well tolerated and therapeutically active,

including reductions in both pathological and radiographic disease with nine HIV-associated advanced KS patients. Aldoxorubicin may offer an alternative to current therapy for KS [57].

Etoposide is another drug may be effective in KS. The single-arm study including 30 patients with non-metastatic, local advanced showed that overall response rate was 87%. Treatment was well tolerated but haematological toxicity was the principal dose limiting side effect [58].

Immunomodulators: IFN- α (interferon- α) is approved for treatment of HIV-associated KS in the US. However anti-tumor activity of IFN- α is not known in KS. The benefit of IFN- α may involve direct antiproliferative effects, antiviral effects, inhibition of angiogenesis, and modulation of host immune responses [59]. But there is no consensus on IFN- α dosage, frequency and duration.

Thalidomide has anti-angiogenic, anti-tumor and immunomodulatory effects, and the drug is active in epidemic HIV-associated KS and was shown to have a 35%-47% overall response rate, but thalidomide can be associated with neurologic side effects [60, 61]. Second and third generation immunomodulatory derivatives of thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide are currently being evaluated for the treatment of KS.

Iatrogenic type KS (organ transplantation, chronic steroid using) may respond to reduction or discontinuation of the immunosuppressive regimen. This should be the first therapeutic maneuver in iatrogenic KS. The decreasing immunosuppressive therapy was associated with the disappearance of mucocutaneous disease and visceral involvement in some patients [62, 63]. In addition, the substitution of sirolimus for cyclosporin in renal transplant recipients has been associated with regression of KS lesions [64, 65].

Everolimus is the derivative of sirolimus and works similarly to sirolimus as an inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR). Clinical response and tolerance to everolimus was evaluated in phase II trial. But everolimus did not demonstrate any advantage in KS [66]. Interleukin-12 (IL 12) is identified and cloned from Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines. Although originally defined as a natural killer stimulating factor, IL 12 acted early in immunity to promote T-helper cell development and enhance survival of cytotoxic T cell.

Efficacy in patients with HIV related KS was noted [67].

Anti-retroviral treatments:

Epidemic (HIV- associated) KS treatment is totally different from other types. Combination antiretroviral therapy (ART) is recommended for all patients with HIV associated KS [44, 45, 68, 69]. If patients do not have more advanced diseases or rapid progression, firstly we can treat HIV associated patients with ART. The introduction of ART has been associated with a substantial decrease in the incidence, severity and visceral involvement of newly diagnosed HIV associated KS [70, 71]. The beginning of treatment may worsen the patient's symptoms. This entity is called IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). IRIS describes a collection of host responses that can occur following the initiation of ART and it has been associated with the progression of KS within three to six weeks after starting ART [72, 73]. Chemotherapy may be considered in addition to ART. There are two small randomized trials that have looked at the role of chemotherapy plus ART and ART alone. The overall response rate of the KS was significantly better for patient in chemotherapy plus the ART group, but there was no overall survival difference between the groups [74, 75].

Also we know that HHV-8 is an etiologic agent of virally associated tumors such as Kaposi sarcoma. Various modalities have been used to prevent and treat HHV-8 related disease. Current strategies include against HHV-8 replication, reconstituting the immune system in immune deficient patients and chemotherapy. The effect of antiviral agents on HHV-8 replication has not been extensively studied and we do not know the effect of HHV-8 treatment on KS. Several antiviral agents, including ganciclovir, cidofovir, and foscarnet have been

shown to inhibit HHV-8 replication in vitro. But acyclovir does not appear to have this effect like others [76].

Anti-angiogenesis treatments:

Several approaches targeting angiogenesis and the tumor microenvironment have been evaluated prospectively in the therapy of HIV-associated KS. Matrix metalloproteinase (MMPs) are highly expressed in KS lesions and may contribute to angiogenesis via degradation of the extracellular matrix. A phase II study of the MMPs inhibitor demonstrated a 41% overall response rate [77].

Activation of c-kit and platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) have effects on angiogenesis and growth of KS cells. Imatinib is a partial selective blocker of both PDGFR and c-kit. In a phase II study with HIV associated KS, imatinib induced partial response in one third of patients [78]. In another phase II study, the monoclonal anti-VEGF antibody, bevacizumab had an overall response rate of 31 % [79]. Angiogenesis inhibitors may have a role in combination therapy, and the combination of bevacizumab with liposomal doxorubicin is being evaluated (NCT00923936).

Sorafenib is a inhibitor of several tyrosine kinase, such as vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR. The effects of sorafenib in Kaposi's sarcoma is being investigated in clinical trials.

There are very few randomized clinical trials due to rare incidence of Kaposi sarcoma. Therefore there has been no evidence to identify effective new therapies. The phase II/III studies have been summarized in Table 3. Novel treatment strategies in Table 3 can be administered to patients who completed conventional therapies.

Table 3: A summary of recent studies related to Kaposi sarcoma.

Trial	Phase	Patients	Treatment	Results	Side effects
Intralesional Bevacizumab in the upper airway[80]	II	HIV associated 7 patients 7 controls	ART+intralesional bevacizumab vs ART	Intralesional Bevacizumab had no impact	Well tolerated
Imatinib [78]	II	AIDS associated 30 patient	ART + imatinib	33,3% partial 20% stable 23,3% progressive response	Well tolerated
Electrochemotherapy and IV bleomycin[42]	II	18 refractory patients with isolate cutaneous lesions (no visceral disease)	Electrochemotherapy + bleomycin	66% complete response	Well tolerated
Intravenous Bevacizumab + ART[79]	II	17 HIV-infected patients who progressed under ART	Intravenous Bevacizumab + ART	19% CR 12% PR 56% stable 13% progression	Well tolerated but therapy included hypertension, neutropenia, and headache
ART vs ART+chemotherapy in therapy-naïve HIV infected patients[74]	III	59:ART+chemotherapy 53:ART alone	ART+chemotherapy (bleomycin,doxorubicin, vincristin,etoposid) vs ART	Response rate was better in combined arm p=0,005, but no survival advantage	Well tolerated
Oral etoposid as first line therapy in classic type[58]	Single arm study	30	Oral etoposid	10%CR 77% PR 13% SD	Well tolerated but haematological toxicity was dose-limiting
Electrochemotherapy in the treatment cutaneous lesions[43]	II	23	Electrochemotherapy with unresectable, not treatable by radiotherapy or intralesional vincristine therapy	65 % CR 87% local control	Well tolerated

Oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma [81]	Pilot study	5	Valganciclovir doses used for cytomegalovirus infection	valganciclovir was not active against KS	Well tolerated
Treatment of HIV associated Kaposi's sarcoma with aldoxorubicin[57]	I/II	9	Aldoxorubicin	6/9 significant reduction in both pathological and radiographic	Well tolerated
Pomalidomide in the treatment of Kaposi sarcoma in individuals with or without HIV[82]	I/II	currently recruiting participants	pomalidomide	No study results NCT01495598	
The role of everolimus (RAD001) in endemic or classic Kaposi's sarcoma[66]	II	11	Everolimus	No advantage, could be responsible for progression	Increased HHV-8 viral load
Weekly nab-paclitaxel in elderly patients with classic KS	II	6	Nab-paclitaxel	All patient improved 33% PR, 66%CR	Grade III neutropenia:50% Thrombocytopenia %17

ART: Anti-retroviral treatment

CR: Complete response

PR: Partial response

SD: Stable disease

Role of the funding source: There was no funding source for this study. The corresponding author had full access to all the data and the final responsibility to submit publication.

Conflict of interest: The authors have declared no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, and Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 2013. **31**(4): p. 413-422.
2. Oettle A. Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's sarcoma as evidence of environmental or genetic causes. *Acta-Unio*

Internationalis Contra Cancrum, 1962. **18**: p. 330.

3. Stribling J, Weitzner S, and Smith GV. Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer*, 1978. **42**(2): p. 442-446.
4. Safai B, Mike V, Giraldo G, Beth E, and Good RA. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies possible etiopathogenic implications. *Cancer*, 1980. **45**(6): p. 1472-1479.
5. Hymes K, Greene J, Marcus A, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. *The Lancet*, 1981. **318**(8247): p. 598-600.
6. Kaplan LD. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. *ASH Education Program Book*, 2013. **2013**(1): p. 103-108.
7. Buonaguro FM, Tornesello ML, Beth-Giraldo E, et al. Herpesvirus-like DNA sequences detected in endemic, classic, iatrogenic and epidemic Kaposi's sarcoma (KS) biopsies. *International journal of cancer*, 1996. **65**(1): p. 25-28.

8. Casper C, Carrell D, Miller K, et al. HIV serodiscordant sex partners and the prevalence of human herpesvirus 8 infection among HIV negative men who have sex with men: baseline data from the EXPLORE Study. Sexually transmitted infections, 2006. **82**(3): p. 229-235.
9. Si H and Robertson ES. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded latency-associated nuclear antigen induces chromosomal instability through inhibition of p53 function. Journal of virology, 2006. **80**(2): p. 697-709.
10. Brown EE, Whitby D, Vitale F, et al. Virologic, hematologic, and immunologic risk factors for classic Kaposi sarcoma. Cancer, 2006. **107**(9): p. 2282-2290.
11. Mancuso R, Biffi R, Valli M, et al. HHV8 a subtype is associated with rapidly evolving classic Kaposi's sarcoma. Journal of medical virology, 2008. **80**(12): p. 2153-2160.
12. Vitale F, Briffa DV, Whitby D, et al. Letter to the editor. International journal of cancer, 2001. **91**(4): p. 588-591.
13. Brown EE, Fallin MD, Goedert JJ, et al. Host immunogenetics and control of human herpesvirus-8 infection. Journal of Infectious Diseases, 2006. **193**(8): p. 1054-1062.
14. Schwartz RA, Skin cancer: recognition and management. 2008: John Wiley & Sons.
15. Stratigos AJ, Malanos D, Touloumi G, et al. Association of clinical progression in classic Kaposi's sarcoma with reduction of peripheral B lymphocytes and partial increase in serum immune activation markers. Archives of dermatology, 2005. **141**(11): p. 1421-1426.
16. Ziegler J. Endemic Kaposi's sarcoma in Africa and local volcanic soils. The Lancet, 1993. **342**(8883): p. 1348-1351.
17. Ruocco V, Astarita C, Guerrero V, et al. Kaposi's sarcoma on a lymphedematous immunocompromised limb. International journal of dermatology, 1984. **23**(1): p. 56-60.
18. Hoover DR, Black C, Jacobson LP, et al. Epidemiologic analysis of Kaposi's sarcoma as an early and later AIDS outcome in homosexual men. American journal of epidemiology, 1993. **138**(4): p. 266-278.
19. Anderson LA, Lauria C, Romano N, et al. Risk factors for classical Kaposi sarcoma in a population-based case-control study in Sicily. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2008. **17**(12): p. 3435-3443.
20. Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, et al. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. Journal of the National Cancer Institute, 2002. **94**(22): p. 1712-1718.
21. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. Journal of surgical oncology, 2004. **87**(3): p. 146-151.
22. Ioachim HL, Adsay V, Giancotti FR, Dorsett B, and Melamed J. Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. Cancer, 1995. **75**(6): p. 1376-1385.
23. Caponetti G, Dezube BJ, Restrepo CS, and Pantanowitz L. Kaposi Sarcoma of the musculoskeletal system. Cancer, 2007. **109**(6): p. 1040-1052.
24. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(5): p. 409-414.
25. Nichols CM, Flaitz CM, and Hicks MJ. Treating Kaposi's Lesions in HIV-Infected Patient. The Journal of the American Dental Association, 1993. **124**(11): p. 78-84.
26. Danzig JB, Brandt LJ, Reinus JF, and Klein RS. Gastrointestinal malignancy in patients with AIDS. American Journal of Gastroenterology, 1991. **86**(6).
27. Laine L, Amerian J, Rarick M, Harb M, and Gill PS. The response of symptomatic gastrointestinal Kaposi's sarcoma to chemotherapy: a prospective evaluation using an endoscopic method of disease quantification. American Journal of Gastroenterology, 1990. **85**(8).
28. Hbid O, Belloul L, Fajali N, et al. Kaposi's sarcoma in Morocco: a pathological study with immunostaining for human herpesvirus-8 LNA-1. Pathology, 2005. **37**(4): p. 288-295.
29. Krown SE, Metroka C, and Wernz J. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. Journal of Clinical Oncology, 1989. **7**(9): p. 1201-1207.
30. Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, and Yarchoan R. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment. in Seminars in oncology. 2015. Elsevier.
31. Brenner B, Rakowsky E, Katz A, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. International journal of oncology, 1999. **14**(6): p. 1097-1199.
32. Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S, Brambati M, and Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. The Journal of dermatology, 2006. **33**(7): p. 451-456.
33. Zurrida S, Bartoli C, Nol  F, et al. Classic Kaposi's sarcoma: a review of 90 cases. The Journal of dermatology, 1992. **19**(9): p. 548-552.
34. Weintraub C and Skudowitz R. Excision of 1,674 classic Kaposi's sarcomas. South African journal of surgery. Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie, 2002. **40**(2): p. 80-80.
35. Webster GF. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Dermatologic surgery, 1995. **21**(3): p. 205-208.
36. Odom RB and Goette DK. Treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma with intralesional vincristine. Archives of dermatology, 1978. **114**(11): p. 1693-1694.
37. Trattner A, Reizis Z, David M, Ingber A, Hagler J, and Sandbank M. The therapeutic effect of intralesional interferon in classical Kaposi's sarcoma. British journal of dermatology, 1993. **129**(5): p. 590-593.

38. Scharz NEC, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008. **58**(4): p. 585-591.
39. Goiriz R, Rios-Buceta L, DE ARRIBA AG, Araguees M, and Garcia-Diez A. Treatment of classic Kaposi's sarcoma with topical imiquimod. *Dermatologic Surgery*, 2009. **35**(1): p. 147-149.
40. Morganroth GS. Topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Archives of dermatology*, 2002. **138**(4): p. 542.
41. Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, and Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2008. **34**(2): p. 232-240.
42. Latini A, Bonadies A, Trento E, et al. Effective treatment of Kaposi's sarcoma by electrochemotherapy and intravenous bleomycin administration. *Dermatologic therapy*, 2012. **25**(2): p. 214-218.
43. Curatolo P, Quaglino P, Marengo F, et al. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi sarcoma cutaneous lesions: a two-center prospective phase II trial. *Annals of surgical oncology*, 2012. **19**(1): p. 192-198.
44. Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV medicine*, 2008. **9**(6): p. 336-388.
45. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, and Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **8**.
46. Régnier-Rosencher E, Guillot B, and Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. **68**(2): p. 313-331.
47. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *Journal of Investigative Dermatology*, 2008. **128**(6): p. 1578-1580.
48. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology*, 1998. **16**(7): p. 2445-2451.
49. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. Journal of Clinical Oncology*, 1998. **16**(2): p. 683-691.
50. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1996. **14**(8): p. 2353-2364.
51. Welles L, Saville MW, Lietzau J, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. **16**(3): p. 1112-1121.
52. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology*, 1999. **17**(6): p. 1876-1876.
53. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer*, 2002. **95**(1): p. 147-154.
54. Lee F, Thornton K, and Williams B. Low dose weekly paclitaxel is an effective first line treatment for patients with symptomatic AIDS-KS. in *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2003.
55. Lim ST, Tupule A, Espina BM, and Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer*, 2005. **103**(2): p. 417-421.
56. Yardley DA. nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery. *Journal of Controlled Release*, 2013. **170**(3): p. 365-372.
57. Parsons C, Chawla S, Dinh H, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with aldorubicin. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2015.
58. Tas F, Sen F, Keskin S, and Kilic L. Oral etoposide as first-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma (CKS): a single-arm trial (oral etoposide in CKS). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2013. **27**(6): p. 789-792.
59. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: Is there still a role for interferon alfa? *Cytokine & growth factor reviews*, 2007. **18**(5): p. 395-402.
60. Fife K, Phillips RH, Howard MR, Bower M, and Gracie F. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *International journal of STD & AIDS*, 1998. **9**(12): p. 751-755.
61. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. **18**(13): p. 2593-2602.
62. Penn I. SARCOMAS IN ORGAN ALLOGRAFT RECIPIENTS1, 2. *Transplantation*, 1995. **60**(12): p. 1485&hyphen.
63. Frances C. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998. **13**(11): p. 2768-2773.
64. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, and Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma12. *Transplantation*, 2004. **77**(5): p. 760-762.
65. Dantal J and Souillou J-P. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ

- transplantation. *N Engl J Med*, 2005. **352**(13): p. 1371-1373.
66. Porcher R, Kerob D, Dupin N, et al. Multicentric phase II clinical trial evaluating the role of everolimus (RAD001) in endemic or classic Kaposi's sarcoma (C06-46). in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2011.
 67. Yarchoan R, Pluda JM, Wyvill KM, et al. Treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma with interleukin-12: rationale and preliminary evidence of clinical activity. *Critical reviews in immunology*, 2007. **27**(5): p. 401.
 68. Dezube BJ, Pantanowitz L, and Aboulafia DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS READER-NEW YORK-*, 2004. **14**(5): p. 236-255.
 69. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology*, 2004. **22**(3): p. 399-402.
 70. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, and Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *Journal of clinical oncology*, 2006. **24**(21): p. 3408-3414.
 71. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994–2003. *Cancer*, 2004. **100**(12): p. 2644-2654.
 72. Bower M, Nelson M, Young A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(22): p. 5224-5228.
 73. Leidner RS and Aboulafia DM. Recrudescence of Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care & STDs*, 2005. **19**(10): p. 635-644.
 74. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2012. **60**(2): p. 150-157.
 75. Martín-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Aids*, 2004. **18**(12): p. 1737-1740.
 76. Kedes DH and Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *The Journal of clinical investigation*, 1997. **99**(9): p. 2082.
 77. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, and Aboulafia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *Journal of clinical oncology*, 2006. **24**(9): p. 1389-1394.
 78. Koon HB, Krown SE, Lee JY, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. **32**(5): p. 402-408.
 79. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. **30**(13): p. 1476-1483.

Bladder invasive transitional cell carcinoma, which improves from cystitis cystica and glandularis; is cystitis cystica and glandularis a precancerous lesion ?

Sistitis sistika ve glandularisi takiben gelişen mesane invaziv değişici hücreli karsinomu; sistitis sistika ve glandularis prekanseröz bir lezyon mudur?

Eşref Oğuz Güven¹, İsmail Selvi¹, Erdem Öztürk¹, Erman Damar¹, Füsün Ardıç Yükrük², Fatih Hızlı¹, Halil Başar¹

¹Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 12.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.81300

ÖZET

Sistitis sistika ve glandularis, mesane epitelyumunun kronik inflamasyon veya obstruksiyonuna sekonder olarak oluşan benign proliferatif bir lezyondur. Sıklıkla asemptomatik olarak seyretmekle beraber nadiren rekürren gross hematuri, irritatif veya obstruktif üriner semptomlara da yol açabilmektedir. İntestinal metaplazi ve mesane karsinomu ile ilişkisi, prekanseröz bir lezyon olup olmadığı halen tartışmalı olmakla beraber, pek çok araştırmada mesanede karsinom ile eş zamanlı birlikteliği tespit edilmiştir. Bu vakada daha önceden T1 evre mesane ürotelyel karsinomu olduğu bilinen bir hastada, takip eden süre içerisinde sistitis sistika ve glandularis gelişen ve bunun zemininde kas invaze mesane ürotelyum karsinomu oluşan bir olgu sunulmuştur. Her ne kadar literatürde, kısa dönemli takiplerde karsinoma progresyon gösterdiğine dair kanıtlar olmasa da bu olguda 3 ay gibi kısa bir dönemde karsinom gelişmiş, ancak bunun bir progresyon mu yoksa senkron bir birliktelik mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane prekanseröz lezyon, sistitis glandularis, sistitis sistika

ABSTRACT

Sistitis cystica and glandularis are benign proliferative lesions secondary to chronic inflammation or obstruction of bladder epithelium. It is often asymptomatic, but rarely can lead to recurrent gross hematuria, irritative or obstructive urinary symptoms. Concurrent with intestinal metaplasia and bladder carcinoma, whether it is a precancerous lesion or not, is controversial, and in many studies concurrent presence of carcinoma in bladder has been detected. In this case, we present a patient with T1 stage urothelial carcinoma of the bladder who developed cystitis and glandularis within the following period and progression to muscle invasive bladder urothelial carcinoma. Although there is no evidence in the literature that it progresses to carcinoma in short-term follow-up, in this case carcinoma develops as short as 3 months, but it is unclear whether it has a progression or a synchronous association.

Keywords: Bladder precancerous lesion, cystitis cystica, cystitis glandularis

Giriş

Otopsi çalışmalarında prevelansının %60 olduğu saptanmış olan sistitis sistika, Von Brunn adalarının kistik dilatasyonu ile karakterize, benign karakterli ürotelyal bir lezyondur. Bu adalar çoğunlukla glandüler yapılar içerdiğinden, bu durumda sistitis glandularis olarak adlandırılmaktadır. Sistitis sistika, sistitis glandularis ve von brunn adası hiperplazisi genellikle birlikte bulunur ve her yaşta görülebilirler (1).

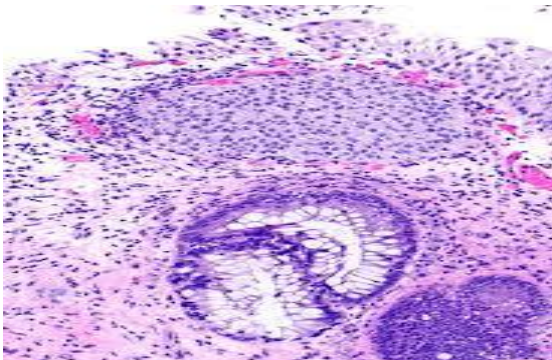
Sistitis glandularis (CG), mesane transizyonel hücrelerinin glandüler metaplaziye gitmesi ile karakterize nadir görülen bir proliferatif mesane hastalığıdır. Sistitis Sistika et Glandularis (CCEG) ilk kez Morgagni tarafından 1761'de tanımlanmıştır (2). 1950'de Immergut ve Cottler yaptıkları bir çalışmada, mesane adenokarsinomu gelişiminde CCEG'in etkili olabileceği yönünde görüş bildirmişlerdir (3). O tarihten sonra yapılan çeşitli çalışmalarda, CCEG bir adenokarsinom prekürsörü olarak ileri sürülmüştür (4). İntestinal tip CG ve diffüz lezyonlar premalign olarak tanımlansa da, bazı

çalışmalara göre CCEG, klinik olarak önemsiz, kronik ve sessiz bir histolojik lezyondur. Smith ve ark.' na göre CCEG, malignite için artmış bir risk faktörü değildir (5).

Olgu

73 yaşında bir erkek hastaya dış merkezde 2009 yılında mesane tümörü tanısıyla transüretral rezeksiyon (TUR-M) yapılmış ve patoloji sonucu T1G3 gelmesi üzerine 6 kür intrakaviter BCG tedavisi uygulanmıştır. Ekim 2012'de sağ yan ağrısı ve hematüri nedeniyle yapılan incelemelerde, kontrastsız bilgisayarlı tomografide (BT) sağ üreter alt kesimde parsiyel obstruksiyon yaratan 11 mm çapında taş saptanmıştır. Sağ üretere üreterorenoskopi (URS) yapılan hastada üst üriner sistemden sitoloji de alınmış, sonucu normal gelmiştir.

Ocak 2014'te infravezikal obstruksiyon nedeniyle prostat dokusuna TUR yapılmış, patoloji sonucu benign adenomatöz hiperplazi şeklinde yorumlanmıştır. Nisan 2014'te hematüri nedeniyle yapılan sistoskopiye mesane kubbesinde adenokarsinomu düşündürecek görüntüde şüpheli lezyonlar olması üzerine TUR-M yapılmış, patoloji sonucu sistitis sistika-glandularis olarak gelmiştir (Resim 1). Şubat 2015'teki kontrol ultrasonografide (USG) mesane içinde patolojik oluşum saptanmamıştır. Mayıs 2015'te hematüri olması üzerine yapılan sistoskopiye şüpheli vejetatif lezyonlar gözlenmesi üzerine yapılan TUR-M patolojisi kas invaze low grade ürotelyal karsinom şeklinde gelmiştir. Hastanın özgeçmişinde sigara kullanımı olmayıp diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı mevcuttur.



Resim 1: TUR-M patolojisine göre sistitis sistika - sistitis glandularis bulgusunu kuvvetlendiren glandüler alanları

Tartışma

Sistitis glandularis, üriner mesane epitelinin mukoza ve submukozasının içindeki mukus üreten glandların nadir görülen bir metaplazik proliferatif hastalığıdır. Kronik inflamasyon varlığında mesane ürotelyumda hiperproliferasyon başlar, ürotelyal nest yapıları lamina propria içerisinde görünür hale gelir, kistik ve glandüler lezyonlara diferansiyasyon başlar. Mikroskopik bir bulgu olmasına rağmen nadiren büyük görünür makroskopik boyutlara ulaşabilmektedir. Bu lezyonların mesane adenokarsinomuna progresyonu halen şüphelidir. Benzer şekilde bunlara erken agresif tedavi yaklaşımları da tartışmalıdır. Görünür bir lezyon yokluğunda, tedavi irritatif faktörlerin eradikasyonuna dayanan medikal yaklaşımlardır. Cerrahi yaklaşım, rekürren hematüri varlığı, mesane çıkım obstruksiyonu yaratan psödoneoplastik bir lezyon oluşumu varsa önerilmektedir. Çeşitli çalışmalar transüretral rezeksiyonu ve adenokarsinomatoz değişiklikler saptanana kadar sistoskopik takibi önermektedir. Bazıları ise agresif tedavileri savunmaktadır.

Etyolojide mesanenin kronik irritasyonuna yol açabilecek tekrarlayan kateterizasyonlar, taş, kronik inflamasyon kadar, mesane ekstrofisi, nörojenik mesane, pelvik lipomatozis de ilişkili tutulmaktadır. Ayrıca avitaminosis, alerji, hormonal imbalans, karsinojenik ilaçlar, Ig A ilişkili immün mekanizmaların da rol oynayabileceği söylenmektedir (6).

CG olguları genellikle asemptomatik seyretmektedir. Semptomatik hastalarda ise genellikle başvuru yakınması gross hematüri, kronik sistit ve irritatif işeme semptomlarıdır. Çok büyük boyutlara ulaştığında ise obstruktif üriner semptomlar verebilmekte, hatta mesane boynu ve trigonda lokalize olursa hidronefroza da yol açabilmektedir. Hatta bazen CG lezyonlarının mesanede nöroanatomik değişiklikler yaratarak üst üriner traktı da etkileyebileceği bildirilmiştir.

Yuksel ve ark.'nın çalışmasında, CG tanısı almış ancak ilerleyen dönemde çeşitli merkezlerde transüretral rezeksiyon, parsiyel sistektomi, intravezikal mitomisin ve BCG uygulamaları yapılmasına rağmen bu modalitelere dirençli hale gelmiş ve ciddi makroskopik hematüri, irritatif üriner

semptomları olan bir hastada 6 ay boyunca oral steroid tedavisi (ilk 3 ay 10 mg/gün oral prednizolon, semptomlar için ayrıca propiverin hidroklorür ve profilaktik antibiyotik; son 3 ay ise 5 mg/gün oral prednizolon) dramatik bir iyileşme yaratmıştır (7).

Histolojik olarak incelendiğinde, CG lezyonları lamina propriadaki glandların proliferasyonundan oluşur. Glandlar goblet hücresi içeren kolumnar epitelyum tarafından çevrilmiştir. Musin üretimi ve stroma içerisine fokal musin ekstrasvazasyonu tanımlanmıştır. Belirgin nükleer hiperkromazi, pleomorfizm, psödostratifikasyon yoktur. Glandların etrafında akut veya kronik inflamasyonla uyumlu yapısal değişiklikler mevcuttur (1).

İntestinal tip CG(CGIT) ayırıcı tanısında, adenokarsinom, endoservikosis ve nefrojenik adenom yer almaktadır (8). İntestinal tip CG'da adenokarsinomdan farklı olarak, atipik epitelyal hücreler, desmoplazi, detrusor kas invazyonu yoktur. Nükleer mitoz, fokal detrusor invazyonu nadiren gözlenir, fakat bu bulguların derecesi de adenokarsinomda görülenlerden çok daha azdır.

Endoservikosis, baskın olarak endoservikal tip epitelyum ile karakterize glanduler bir mesane lezyonudur. Genellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda gözlenmektedir. Endoservikosis detrusör kas yapısı içermekle birlikte, CGIT hemen her zaman lamina propria ile sınırlıdır.

Nefrojenik adenom ise, manipulasyon yapılmış veya travmatize mesanelerde gözlenen, çoğunlukla yetişkinlerde olan bir başka lezyondur. Sıklıkla kronik sistit ile ilişkilidir. CCEG'den farklı olarak transizyonel epitelyum ile çevrili değildir.

CCEG'in klinik açıdan doğal seyri halen net değildir. Shaw ve ark. 1958'de ilk kez kronik üriner sistem enfeksiyonu olan bir hastada saptanan CCEG'in adenokarsinoma progresyonunu tarifledi (9). Susmano ve ark. da sonraki yıllarda CCEG'den adenokarsinoma dönüşüm yapan iki olgu açıkladı (10). 1980'de ilk kez, CCEG ve pelvik lipomatozis olan bir hastada mesane adenokarsinom gelişimi açıklandı (11). Bunu takip eden çok sayıda çalışmada CCEG bir premalign lezyon olarak görüldüğünden, yıllık sistoskopik takip ve random mesane biyopsisi önerilmeye başlandı (12).

Buna karşılık, Ito ve ark. 'nın yaptığı 125 olguluk bir otopsi serisinde sağlıklı

mesanelerin %40-92'sinde histolojik olarak CG varlığı saptandı (13). Bu nedenle intestinal metaplaziyi mesane kanseri için bir faktörü olarak değerlendirmemektedirler. Literatürde sistitis glandularisin bir premalign lezyon olarak gösterildiği 16 olgu vardır (11,12). Bu 16 olgunun 10'unda CG ve senkron adenokarsinom birlikteliği mevcut olduğundan, Smith ve ark.'na göre, bunun bir risk faktörü olarak gösterilmesinin ne derece doğru olduğu tartışmalıdır (5).

Yı ve ark.'nın, 1994 ile 2010 yılları arasında takip ettikleri, 155 tipik CG, 11 intestinal tip CG tanısı alan toplam 166 hastanın 15'inde (%9) eş zamanlı mesane karsinomu mevcuttur. Ancak takip boyunca her iki CG alt grubunda da yeni bir karsinom geliştiği saptanmamıştır. Bu da kısa dönemde sistitis glandularisin malignite için artmış bir risk faktörü olmadığını, kısa periyotlarla tekrar kontrol sistoskopi yapılmasının gereksiz olduğunu, ancak kısa bir takip uygulandığı için,uzun dönem sonuçları hakkında tahmin yapılamayacağını bildirmiştir (14).

İntestinal metaplazi (IM), tek başına veya CCEG ile ilişkili olarak saptanmaktadır. Mikroskopik olarak, goblet hücre varlığı mevcut olup morfolojik olarak kolonik mukozayı andıran bir görünüme sahiptir. Mesanede IM varlığında, CDX2 ve CK20 ile immünoreaktif olarak pozitif sonuç vermektedir. Bu markırlar CCEG'de ise sıklıkla negatiftir. CCEG ile ilişkili olan IM bazı araştırmacılar tarafından "intestinal tip CG" olarak da isimlendirilmektedir. CCEG sıklıkla benign, reaktif bir durum olsa da, pelvik lipomatozis ve mesane adenokarsinomu ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (12). Çin'de yapılan son çalışmaların birinde, CG tanısı olan hastalarda %21'lik bir oran ile maligniyete progresyon izlenmiştir (14). Sağlıklı hayvan modellerinde yapılan başka bir çalışmada ise üreteriyumda proliferatif değişikliklerin yaygın olduğu, ancak bunların hiçbir neoplastik değişiklik ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (12).

Smith ve ark. 'nın yaptığı 136 hastayı içeren çalışmada, CCEG ve IM olan gruplarda benzer oranlarda (%33'e karşı %37) tesadüfi karsinom tanımlanmıştır. Ancak bunlar ile mesane karsinomu gelişimi arasında etyolojik açıdan bir ilişki net olarak kurulamamıştır. Tek bir olguda, önceki biyopsi bulguları CCEG olan hastada üreteriyal kanser gelişmiştir, ancak bu

hastada daha önce üst üriner trakt kanseri (ÜÜTK) nedeniyle parsiyel nefrektomi öyküsü de bulunmaktaydı. Ve ÜÜTK tanısı ile mesane kanseri tanısı arasında 3 aylık bir süre mevcuttu. Bu bulgu da CCEG'nin bir prekürsör gibi davranmasından ziyade, mevcut ÜÜTK'ne bağlı mesanede bir de novo karsinom geliştiği savını güçlendirmektedir (5).

Pelvik lipomatozis (PL) tanısı seyrek ve kitlenin dıştan bası ile mesane boynunda obstruksiyon oluşturduğu, kronik üriner staza yol açtığı, buna bağlı olarak da mesanede proliferatif değişiklikler oluşturduğu ve bunların radyolojik olarak tanımlanabileceği görüşü ön plandadır. Bazı vaka serilerinde, PL ile CCEG arasında %75 oranında bir ilişki gösterilmiştir (15). Ancak Smith ve ark.'nın çalışmasında, bu ilişki ortaya konulamamıştır. İntravenöz pyelografi (IVP), BT, magnetik rezonans (MR) gibi abdominal görüntülemelerde mesane şekil anomalileri, aşırı pelvik yağ depozisyonu bulguları saptanamamıştır (5).

Smith ve ark. sadece 23 hastada (%33) uzun dönem sistoskopik değerlendirme ve sitoloji çalışıldığı, bunların ise hiçbirinde yeni bir mesane karsinomu saptanmadığını

belirtmekle beraber çalışmalarının retrospektif oluşu, az sayıda hasta grubunda yapılmış olması ve nispeten kısa takip süreleri nedeniyle konu üzerinde daha fazla sayıda ve prospektif çalışmalar yapılması gerektiği inancındadırlar (5).

Sonuç

CCEG ve IM olguları, sıklıkla mesane karsinomu ile eş zamanlı tesadüfi olarak saptanabilmektedir. Her ne kadar bugüne kadar yapılan uzun dönem takiplerde bu lezyonlar preneoplastik olarak desteklenemese de daha uzun takip süreli, daha geniş hasta gruplarında, prospektif olarak çalışılmaya büyük ihtiyaç vardır. Aralarında mesane karsinomuna gidişi ciddi oranda etkileyen bir ilişki saptanması halinde, bu durum CCEG veya intestinal tip CG tanısı alan hastalarda ilk andan itibaren daha yakın sistoskopik gözlemler ve sitolojik incelemelerle mesane karsinomuna gidişi kontrol altına alabilecek ve hastanın genel sağ kalımına ve hastalıksız sağ kalımına dramatik düzeyde katkı sağlayabilecektir.

Çıkar Çatışması: Yok

Conflict of interest: None

Referanslar

1. Wiener DP, Koss LG, Sablay B, Freed SZ. The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J Urol*. 1979;122(3):317-21.
2. Morgagni G and Alexander B. The Seats and Causes of Diseases Investigated by Anatomy. Vol 3. 2nd edition. London, A. Millar; and T. Cadell, his successor and Johnson and Payne, London, pp 835, 1769.
3. Immergut S, Cottler ZR. Mucin producing adenocarcinoma of the bladder associated with cystitis follicularis and glandularis. *Urol Cutaneous* 1950;54:531-34
4. Nesbit RM: Is cystitis cystica an innocent or a malefic lesion? *J Urol* 1956;75:443-47
5. Smith AK, Hansel DE and Jones JS: Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology* 2008;71:915-18
6. Capozza N, Collura G, Nappo S, et al. Cystitis glandularis in children. *BJU Int* 2005;95:411-3.
7. Yuksel OH, Urkmez A, Erdogru T, et al. The role of steroid treatment in intractable cystitis glandularis: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J* 2015;9:5-6
8. Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1462-68
9. Shaw JL, Gislason GJ, Imbriglia JE Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1958;79:815-22
10. Susmano D, Rubenstein AB, Dakin AR, Lloyd FA. Cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder. *Urology* 1971;105:671-74
11. O'Brien AM, Urbanski SJ. Papillary adenocarcinoma in situ of bladder. *J Urol* 1985;134:544-46
12. Gordon NS, Sinclair RA, Snow RM. Pelvic lipomatosis with cystitis cystica, cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder: first reported case. *Aust NZ J Surg* 1990;60:229-32
13. Ito N, Hirose M, Shirai T, Tsuda H, Nakanishi K, Fukushima S. Lesions of the urinary bladder



- epithelium in 125 autopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 1981;31:545-57
14. Yı X, Lu H, Wu Y et al. Cystitis glandularis: A controversial premalignant lesion. *Oncology Letters* 2014;8:1662-64
15. Klein FA, Smith MJ, Kasenetz I. Pelvic lipomatosis: 35-year experience. *J Urol* 1988;139:998-1001

Hemoptysis as a presentational finding of intrathoracic paravertebral mass of extramedullary erythropoiesis in a patient with β -thalassemia intermedia

Beta talasemi intermedia tanılı bir hastada ekstramedüller eritropoeze ikincil intratorasik paravertabral kitlelerin başvuru bulgusu olarak hemoptizi

Turan Bayhan¹, Şule Ünal¹, Tuncay Hazirolan², Fatma Gümrük¹

¹Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Bölümü

²Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.09.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 15.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.88597

ÖZET

İntratorasik ekstramedüller eritropoez beta talasemi intermedianın nadir ama iyi bilinen bir komplikasyondur. İntratorasik ekstramedüller eritropoezi olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Burada beta talasemi intermedia tanısıyla izlenirken hemoptizi ile başvuran ve sonrasında intratorasik ekstramedüller eritropoez kitleleri tespit edilen bir erişkin vaka sunulmaktadır. Torakal ekstramedüller eritropoez kitleleri olan beta talasemi hastalarında hemoptizi ile başvuru daha öncesinde bildirilmemiştir. Hastanın eritrosit transfüzyon programına alınması ve hidroksiüre tedavisinin başlanması ile hem hemoptizi şikâyeti kaybolmuş hem de kitleleri küçülmüştür. Beta talasemi intermedia tanılı hastalarda hemoptizi intratorasik ekstramedüller eritropoezin bir bulgusu olarak akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Beta talasemi intermedia, ekstramedüller eritropoez, hemoptizi

ABSTRACT

Intrathoracic extramedullary erythropoiesis (EME) is a rare but well-known complication of β -thalassemia intermedia. Patients with intrathoracic EME are generally asymptomatic. Herein, we report an adult patient with β -thalassemia intermedia who was diagnosed to have intrathoracic EME masses and presented with hemoptysis. Upto our knowledge, hemoptysis has not been reported previously as a presentational complaint among patients with β -thalassemia who have thoracic EME masses. Initiation of chronic transfusion programme and hydroxurea treatment caused regression in the masses, in addition to disappearance of the complaint of hemoptysis. Hemoptysis should be kept in mind as a rare finding of EME in β -thalassemia intermedia.

Keywords: Beta thalassemia intermedia, extramedullary erythropoiesis, hemoptysis

Introduction

Extramedullary erythropoiesis (EME) generally occurs secondary to conditions with high turn-over in bone marrow like chronic hemolysis and ineffective erythropoiesis. Extramedullary erythropoiesis develops as a compensatory mechanism to supply the increased demand for erythrocyte production. Patients with β -thalassemia major are treated with regular erythrocyte transfusions due to low levels of hemoglobin and their erythropoiesis is suppressed. However, patients with β -thalassemia intermedia are morerisky to develop EME because of their lower needs for transfusions and unsuppressed erythropoietic activity (1). The masses of EME are usually

asymptomatic (2). Herein, we report an adult patient with β -thalassemia intermedia and intrathoracic paravertebral masses who presented to our outpatient clinic with mild to moderate hemoptysis as the sole complaint.

Case

A 36-year-old man with β -thalassemia intermedia presented with hemoptysis. He was diagnosed to have β -thalassemia intermedia at four years of age and underwent splenectomy at five years of age. Anti-arrhythmic treatment was initiated because of atrioventricular dissociation at 17 years of age. He didn't require any transfusion after splenectomy. The course was uncomplicated until the admission

with mild to moderate hemoptysis of approximately 100 ml of hemoptysis. Hemoptysis occurred spontaneously without dyspnea or chest pain. On physical examination he had no dyspnea, chest sounds were normal and no rales were heard at auscultation. Thoracic magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple paravertebral masses like with the greatest diameter of 11.4 cm (Figure 1A). Echocardiography revealed no pulmonary hypertension that could explain the hemoptysis. He was put on regular erythrocyte transfusion programme and additionally hydroxyurea was initiated in order to cause regression in the paravertebral mass of EME. Hemoptysis did

not recur during the follow-up of seven months and the control MRI revealed decrease in dimensions of EME masses to 7x7.5 cm (Figure 1B).

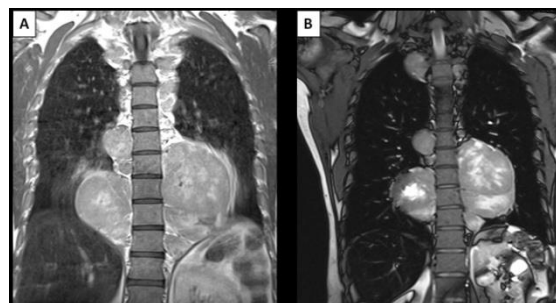


Figure 1A-B

Discussion

Extramedullary erythropoiesis leads to development of erythropoietic masses commonly in liver, spleen and lymph nodes (3). These masses can be detected in thorax rarely. Intrathoracic EME masses usually present in the lower paravertebral area with multiple and bilateral distribution. They have distinctive radiologic appearance and characteristic topography that make differential diagnosis easy (4). Besides, high vascularity of EME masses may end-up with hemorrhage subsequent to biopsy which encourages noninvasive diagnostic procedures, instead of interventional diagnostic procedures (2).

Patients with intrathoracic EME masses are usually asymptomatic. In some patients these masses can be detected incidentally (2, 5). However, pleural effusions, hemothorax, and neurologic deficiencies secondary to spinal cord compression have been reported (2, 3). In the review of the English literature, we found nine reports of intrathoracic EME masses presented with hemothorax development and of these reports six of the patients had thalassemia as the underlying cause of EME (6, 7). However, upto our knowledge, hemoptysis has not been reported as a presentational finding of thoracic EME mass.

In our patient the intrathoracic masses had no anatomical relationship with the pulmonary vasculature. EME develops from stem cells that extruded through the thin cortex of vertebral bodies and ribs (6), thus EME

occurs out of lung parenchyma and vasculature. Due to high vascularity of EME masses they might cause hemothorax outside the lung parenchyma (6, 7). Interestingly, our patient presented with hemoptysis without hemothorax. We can explain pathophysiology of hemoptysis with compression of paranchymal small vessels by EME masses. Mild clinical presentation of hemoptysis also may be secondary to damage of paranchymal small vessels because directly hemorrhage from EME masses might have provoked more severe hemoptysis.

Treatment modalities for EME are surgery, regular transfusions, hydroxyurea, radiotherapy, or combination of them. Regular erythrocyte transfusion programme is the first line treatment of EME (5). Radiotherapy can be chosen in conditions when rapid response is needed like spinal cord compressions with considering its toxic effects. Surgical removal of masses also should be reserved for acute and progressive situations because of risk for hemorrhage (6). Hydroxyurea is a well-known myelosuppressive agent that has been used in patients with sickle cell anemia and β -thalassemia intermedia/major. Effectiveness of hydroxyurea has been shown in regression of masses of EME in β -thalassemia intermedia (5).

In our patient there was an uncomplicated course and regression of the masses was achieved with the introduction of the combined use of regular transfusions and hydroxyurea.

Conclusion

Hemoptysis may be a rare presentational finding of thoracic EME masses in patients with β -thalassemia intermedia and hydroxyurea plus

regular transfusions may be used successfully in order to regress the masses.

Disclosure

There is no any interest to disclose.

References

1. Smith PR, Manjoney DL, Teitcher JB, Choi KN, Braverman AS. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with thalassemia intermedia. *Chest* 1988; 94: 658-660.
2. Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci* 2004; 328: 299-303.
3. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Insight onto the pathophysiology and clinical complications of thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2009; 33 Suppl 1: S145-159.
4. Tsitouridis J, Stamos S, Hassapopoulou E, Tsitouridis K, Nikolopoulos P. Extramedullary paraspinal hematopoiesis in thalassemia: CT and MRI evaluation. *Eur J Radiol* 1999; 30: 33-38.
5. Meo A, Cassinerio E, Castelli R, Bignamini D, Perego L, Cappellini MD. Effect of hydroxyurea on extramedullary haematopoiesis in thalassaemia intermedia: case reports and literature review. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 425-431.
6. Pornsuriyasak P, Suwatanapongched T, Wangsuppasawad N, Ngodngamthaweesuk M, Angchaisuksiri P. Massive hemothorax in a beta-thalassemic patient due to spontaneous rupture of extramedullary hematopoietic masses: diagnosis and successful treatment. *Respir Care* 2006; 51: 272-276.
7. Tantraworasin A, Saeteng S. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with beta thalassemia hemoglobin E disease. *J Med Assoc Thai* 2013; 96: 866-869.

Cholangiocarcinoma: Presentation with Parotideal Metastasis and Later Hepatocolonic Fistulization

Kolanjiyokarsinom: Parotis Metastazıyla Prezantasyon ve Sonrasında Hepatokolonik Fistülizasyon Gelişim

**Mutlu Doğan¹, Gökmen Umut Erdem¹, Öznur Bal¹, Devrim Tuğba Ünal², Murat Vural³,
Efnan Alın¹, Nurullah Zengin¹**

¹Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology

²Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Pathology

³Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Radiology

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13.01.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 24.01.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.87587

ÖZET

Parotis metastazı gastrointestinal kanserlerde, özellikle pankreatikobiliyer malignitelerde nadirdir. Parotis metastazı ile ilişkili semptomlar atipik prezantasyona neden olabilir. Hepatokolonik fistülizasyon da kolanjiyo karsinomda nadirdir. 62 yaşında parotis metastazı ile atipik prezantasyonla başvuran ve daha sonra hepatokolonic fistülizasyon gelişen hasta literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: kolanjiyo karsinom, parotis metastazı, hepatokolonic fistülizasyon

ABSTRACT

Parotideal metastasis in gastrointestinal cancers, especially in pancreaticobiliary malignancies is rare. The symptoms related with parotideal metastasis might lead to atypical presentation. Hepatocolonic fistulization is also not common in cholangio carcinoma. A 62-year old cholangio carcinoma with atypical presentation with parotideal metastasis and later hepatocolonic fistulization is reported with review of the literature.

Keywords: cholangiocarcinoma, parotideal metastasis, hepatocolonic fistulization

Introduction

Parotideal metastasis is rare in pancreaticobiliary cancer. The patients with parotideal metastasis may present with the symptoms related to the parotideal metastasis. Hepatocolonic fistulization is also rare in cholangiocarcinoma. In here, we report a 62-year old cholangiocarcinoma patient with parotideal metastasis.

Case

A 62-year old male admitted to the hospital with a right parotideal mass. His pathology revealed adenocarcinoma metastasis. The parotideal histopathology had large tumor cells with vesicular nucleus and eosinophilic cytoplasm formed gland like structure in a desmoplastic

stroma (fig 1a). These tumor cells were negative for actin, CEA, GCDFP and CK5/6. He had a hepatic mass (8.5x8cm) on segments 2 & 3 extending to segments 5 & 6 on computerized tomography (CT) which gave rise to thought of cholangiocarcinoma radiologically. He had also intrahepatic biliary dilatation with multiple paraaortic and paracaval lymphadenopathies (LAPs) on CT and bilaterally cervical LAPs. The parotideal and jugular LAP (SUVmax: 10,4), hepatic (SUVmax: 16) and intraabdominal LAPs (SUVmax: 6,4-12,6) had high 18FDG uptake on 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET-CT). The tru-cut biopsy of the hepatic lesion revealed intrahepatic cholangiocarcinoma (CC) (fig 1b, 1c). There were atypical larger pleomorphic tumor cells with large eosinophilic cytoplasm, vesicular nuclei and prominent

nucleoli among dysplastic hepatocytes in the liver biopsy (fig 1b). The tumor cells were negative for TTF-1 and Heppar whereas they were positive for CK7, CK8, CK18, CK19 and polyclonal CEA (fig 1c). The parotideal and liver biopsies were reevaluated together concluding similar morphology (fig 1a, 1c). He was given gemcitabine and cisplatin for metastatic disease. The necrotic component of the primary lesion increased with colonic fistulization besides no other changes after 3 cycles of chemotherapy (fig 2a, 2b). Then, he was followed-up with best supportive care because of clinical progression and poor performance status.

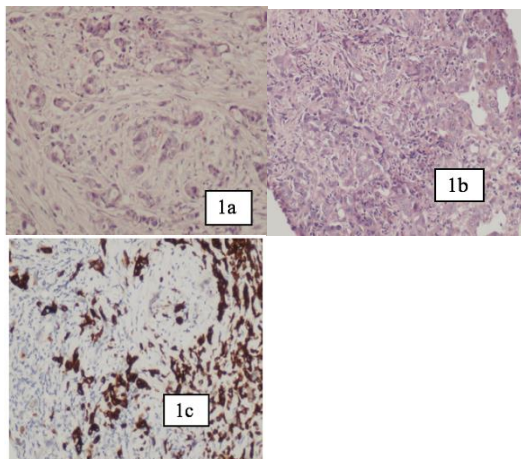


Figure 1: a) paratideal pathology b) liver pathology c) TTF1 negative, CK7, CK8, CK18, CK19 and polyclonal CEA positive biopsy

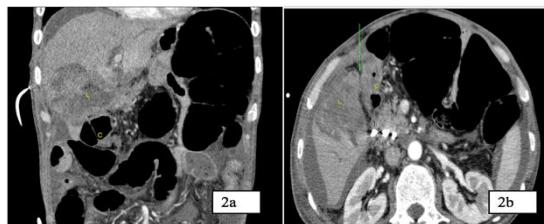


Figure 2: The necrotic component of the primary lesion

Discussion

Parotideal metastasis in solid tumors is not common. The patients with parotideal metastasis may present with a parotideal mass or trismus (1). Parotideal metastasis should be kept in mind while evaluating the patients with parotideal mass although most of them have primary parotideal carcinoma. Cholangiocarcinoma is a rare malignant epithelial tumor of the biliary tract (2). Liver is the most common site for metastasis, however,

unexpected sites like parotid were also reported rarely in the literature (1). Most of CC is well-to-moderately differentiated adenocarcinoma with desmoplastic reaction (1). In our patient, the parotideal pathology revealed large tumor cells with vesicular nucleus and eosinophilic cytoplasm formed gland like structure in a desmoplastic stroma (fig 1a). These tumor cells were negative for actin, CEA, GCDFP and CK5/6. There were atypical larger pleomorphic tumor cells with large eosinophilic cytoplasm, vesicular nuclei and prominent nucleoli among dysplastic hepatocytes in the liver biopsy (fig 2a, 2b). The parotideal and liver biopsies were reevaluated together concluding that these had similar morphology. So, the patient was treated as metastatic cholangiocarcinoma. The necrotic component of the hepatic lesion increased giving rise to the thought of benefit from chemotherapy, however this led to a hepatocolonic fistulization which was shown radiologically on CT (fig 2). It was interesting that he had neither cholangitis nor other complications despite hepatocolonic fistulization. Unfortunately, he had clinical worsening in the following weeks and followed up with best supportive care.

Hepatocolonic fistulization is a serious complication of the intrahepatic tumors, especially in those with necrotic component and localized very closer to the colon. Hepatoduodenal fistulization in hepatic hydatid cyst was even reported as an uncommon complication in the literature and hepatoduodenal fistulization in cholangiocarcinoma without septic complication sounds to be more rare (3,4).

In conclusion, atypical metastatic pattern like parotideal metastasis and rare complications like hepatocolonic fistulization might be seen in cholangiocarcinoma.

References

1. Patrocinio LG, Patrocinio TG, Pacheco LF, et al: Trismus as the first manifestation of cholangio carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E573-5.
2. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M: Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4240-62.
3. Daldoul S, Moussi A, Zaouche A: Spontaneous fistulization of hepatic hydatid cyst into the duodenum: an exceptional complication. *J Coll*



Physicians Surg Pak 2013; 23: 424-6.
doi:06.2013/JCPSP.424426.

4. DiezValladares L, Sanchez-Pernaute A, Gonzalez O, et al: Hydatid liver cyst perforation into the digestive tract. Hepatogastroenterology 1998; 45:2110-4.

A Case of Breast Cancer Who Diagnosed Erythema Nodosum Due to the Chemotherapy Treatment

Kemoterapi Tedavisi Sonucu Eritema Nodozum Gelişen Meme Kanseri Tanılı Bir Olgu

Erdem Şen¹, Fatih İnci¹, Burcu Keleş², Ceyhan Uğurluoğlu², Gonca Kara Gedik³, Özlem Ata¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı; Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı; Konya

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı; Konya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.01.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 17.04.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.30085

ÖZET

Eritema nodozum (EN) en sık görülen septal pannikülit tipidir. Genellikle 15-40 yaş arası bayanlarda görülmektedir. Etiyolojik faktörler arasında ilaçlar, enfeksiyonlar, tümörler ve inflamatuvar hastalıklar bulunur. Bununla beraber genellikle nedeni bilinmemektedir. EN patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Lezyonlar en sık bacaklarda yerleşim gösterir. Bunun dışında uyluk ve ön kolda sıklıkla tutulur. Gövde, boyun ve yüz tutulumu nadirdir. Akut ataklarda ateş, yorgunluk, eklem ağrısı, baş ağrısı, öksürük, karın ağrısı, bulantı veya ishal görülebilir. Enfeksiyonların, bağ doku hastalıklarının veya inflamatuvar hastalıkların erken bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Biz meme kanseri tanılı, adjuvan tedavisi için siklofosfamid- doksorubisin- fluorourasil (CAF) kemoterapi tedavisi uygulanan hastada tedaviye bağlı gelişen eritema nodozumun takip ve tedavi sürecini sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Eritema Nodozum; Meme neoplazmı; Kemoterapi

ABSTRACT

Erythema nodosum (EN) is the most common type of septal panniculitis. It is usually seen in 15-40 years old females. Etiologic factors include medications, infections, tumors and inflammatory diseases. However, EN generally seen idiopathic. The pathogenesis is poorly understood. Lesions are most often located in the leg. Other than that commonly maintained in the thigh and forearm. Body, neck and facial involvement is rare. Fever, fatigue, arthralgia, headache, cough, abdominal pain, nausea or diarrhea may be occur in the acute attack. EN can appear as early signs of Infections, inflammatory or connective tissue diseases. We wanted to provide the growing EN due to chemotherapy treatment who diagnosed breast cancer and received adjuvant cyclophosphamide-doxorubicin-fluorouracil (CAF) chemotherapy treatment.

Key Words: Erythema Nodosum; breast cancer; chemotherapy

Giriş

Eritema nodozum (EN) septal pannikülitlerin prototipidir. Genellikle pretibial bölgede lokalize olan, kırmızı veya mor ciltaltı nodüller şeklinde karşımıza çıkan inflamatuvar nodüllerdir. Değişik antijenik uyaranlara (enfeksiyöz ajanlar, ilaçlar ve diğer hastalıklar) karşı gecikmiş hipersensitivite cevabı olduğu kabul edilmektedir. İnsidansı 1-5/100.000'dir. Genellikle 15-40 yaş arası bayanlarda görülmektedir (1). Klinik olarak pretibial alanlarda yerleşen kırmızı ve sıcak, basmakla ağrılı, bilateral hassas nodüllerle karakterizedir. 3-6 hafta sonunda ülserleşme

olmadan, skar bırakmadan kendiliğinden iyileşirler. Etiyolojide enfeksiyonlar, ilaçlar, maligniteler, sistemik inflamatuvar hastalıklar ve gebeliğin olduğu oldukça geniş bir spektrum vardır. Bununla beraber genellikle idiyopatik görülmektedir. Enfeksiyonların, bağ doku hastalıklarının veya inflamatuvar hastalıkların erken bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (2).

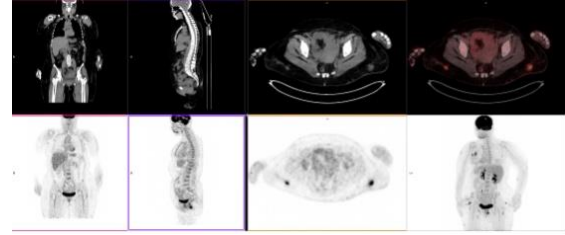
Biz bu çalışmamızda meme kanseri tanısı almış, opere olmuş, uzak organ metastazı bulunmayan, adjuvan kemoterapi tedavisi devam ederken ilaca bağlı EN gelişen bir olgumuzu sunmaya çalıştık.

Olgu

Kırk iki yaşında bayan hasta yaklaşık olarak 1 aydır sol memede kitle nedeni ile genel cerrahi bölümüne başvurdu. Sol memedeki kitleden yapılan biyopsi sonucunun patolojik incelemesinde invaziv duktal karsinom (Grade 3, cerb b2 (+++), ER (+), PR (-)) tanısı konuldu. Daha sonrasında hastaya sol modifiye radikal mastektomi operasyonu yapıldı. Bölümümüze post operatif dönemde başvuran hastanın evreleme amaçlı çekilen pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) tetkikinde sol infraklaviküler bölgede 8 mm lenfadenopati (LAP) (SUVmax:6.7) saptandı. Hasta evre III C meme malign neoplazmı olarak kabul edildi. Hastaya adjuvan tedavi amacı ile ilk aşamada CAF kemoterapisi tedavisi verilmesi planlandı ve başlandı. İlk 2 kür kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında herhangi bir yakınması olmayan hastada 3. kür verildikten yaklaşık 1 hafta sonra kaşıntı, kalçalarda, uylukta, sol meme insizyon yerinde cilt altında ele gelen, üzeri basmakla hassas, sıcaklık artışının eşlik ettiği nodüler lezyonlar saptandı. Hastanın kontrol amaçlı çekilen PET-BT tetkikinde sol meme cilt altında en büyüğü 2,5 cm boyutunda (SUV max:9.11), sağ ve sol gluteal bölgede cilt altında en büyüğü 2,5 cm çaplı (SUV max:9.58) nodüler lezyonlar saptandı (Figür 1).

Lokal ve sistemik nüks açısından şüphelenilen hastanın PET-BT' deki saptanan sol meme ve gluteal bölgedeki lezyonlarından biyopsiler alındı. Lezyonların patolojik incelemesi sonucu maligniteye ait bulgu saptanmadı. Lezyonlar eritema nodozum ile uyumlu olarak raporlandı (Figür 2,3). Kemoterapi tedavisine bağlı EN olarak düşünülen hastanın biyopsi işlemleri ve sonucunun elde edilmesine yönelik süreçte kemoterapi tedavisi kesildi, sonrasında hastanın lezyonları skar bırakmadan tamamen geriledi. Yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirilmesinde altta yatan sistemik bağ doku hastalığını, granülomatöz bir hastalığı, enfeksiyöz bir süreci düşündürecek bir patoloji saptanmadı (Romatoid faktör, hepatit belirteçleri, anti nükleer antikor negatif, C-reactive protein ve eritrosit sedimentasyon hızı normal saptandı). İlaç kullanım öyküsünde yeni bir ilaç kullanımı olmadığı öğrenildi. Hastaya daha sonrasında adjuvan haftalık paklitaksel

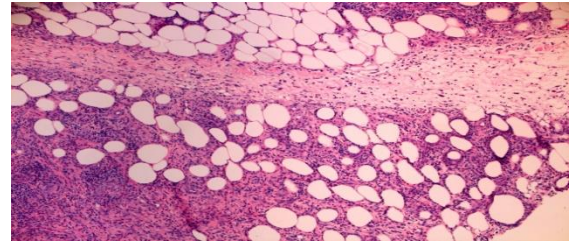
kemoterapi tedavisi ve trastuzumab tedavileri verildi. Adjuvan trastuzumab tedavisi bir yıla tamamlandı. Kontrollerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Hasta halen adjuvan hormonal tedavisini alıyor. Hastada yeniden ortaya çıkan, aynı karakterde bir cilt lezyonu görülmedi. Takipleri halen sorunsuz olarak devam etmektedir.



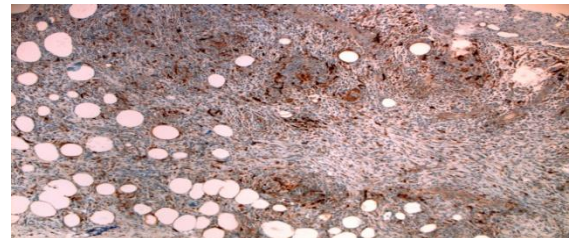
Figür 1: PET-CT (3. kür CAF kemoterapi tedavisi sonrası)

Sağ ve sol gluteal bölgede cilt altında en büyüğü 2,5 cm çapa ulaşan ve artmış FDG tutulumu gösteren multipl nodüler lezyonlar (SUVmax: 9,58). Sağ ve sol ekstremitenin kesit alanına giren bölgelerinde ciltte nodüler kalınlaşmalar ve artmış FDG tutulumu gösteren multipl odaklar

Sol meme cilt altında en büyüğü 2,5 cm çapında olmak üzere artmış FDG tutulumu gösteren birkaç adet yumuşak doku lezyonu (SUVmax: 9,11).



Figür 2: Hematoksilen Eosin X10 : Subkutan dokuda eozinofilleri ve histiositleri de içeren iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize septal pannikülit



Figür 3: İmmünohistokimyasal S100 X10: Pannikülit alanında histiositler

Tartışma

Eritema nodozum (EN) çeşitli uyarıların tetiklediği reaktif bir süreç olup klinik olarak en sık görülen septal pannikülitir. Vakaların %55'i idiyopatik olup en sık nedenler enfeksiyonlar (streptokok, tüberküloz, yersiniyozis, üst solunum yolu enfeksiyonları), ilaçlar (oral kontraseptifler, penisilin, sülfonamidler), sarkoidoz, İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından (İBH), gebelik ve Hodgkin lenfoma gibi malignitelerdir (3). EN patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak subkutan yağ dokusu septumlarının venüllerinde immün komplekslerin birikimi sonucu olduğu düşünülmektedir (4). Hastalığın etyopatogenezinde antijene yanıt olarak gelişen immün aracılı mekanizmalar özellikle de gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları suçlanmaktadır (5). EN' da klasik histopatolojik bulgu vaskülitiz akut septal pannikülitidir. Septumda erken bulgu nötrofilik infiltrasyon, geç bulgusu ise lenfositik hücrelerin baskın olduğu ve histiositik dev hücreleri içeren Miescher' in mikrogranülomatöz odağıdır (6).

Ani başlayan, simetrik, hassas, eritemli, sıcak nodül ve plaklar karakteristiktir. Lezyonlar en sık bacaklarda yerleşim gösterir. Bunun dışında uyluk ve önkollarda sıklıkla tutulur. Gövde, boyun ve yüz tutulumu nadirdir. Diğer pannikülitlerden farklı olarak ülserasyon görülmez. Akut ataklarda ateş, yorgunluk, atralji, baş ağrısı, öksürük, karın ağrısı, bulantı veya diyare görülebilir. Episkleral lezyonlar ve konjonktivit eşlik edebilir (7).

EN ve malignite birlikteliği incelendiğinde sıklıkla lenfomalarla olan ilişki öne çıkmaktadır. Bununla birlikte hepatosellüler karsinom, akciğer kanseri, paratiroid karsinomu, pankreas kanseri, karsinoid tümör, meme kanseri gibi malignitelerde tanı sırasında EN geliştiği rapor edilmiştir (8-11).

Literatür incelendiğinde CAF kombinasyon kemoterapi rejimi ile tedavi sırasında veya sonrasında kaşıntı, ürtiker, döküntü, fotosensitivite, pigmentasyonda artış, el ayak deri sendromu, dermatit, cilt kuruluğu, erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis gibi cilt toksisiteleri görülebildiği bildirilmiştir. CAF kombinasyon kemoterapi rejimine bağlı cilt toksisiteleri araştırıldığında veya içerisindeki kemoterapotik ajanlara bağlı cilt toksisiteleri tek tek incelendiğinde Eritema nodozuma yol açabildikleri gösterilememiştir.

Adjuvan kemoterapi tedavisi kesilip izleme alınan olgumuzdaki lezyonların kendiliğinden kaybolması, tekrarlanan tedavi rejiminin son küründe böyle bir durumun ortaya çıkması, hastada tümör varlığına yönelik kanıt bulunmaması, Eritema nodosuma yol açabilecek başka bir hastalık bulgusu

saptanmaması nedenleri ile hastada gelişen Eritema nodozumun CAF kemoterapi tedavisine bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Bu durum kemoterapi rejiminde bulunan herhangi bir ilaca bağlı gelişmiş olabileceği gibi ilaçların kombinasyonu ile etkileşim sonucunda da gelişmiş olabilir. Kombinasyon rejiminde bulunan ilaçların hangisinin EN gelişimi açısından yüksek riskli olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda alerjik reaksiyonlar olmaması amacı ile tedavi öncesi antihistaminik, steroid, H₂ reseptör blokörü gibi ilaçlar verilmektedir. Bu ilaçlar her kemoterapi rejiminden önce uygulanmaktadır. Olgumuzda EN gelişiminden bu premedikasyondaki ajanlar sorumlu olsaydı, her premedikasyon uygulaması ile sonradan da EN gelişmesi beklenebilirdi.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. González-Gay MA, García-Porrúa C, Pujol RM, Salvarani C. Erythema nodosum: a clinical approach. Clin Exp Rheumatol 2001;19(4):365-8
2. Mana J, Marcoval J. Erythema nodosum. Clin Dermatol 2007;25(3):288-94
3. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum -a review of an uncommon panniculitis. Dermatol Online J 2014;16;20(4) :22376
4. Hannuksela M. Erythema nodosum. Clin Dermatol 1986;4(4):88-95
5. Schwartz RA, Nervi SJ: Erythema nodosum: a sign of systemic disease. Am Fam Physician 2007;75(5):695-700
6. Soderstrom RM, Krull EA. Erythema nodosum. A review. Cutis 1978;21(6) :806-10
7. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001;45(2):163-183;quiz 184-6
8. Glinkov S, Krasnaliev I, Atanassova M, Arnaudov P, Kirov K, Glinkova V. Hepatocellular carcinoma associated with paraneoplastic erythema nodosum and polyarthrit. J Hepatol 2003;39(4):656—7
9. Durden FM, Variyam E, Chren MM. Fat necrosis with features of erythema nodosum in a patient with metastatic pancreatic carcinoma. Int J Dermatol 1996;35(1):39-41
10. Bonci A, Di Lernia V, Merli F, Lo Sococco G. Erythema nodosum and Hodgkin's disease. Clin Exp Dermatol 2001;26(5):408-11
11. Lin JT, Chen PM, Huang DF, Kwang WK, Lo K, Wang WS. Erythema nodosum associated with carcinoid tumor. Clin Exp Dermatol 2004;29(4):426-7

Oxaliplatin-induced Autoimmune Hemolytic Anemia

Oksaliplatine Bağlı Otoimmün Hemolitik Anemi

Hatime Arzu Yaşar¹, Uğur Şahin², Kübra Sağlam³, Ali Alkan¹, Güngör Utkan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:30.03.2016 Dergiye Kabul Tarihi:02.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.07269

ÖZET

Oksaliplatin, onkoloji pratiğinde sık kullanılan üçüncü kuşak bir platin analogudur. En sık görülen yan etkileri arasında bulantı, kusma, diyare, nöropati ve kemik iliği baskılanması yer almaktadır. İmmüntrombositopeni ve immün hemolitik anemi seyrek olarak bildirilmektedir. Bu yazıda, oksaliplatin ilişkili otoimmün hemolitik anemi (OIHA) gelişen bir olgu ve tedavi yaklaşımı tartışılmaktadır. Metastatik kolon kanseri tanısı ile izlenen hasta, oksaliplatin içeren bir kemoterapi protokolünü takiben başlayan kırmızı renkli idrar yapma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Hastanın başvurusunda derin anemisi ve retikülositozunun olduğu ve serum biyokimyasının hemoliz ile uyumlu olduğu görüldü. Direkt ve indirek Coombs testleri de pozitif olarak bulunan hastaya OIHA tanısı kondu. Oksaliplatinin kesilmesi ve kortikosteroid ve plazmaferez tedavisini takiben hemolizde düzelme izlendi. Oksaliplatin göreceli olarak iyi bir yan etki profiline sahip olmakla birlikte, daha seyrek görülen, ancak şiddetli seyredebilecek immün ilişkili yan etkileri gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: otoimmün hemolitik anemi, oksaliplatin, kolorektal kanser

ABSTRACT

Oxaliplatin is a third-generation platinum derivative, commonly used in the practice of oncology. The usual side effects include nausea, vomiting, diarrhea, neuropathy and myelosuppression. Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia and immune hemolytic anemia have rarely been reported. Herein, a case of oxaliplatin-induced autoimmune hemolytic anemia(AIHA) and its management have been discussed. The patient with metastatic colorectal carcinoma was admitted to the emergency room with the symptom of reddish coloration of her urine after receiving an oxaliplatin-based regimen. On her admission she had profound anemia with reticulocytosis and a serum biochemistry concordant with hemolysis. The positivity of direct and indirect Coombs tests pointed to the diagnosis of AIHA. Hemolysis improved after discontinuation of oxaliplatin and treatment with corticosteroids and plasmapheresis. Although oxaliplatin has a relatively favorable side effect profile, the possibility of less frequent, but potentially serious immune-related side effects should never be overlooked.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, oxaliplatin, colorectal cancer

Giriş

Oksaliplatin kolorektal kanser (KRK) tedavisinde kullanılan üçüncü kuşak bir platin analogudur. Kapesitabin (XELOX) ya da folinik asit ve fluorourasil (FOLFOX) ile birlikte kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare, nöropati ve kemik iliği baskılanmasıdır. Daha seyrek olarak uzun süreli kullanımında immüntrombositopeni, hemolitik anemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma bildirilmiştir (1-3). İlaça bağlı otoimmün hemolitik anemi (OIHA) nadir görülen, fakat ciddi bir yan etkidir. Oksaliplatin ilişkili OIHA intravasküler hemoliz bulgularıyla seyreden akut bir tabloya sebep olmaktadır (4). Yüksek ve tekrarlanan oksaliplatin dozlarında hemolitik

olayların görülme sıklığı artmaktadır (5). Bu yazıda, metastatik KRK tanısı ile izlenen ve oksaliplatin içeren bir kemoterapi protokolünü takiben OIHA gelişen bir olgu tartışılacaktır.

Olgu

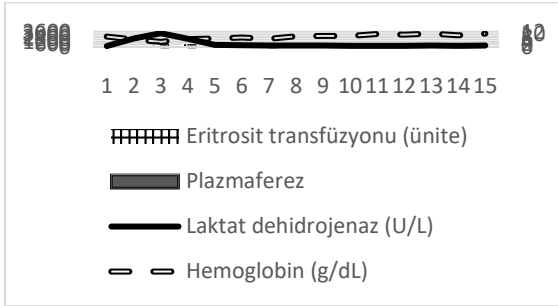
Diyabetes mellitus dışında bilinen kronik hastalığı olmayan 53 yaşında kadın hasta KRK tanısı ile opere edildikten sonra adjuvan tedavi olarak 6 kür FOLFOX-6 (folinik asit – 5-fluorourasil – oksaliplatin) kemoterapi protokolü verildi. İki yıl süreyle tam remisyonda izlenen hastada karaciğer ve her iki overde metastaz saptanması üzerine total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomiye takiben FOLFİRİ (folinik asit – 5-fluorourasil –

irinotekan) protokolü başlandı. Bu tedavi altında hastalık progresyonu gelişmesi nedeniyle XELOX (kapesitabin –oksaliptatin) protokolüne geçildi. XELOX ile de hastalık kontrolü sağlanamaması üzerine hastaya aşağı anterior rezeksiyon, ileostomi ve intraoperatif hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması yapıldı. Ameliyatı takiben FOLFOX-6+bevasizumab tedavisi başlandı. Bu tedavinin dördüncü küründe oksaliptatin infüzyonu sırasında hastada hipotansiyon, taşikardi, dispne ve kendiliğinden gerileyen maküler cilt döküntüleri ile seyreden hafif-orta şiddetli bir alerjik reaksiyon izlendi. Beşinci kür tedavisi verildikten bir gün sonra hasta acil servise kırmızı renkli idrar yapma ve bel ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Başvurusundaki fizik muayenesinde sarılık dışında herhangi bir pozitif bulgusu, karaciğer ve dalak büyümesi bulunmamaktaydı. Laboratuvar testlerinde hemoglobin: 5,9 g/dL, lökosit: 30,5 x 10⁹/L, trombosit: 379 x 10⁹/L, MCV:86,8fL, retikülosit: 107 x 10⁹/L (%4,32), BUN: 24mg/dL, kreatinin: 1,21 mg/dL, K⁺: 5,6mEq/L, total bilirubin:10,1 mg/dL, indirektilirubin: 8,7 mg/dL, aspartat amino transferaz(AST): 178U/L, alanin amino transferaz (ALT): 24 U/L, laktat dehidrojenaz (LDH): 2022 U/L, haptoglobulin 1,35 g/L (0,36 - 1,95),aPTT: 36,4 san (25,1-36,5), PT: 17,9 san (9,4-12,5), d-dimer: 990 ng/mL (0-243), fibrinojen: 2,86 g/L (2-3,93) bulundu. Otomatik idrar analizinde idrarda hemoglobin pozitif bulundu. Ancak idrar mikroskopisinde eritrosit saptanmadı. Hastanın çevre kanı yaymasında sferositler ve makrositler görüldü. Şistosit izlenmedi (Şekil-1). Serolojik testlerde EBV, HSV, CMV'ye ilişkin akut enfeksiyon; HBV ve HCV'ye ilişkin kronik enfeksiyon bulgusu saptanmadı. En düşük hemoglobin değeri kemoterapinin üçüncü gününde 4,9 g/dL olarak ölçüldü (Şekil-2). Hastanın izleminde total bilirubin 18,1mg/dL, indirektilirubin12,6 mg/dL'ye kadar yükseldi. Direkt Coombs testinde hasta eritrositlerinin anti-IgG için 3+ ve anti-C3d için 4+ tepkime verdiği izlendi. Soğuk aglütinin testi negatif bulundu. İndirek Coombs testinde 1., 2. ve 3. test hücrelerinin sırasıyla 1+, 2+ ve 2+; otokontrolün 3+ tepkime verdiği görüldü. Bu sonuç hastanın kanında hem allo-antikör, hem de oto-antikör bulunması olarak yorumlandı. Antikör tanımlanma testinde sonuç elde edilemedi. Hastaya son 1 yıl içinde hiçbir kan

ürünü transfüzyonu yapılmamıştı. Obstetrik öyküsünden iki kez doğum yaptığı öğrenildi. Bilinen bir otoimmün hastalığı olmayan ve sürekli kullanmakta olduğu başka bir ilaç bulunmayan hastada ortaya çıkan OİHA tablosu mevcut bulgular ve hemolitik aneminin ortaya çıkış süresi de göz önünde bulundurulduğunda öncelikle hastanın almış olduğu kemoterapi ile ilişkilendirildi. Hastaya 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Derin ve semptomatik anemisi olması nedeniyle kemoterapi sonrası üçüncü, dördüncü ve yedinci günlerde terapötik aferez işlemi uygulandı. Eritrosit süspansiyonları ile transfüzyon desteği verildi (Şekil-2). Steroid tedavisi sonrası hızlı yanıt alınan hastada kemoterapi sonrası beşinci günde LDH değerleri normal seviyelere döndü. İndirek hiperbilirubinemi gerilemeye ve hemoglobin düzeyleri yükselmeye başladı (Şekil-2). Hasta tedavinin onuncu gününde taburcu edildi. Tedavinin birinci ayında direkt Coombs testinin negatifleştiği görüldü. Hastanın almakta olduğu steroid tedavisi 2 ay içinde tedricen azaltılarak kesildi. Hastaya bundan sonraki tedavilerinde oksaliptatin verilmedi. Hastanın 10 aylık takibi süresince OİHA nüksü gözlenmedi.



Şekil 1: Hastanın tanı anındaki çevre kanı yaymasında sferositler ve polikromazi (x1000 büyütme).



Şekil 2: Hastada kemoterapi gününden başlayarak hemogloblin ve laktatdehidrojenaz (LDH) düzeylerinin seyri.

Tartışma

İlaç ilişkili OİHA'nın yıllık insidansı yaklaşık olarak milyonda 1-4 olarak bildirilmektedir (6). Nadir görülmekle birlikte ciddi oranda morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir (6-9). Günümüze kadar 130'dan fazla ilacın OİHA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6,10). Yakın zamanda Almanya'dan bildirilen ve 73 olguyu içeren bir seride oksaliplatin, ilaç ilişkili OİHA'ya sebep olan ilaçlar arasında sıklık olarak diklofenak, piperasilin ve seftriaksonu takiben dördüncü sırada yer almıştır (6).

Ürtiker, kaşıntı ve anjiyoödem gibi tip I veya IgE aracılı aşırı duyarlılık tepkimeleri oksaliplatin kullanımı sonrası hastaların yaklaşık olarak %10'unda izlenmekte ve genellikle en az beş kürlük tedavi sonrası ortaya çıktıkları bildirilmektedir (11). Daha az sıklıkla görülen ve immüntrombositopeni ve immünhemolitik anemiye içeren tip II tepkimeler de tekrarlanan oksaliplatin infüzyonları sonrasında ortaya çıkmaktadır (5,12). Bizim olgumuzda da dördüncü kür tedavi sonrasında tip I aşırı duyarlılık tepkimesi gözlenmiş olup beşinci kür sonrasında da OİHA gelişmiştir.

İlaç ilişkili immünsitopeni gelişiminde dört hipotez kabul görmektedir: i) haptan oluşumu; ii) immün kompleks oluşumu; iii) otoimmünite; iv) ilaç etkisiyle çeşitli proteinlerin immün olmayan yollarla eritrosit membranına absorpsiyonu (10). İlaç ilişkili OİHA'ya ilaca bağımlı antikorlar veya otoantikorlar sebep olabilmektedir. Daha sık olarak görülen ilaca bağımlı antikorlar, sadece ilaç varlığında etki gösterip genellikle kompleman aracılı intra-vaskülerhemoliz ile ani eritrosit yıkımına sebep olurken daha seyrek görülen otoantikorlar, genellikle Fc aracılı ekstra-vasküler hemoliz ile daha yavaş ve

kademeli olarak eritrosit yıkımına yol açmaktadır (6). Bazı ilaçlar her iki tip antikorun birlikte üretilmesine sebep olabilmektedir (10).

Oksaliplatin ilişkili OİHA ilk kez 1999'da oksaliplatin infüzyonu sonrası akut intravasküler hemoliz gelişen bir olguda bildirilmiş ve patogenezinde oksaliplatin bağımlı IgG tipi sıcak aglütininlerin tetiklediği immün kompleks ilişkili hemoliz sorumlu tutulmuştur (9). Oksaliplatinin çeşitli proteinlerin immün olmayan yollarla eritrosit membranına adsorpsiyonuna yol açarak OİHA'ya sebep olduğu düşünülmektedir (8). İlaç ilişkili OİHA varlığında direk Coombs testinde sadece anti-IgG veya sadece anti-C3 ile pozitif olabileceği gibi her ikisinde de pozitiflik görülebilmekte ve serolojik yöntemlerle idiyopatik sıcak hemolitik anemi ve ilaç ilişkili OİHA tanısının ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır (8). Kesin tanı için gerekli olan ilaç bağımlı antikorların tanımlanması özel laboratuvar yöntemleri ve tecrübe gerektirdiğinden günlük klinik uygulamada sınırlı kullanım alanına sahiptir (8).

Olgumuzda antikor tanımlaması yapılamadığından oksaliplatin ilişkili OİHA için kesin bir tanıdan söz edilememektedir. Oksaliplatin oto-antikor oluşumunadaha seyrek olarak sebep olmaktadır. Bu sebeple hastanın indirek Coombs testinde izlenen oto-antikor pozitifliği öncelikle idiyopatik sıcak OİHA tanısını düşündürülebilir. Ancak hastanın hikayesinde bulunan tekrarlanan oksaliplatin uygulamalarının ardından ilacın infüzyonu sonrası akut olarak gelişen şiddetli intravasküler hemoliz ve direk Coombs pozitifliği, oksaliplatin ilişkili OİHA tanısı için önemli ipuçlarıdır. İndirek Coombs testinde izlenen allo-antikor pozitifliği de hastanın geçmişte yaptığı doğumlar sırasında oluşan allo-immünizasyon ile açıklanabilir.

Olgumuzda kemoterapi protokolünün bir parçası olarak oksaliplatin ile eşzamanlı uygulanan 5-florourasil, folinik asit, bevasizumab ve diğer destek tedavilerinin de ilaç ilişkili OİHA'ya sebep olma olasılığı ileri sürülebilir. Ancak mevcut literatürde FOLFOX komoterapi protokolü uygulanan bir hastada gelişen OİHA tablosunu 5-florourasil ile ilişkilendiren tek bir olgu sunumu dışında 5-florourasil, folinik asit veya bevasizumab ile OİHA ilişkisini bildiren başka yayın bulunmamaktadır (7).

Bu olguda oksaliplatin ilişkili OİHA'nın ayırıcı tanısında idiyopatik sıcak OİHA'nın yanı sıra altta yatan romatolojik hastalıklar ve paraneoplastik süreçler gibi olası sekonder sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır. Olgunun 10 aylık takibinde ortaya çıkan herhangi bir romatolojik semptom ve/veya bulgu izlenmemiştir. Kolon kanseri ve OİHA birlikteliği ilk kez 1974'te otopsi ile tanı konmuş bir kolon kanseri olgusunda bildirilmiştir ve seyrek olarak görülmektedir (13). Yakın zamandaki bir derlemede 1945-2009 yılları arasında yayımlanan ve MEDLINE veritabanında yer alan 52 paraneoplastik OİHA olgusunu arasından sadece beşinin kolon kanseri ilişkili olduğu ve bunların sadece ikisinde sıcak OİHA izlendiği bildirilmiştir (14).

Oksaliplatin ilişkili OİHA'nın tedavisinde ilk basamak oksaliplatinin kesilerek bundan sonra verilecek olan tedavilerden tamamen çıkarılmasıdır (11,12). Ilımlı seyreden olgular sadece transfüzyon desteği ile takip edilebilirken olguların çoğunda steroid tedavisi gerekli olmaktadır (12). Steroid tedavisine yanıt iyi olup genellikle 2-4 hafta içinde tamamen düzelme sağlanmaktadır (11). Genel ilke olarak hemoglobin düzeyleri normale dönene ve direk Coombs testi negatifleşene kadar doz azaltımı yapılmaksızın steroid tedavisine devam edilmeli; yanıt alındıktan sonra steroid dozu tedricen azaltılarak kesilmelidir. Plazmaferez ve intravenözimmünglobulin (IVIg) steroid tedavisine yanıt vermeyen veya bizim olgumuz gibi şiddetli akut hemoliz bulgularıyla seyreden hastalarda kullanılabilir (11).

Özetle, oksaliplatin ilişkili OİHA nadir görülen ve genellikle tekrarlanan oksaliplatin dozları sonrası tedavinin geç döneminde ortaya çıkan, şiddetli akut intravasküler hemolize sebep olarak morbidite ve hatta mortaliteye yol açabilen, ancak tedavi yanıtı genellikle iyi olan ciddi bir klinik tablodur. Risk altında olan hasta grubu günlük klinik uygulamalarda bu komplikasyonun gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Çıkar çatışması: Yok

Referanslar

1. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2084-91.
2. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schull B, Schmid K, Kovats E, et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1307-12.
3. Meng L, Romano A, Smith E, Macik G, Grosh WW. Disseminated intravascular coagulation and immune hemolytic anemia, possibly Evans syndrome, after oxaliplatin and bevacizumab infusion for metastatic colon adenocarcinoma: a case report and literature review. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(1):e1-3.
4. Garbe E, Andersohn F, Bröndel E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *British journal of haematology*. 2011;154(5):644-53.
5. Ulusakarya A, Misra S, Haydar M, Habert H, Castagne V, Gumus Y, et al. Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis. *Med Oncol*. 2010;27(4):1425-6.
6. Mayer B, Bartolmas T, Yurek S, Salama A. Variability of Findings in Drug-Induced Immune Haemolytic Anaemia: Experience over 20 Years in a Single Centre. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(5):333-9.
7. Yurek S, Riess H, Kreher S, Dorken B, Salama A. Fatal immune haemolysis due to antibodies to individual metabolites of 5-fluorouracil. *Transfus Med*. 2010;20(4):265-8.
8. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev*. 2010;24(4-5):143-50.
9. Desrame J, Broustet H, Darodes de Tailly P, Girard D, Saissy JM. Oxaliplatin-induced haemolytic anaemia. *Lancet*. 1999;354(9185):1179-80.
10. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(1):73-9.
11. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology*. 2009;76(1):36-41.
12. Forcello NP, Khubchandani S, Patel SJ, Brahaj D. Oxaliplatin-induced immune-mediated cytopenias: a case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(2):148-56.
13. Miura AB, Shibata A, Akihama T, Endo Y, Sugawara M. Autoimmune hemolytic anemia associated with colon cancer. *Cancer*. 1974;33(1):111-4.
14. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(7-8):229-36.

A Case of Parastomal Hernia with Isolated Abdominal Wall Metastasis Of Colorectal Cancer

Kolorektal Kanserin İzole Abdominal Duvar Metastazı ile Birlikte Olan Bir Parastomal Herni Vakası

Mehmet Özyıldız, Murat Burç Yazıcıoğlu, Hamdi Taner Turgut, Ali Çiftçi, Osman Civil, Selim Yigit Yıldız
Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Kocaeli

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13.02.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 01.04.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.93685

ÖZET

Kolorektal kanserin en yaygın uzak ve lokal metastazı sırasıyla karaciğer ve küçük pelvise olur. Kolorektal kanserin atipik lokalizasyonda izole metastazı, tanı anında ya da ameliyat sonrası izlem sürecinde görülebilir. Cerrahi teknik, kanserin evresi ve hastalığın doğal seyri gibi birden fazla faktör bu sürecin hayatı bileşenlerini oluştursa bile bunların çoğunluğu tümör kolonizasyonu nedeniyle oluşur. Ancak tümör dökülmesine bağlı lokal nüksle nadiren karşılaşılır ve cerrahi teknik eksikliği en çok suçlanan nedendir.

72 yaşındaki kadın hastada da tübülövilöz adenoma zemininde gelişen orta derecede diferansiye distal rektal adenokarsinom (T1N0M0) için 2012 yılında geçirdiği APR (Abdominoperineal rezeksiyon) ameliyatından iki yıl sonra Parastomal herni tespit edildi. Parastomal herni onarımı için operasyona alınan hastada karın duvarının içinde şüpheli bir kitle palpe edildi. Kitle eksize edildi ve patolojik inceleme sonrası adenokarsinom olarak rapor edildi. Yeniden operasyona alınan hastaya kolostomi ile çevresindeki cildin ve 15 cm kolon segmentinin rezeksiyonunu içeren geniş rezeksiyon yapıldı. Biz, kolorektal kanserin izole metastazının izlem süresi boyunca görülebileceğini, bu nedenle atipik lokalizasyondaki herhangi bir kitlenin dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, parastomal herni, adenokanser, izole batin duvarı metastazı, kolostomi

ABSTRACT

The most common distant and local metastasis of colorectal cancer is to liver and small pelvis respectively. The isolated metastasis of colorectal cancer in the atypical localization can be seen at the time of diagnosis or at postoperative follow-up period. Multiple factors such as surgical technique, stage of cancer, and natural history of the disease are vital components of the process, however majority of them are due to tumor colonization. However local recurrence due to tumor exfoliation rarely encountered, indetermination of surgical technique is the most accused reason.

Parastomal hernia was detected in a 72 years old female patient two years after her APR (Abdominoperineal resection) operation in 2012 for moderately differentiated distal rectal adenocarcinoma (T1N0M0) that developed over tubulovillous adenoma. We found a suspicious mass within the abdominal wall closed to parastomal hernia in the operation. The mass was excised and reported as adenocarcinoma after pathological examination. Re-operation was planned and wide resection was performed with appropriate surgical margin including 15 cm of colon loops with skin of colostomy site. We aimed to emphasize that isolated metastasis of colorectal cancer can be seen during follow-up period so that any mass at atypical localization must be evaluated carefully.

Key words: Colorectal cancer, parastomal hernia, adenocarcinoma, isolated abdominal wall metastasis, colostomy

Introduction

Colorectal carcinoma is the most common malignancy of the gastrointestinal tract, has remained fairly constant over the past 20 years (1). Though the incidence is similar in men and women, it is the third most common cancer of male population however in female is the second most seen cancer around the world.

Colorectal cancer is diagnosed more than 1 million patients annually (2).

Twenty percent of colorectal cancer is presented with metastasis at initial diagnosis. Cancer cells spread by faces through the intestinal lumen as normal physiological transition (4), but for local and distant metastasis, transperitoneal spread, lymphatic spread, and hematogenous spread are the most used ways (3). Cancer of the colon and rectum are mostly metastases to regional lymph nodes,

liver, lung, and peritoneum (4), it may present with unusual metastasis such as palm metastasis, scalp metastasis, epididymis and spermatic cord metastasis or isolated abdominal wall metastasis (5,6). Rarely colorectal adenocarcinoma cells may be implanted into the anal fistula tract, in the hemorrhoidectomy scars or other various anal trauma sites (7).

Although reported incidence of abdominal wall metastasis of colorectal cancer was 0.5-1 %, autopsy studies have demonstrated that the actual incidence of metastasis to abdominal wall or wound raised up to 17% (8). There is general agreement that clinically obvious disease within the abdominal wall is often a sign of disseminated intra-abdominal cancer (9).

In this study we presented a case of parastomal hernia with isolated abdominal wall metastasis after two years of abdominoperineal resection (APR) which was performed for moderately differentiated distal rectal adenocarcinoma that is developed on the base of tubulovillous adenoma.

Case

A 72 years old female patient who had an abdominoperineal resection (APR) operation in 2012 for moderately differentiated distal rectal adenocarcinoma (T1N0M0) was admitted to our polyclinic with swelling and pain around the stoma after 2 years. Physical examination revealed a parastomal hernia. Postoperative abdominal computed tomography (CT) scan was reported as normal in the first year. There was no sign of recurrence. But in the second year parastomal hernia was demonstrated in CT scan but no comment about the mass we found at operation. CEA and CA19-9 values were normal before first and second operation (2.4 ng/ml, 7.59 ng/ml and 0.41 ng/ml, 5.65 ng/ml respectively). The posteroanterior (PA) chest X-ray and abdominal ultrasonography were normal. There were no radiologic evidence of distant or local metastases. The patient was also consulted to oncology department before the repairment of parastomal hernia. The patient was planned for surgery with diagnosis of parastomal hernia, was given information about the surgical technique and written informed consent form was obtained. At operation a transverse incision was made from inferior of

colostomy to identify the parastomal hernia but a 40x30 mm mass was identified in the abdominal wall adjusted to hernia sac, fascia and distal colon. The mass was excised and reported as adenocarcinoma. When the patient's CT was reevaluated postoperatively, we recognized that metastatic mass was misdiagnosed and reported as only parastomal hernia (Figure 1). An extended resection was planned for the extension of resection. In the third operation systemic exploration was performed and found no sign of metastases. The fascia, peritoneum and 15 cm segment of proximal colon with skin of colostomy site was excised. Colostomy was revised from superior of first colostomy site. The defect in the abdominal wall was closed with dual mesh. Pathological examination of the last specimen reported as no sign of cancer metastasis with negative surgical margin. The patient was discharged and redirected to oncology for radiation and chemotherapy. In the follow up period of patient we found no sign of intraabdominal sign of recurrence in the first year of third operation. But unfortunately at the end of the second year we found some signs of intraabdominal metastasis of cancer.



Figure 1: CT view of parastomal hernia and mass

Discussion

Lymphatic or hematogenous seeding, transperitoneal or direct metastasis are the ways of metastasis for colorectal cancer (10,11). Colostomy site metastasis of adenocarcinoma especially after resection is rarely described entity in the literature. Spread of colorectal cancer by implantation was first reported by Charles Ryall in 1907 (12). Colorectal cancer spreading by implantation though rare, has been described in hemorrhoidectomy wounds,

colonoscopic biopsy sites, laparoscopic port sites, site of perianal injury, introduction of EEA stapler during anterior resection, and Lonestar retractor insertion site after coloanal anastomosis (12).

Cutaneous metastasis can be seen in the old operation scars due to changes in the microscopic anatomy of the lymphatic channels, the changes in adhesion molecular profile or local immune response around the scar. These are eligible sites for metastasis of the tumor cells (13). Evidence from clinical and experimental studies suggests that surgical trauma may promote tumor metastasis to the abdominal wall (14). The importance of exfoliated cancer cells has been studied by several authors (15). A mechanism more likely responsible for abdominal wall metastasis is direct implantation of liberated cancer cells (13). It is thought that cancer cells may be present in the peritoneal cavity before the surgical procedure or may be exfoliated during operative manipulation (12). Trauma to a tissue has been known to enhance the growth of tumor cells either implanted into the peritoneal cavity or delivery to the tissues via the circulation (14). The more evidence of promoting tumor cells in the healing tissues of the laparotomy incision or the anastomosis were explained with hematogenous implantation (15). It is considered much less likely as an explanation, because the liver and lungs receive all of the venous drainage from the colon prior to the distribution to the rest of the body, it seems unlikely that the tumor would spread hematogenously to the abdominal wall without pulmonary or hepatic involvement (16). In clinical trials, the incidence of this entity have been reported as 0.5-1%, but the autopsy studies have shown this ratio as 17% (4). Hughes *et al.* found that 16 of 1,603 patients undergoing curative resections had abdominal wall recurrence of their cancer, giving an incidence of 1 percent (17). In a prospective study, Reilly *et al* reported that wound recurrences were seen in 11 of 1711 patients (0.6%) (18). Koea *et al* stated this ratio as 0.5% (11). This is our first case of detected abdominal metastasis in 280 colorectal cancer cases which were operated between 2009 and 2014 (0.36%). Tumor recurrence due to the implantation sometimes occurs in the operating field, or in different places depending on the performed surgical

procedure (19). There are many reports describing the implantation of tumor cells on the trocar sites during laparoscopic procedures (20). Vukasin *et al* have reported this ratio as 1.1% (10). Pezet *et al* have found cases of the abdominal wall metastasis after laparoscopic surgery (21). Koea *et al* reported that metastasis were detected in 31 of 6463 patients, sixteen patients developed tumor recurrence in a surgical incision which was used at the time of the primary operation (abdominal incision, colostomy site, or drain tract), 14 patients recurred in an abdominal wall site distant from the incision, and one patient, opened with a midline incision, recurred in a subcostal incision previously used for an open cholecystectomy (11). Hughes *et al* reported that only 13 (0.8 percent) of their series could be specifically isolated to a surgical incision; furthermore, only 11 (0.6 percent) were at the midline incision (18). In our cases patient had a midline incision but metastatic mass was found in stoma place with parastomal hernia. It is unclear how the tumor cells were implanted to abdominal wall in our case but we think that it was due to tumor cells seeding during first operation. In the literature it has been shown that despite the fact that there is often a relatively long interval between time of primary surgery and time of initial metastasis (2–49 months), prognosis with such abdominal wall metastatic disease is poor (14). In our study, the interval between time of primary surgery and abdominal wall metastatic disease was 24 months and metastasis detection time was compatible with literature. The patients who were operated and in follow-up period due to colorectal cancer, both physical examinations as well as investigations of abdominal wall (skin - subcutaneous - intramuscular), trocar insertion site should be done for newly determined mass in such areas may be sign of metastatic lesion. In addition to CEA, CA 19.9 monitoring, CT, MRI and PET-CT, or even tru-cut biopsy could be performed to detect the mass in the abdominal wall, are guidance in determining the appropriate treatment (4). Optimal treatment for patients with abdominal wall recurrence is surgical excision with histologically clear margins. Complete surgical resection of localized recurrence within the abdominal wall, even when combined with en bloc resection of intra-abdominal viscera, is

associated with a favorable outcome (11). This can lead to local control of the disease. Lymph node metastasis in the absence of abdominal wall eclipse does not change the prognosis, but the abdominal wall metastasis and intra-abdominal recurrence, suggesting a poor prognosis in this case should be given systemic chemotherapy combined with surgical treatment (22,23). Surgical treatment with systemic therapy shows a positive effect on long-term disease-free survival and overall survival. Radiotherapy and chemotherapy can be used as an adjuvant for providing local control (21).

Conclusion

Although many experimental studies indicate multiple factors, the exact etiology, although still unknown, was probably multifactorial (24). But management of tumor recurrence as new metastatic formations in the abdominal wall is one of the most difficult situations for surgeons. Though local recurrence is rarely seen due to exfoliation of tumor cells, it will reduce the effectiveness of surgical process. Therefore, it is suggested that meticulous surgical technique must be performed for a successful colon resection to reduce tumor cell exfoliation. It would also reduces the recurrence in the abdominal wall as a result of direct contamination (8). Metastatic disease should be kept in mind if a mass is detected within the abdominal wall (skin-subcutaneous-intramuscular tissue) or trocar sites in the operated colorectal cancer patients, so that a careful investigation including physical examination and other diagnostic tests should be done. All patients must be informed about these kinds of conditions (4).

Conflict of interest: None

References

1. Dunn KMB, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus, In: Brunicaardi FC (Ed). Schwartz's Principles of Surgery Tenth Edition. NY: McGraw-Hill; 2015. p.1175-1239
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90 doi:10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb
3. Loktionov A. Cell exfoliation in the human colon: myth, reality and implications for colorectal cancer screening. *Int J Cancer* 2007;120:2281-9.
4. Cuhadır M, Ozdemir Y, Balta AZ, Sucullu I, Kara K, Narlı G. Isolated Anterior Abdominal Wall Metastasis of Rectal Adenocarcinoma. *Journal of Diseases of the Colon and Rectum* 2015;25:58-62
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:5-29. doi: 10.3322/caac.21254. Epub 2015 Jan 5.
6. Karagoz B, Bilgi O, Kucukodaci Z, et al. Metastasis to the epididymis and spermatic cord from colon adenocarcinoma: a case report. *Anatol J clin Invest* 2008; 2: 130-31
7. Balta AZ, Sucullu I, Ozdemir, Dandin O. A rare clinical manifestation of rectal adenocarcinoma and synchronous scalp metastasis: A case report. *Ulus Cerrahi Derg* 2013; 29: 197-9. doi:10.5152/UCD.2013.16. eCollection 2013.
8. Hsu T-C, I-Lin L. Implantation of adenocarcinoma on hemorrhoidectomy wound. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1407-1408.
9. http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-4481/h/kanser-istatistikleri.xls&ved=0CCkQFjAE&usg=AFQjCNG9iHjfo_sO1cPb0Du3YTZHVxwG5g&sig2=E14sILn-3jHdDX CRXmwag
10. Vukasin P, Ortega AE, Greene FL, Steele GD, Simons AJ, Anthone GJ, et al. Wound recurrence following laparoscopic colon cancer resection. Results of the American Society of Colon and Rectal Surgeons Laparoscopic Registry. *Dis Colon Rectum*. 1996 Oct; 39 (10 Suppl): S20-3.
11. Koea JB, Lanouette N, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM. Abdominal wall recurrence after colorectal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:628-32.
12. Gomes RM, Kumar RK, Desouza A, Saklani A. Implantation metastasis from adenocarcinoma of the sigmoid colon into a perianal fistula: a case report. *Ann Gastroenterol* 2014; 27:276-279.
13. Skipper D, Jeffrey MJ, Cooper AJ, Alexander P, Taylor I. Enhanced growth of tumour cells in healing colonic anastomoses and laparotomy wounds. *Int J Colorectal Dis* 1989; 4:172-7.
14. Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E, Mandrali A, Mantzoros I, Betsis D. Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *DisColon Rectum* 2003; 46: 535-539
15. Demetriades H, Kanellos I, Vasiliadis K, Christoforidis E, Betsis D. Abdominal wall metastasis following treatment of rectal cancer. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1: s101-3.
16. Murthy SM, Goldschmidt RA, Rao LN, Ammirati M, Buchmann T, Scanlon EF. The influence of surgical trauma on experimental metastasis. *Cancer* 1989; 64: 2035-44.
17. Fusco MA, Paluzzi MW. Abdominal wall recurrence after laparoscopic-assisted colectomy for adenocarcinoma of the colon. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 858-61.
18. Hughes ES, McDermott FT, Polglase AL, Johnson WR. Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large-bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 571-572

19. Reilly WT, Nelson H, Schroeder G, Wieand HS, Bolton J, O'Connell MJ. Wound recurrence following conventional treatment of colorectal cancer. A rare but perhaps underestimated problem. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 200-7.
20. Enker WE. Potency, cure, and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1396-401
21. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995; 82: 295-8.
22. Pezet D, Fondrinier E, Rotman N, Guy L, Lemesle P, Lointier P, et al. Parietal seeding of carcinoma of the gallbladder after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1992; 79: 230.
23. Ledesma EJ, Tseng M, Mittelman A. Surgical treatment of isolated abdominal wall metastasis in colorectal cancer. *Cancer* 1982; 50: 1884-7.
24. Balli JE, Franklin ME, Almeida JA, Glass JL, Diaz JA, Reymond M. How to prevent port-site metastases in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2000; 14:1034-6.
doi:10.1007/s004640000223

A rare cause of foot pain: Osteoid osteoma of the cuboid bone

Nadir Bir Ayak Ağrısı Sebebi: Kuboid Kemikte Osteoid Osteoma

Orhan Balta¹, Murat Aşçı¹, Mete Gedikbaş¹, Bora Bostan¹

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji A.D, Tokat

Dergiye Ulaşma Tarihi: 201.12.2016 Dergiye Kabul Tarihi:23.01.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.74436

ÖZET

Osteoid osteoma, sık görülen benign karakterli primer kemik tümörüdür. Hastalar sıklıkla ağrı şikâyeti ile başvururlar. Literatürde vücudun çeşitli kemiklerinde bildirilmiş olgu sunumları mevcuttur. Ekstremitte ağrısı yakınması olan hastaların ayırıcı tanısında osteoid osteomayı aklımızın bir köşesinde tutmak faydalı olacaktır. Osteoid osteomadan şüphelendiğimizde yapılacak ince kesit BT tanı konulmasında yararlıdır. Literatürde 3 adet kuboid kemik tutulumu görülen osteoid osteoma vakasına ulaşabildik. Bu yazıda, geçmeyen ayak ağrısı nedeniyle başvuran 26 yaşında hastada kuboid kemikte saptanan osteoid osteoma vakasını sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Osteoid osteoma, cuboid kemik, ağrı

ABSTRACT

Osteoid osteoma is a common benign primary bone tumor. Patients frequently present with pain. There are cases reported in various bones in the literature. It is useful to keep in mind the osteoid osteoma in the differential diagnosis of patients with limb pain. The thin section computed tomography will be usefull when we suspect osteoid osteoma. In the literature we have reached three cases of osteoid osteoma related with cuboid bone. We present a case of osteoid osteoma in a 26-year-old patient in cuboid bone due to unusual foot pain.

Keywords: Osteoid osteoma, cuboid bone, limb pain

Giriş

Osteoid osteoma ilk kez 1935 yılında Jaffe ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1). Osteoid osteoma primer kemik tümörlerinin %3-4'ünden sorumlu olup, tüm benign kemik tümörlerinin %10-14'ünü meydana getirirler (2). Osteoid osteoma sıklıkla alt ekstremitde ve uzun kemiklerde görülür. Osteoid osteoma olgularının %50-60'ı femur ve tibia lokalizasyonludur (3). Uzun kemiklerden özellikle proksimal femur ve tibia'yı sıklıkla tutar. Tarsal kemikler içerisinde en sık tutulan kemik talus olup %2-10 oranında tutulum görülmektedir (2). Yaşamın ikinci ve üçüncü dekadlarında daha sık oranda görülmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekte ve yaklaşık erkek:kadın oranı 2:1'dir(2). Elde ve ayakta nadiren görülmektedir. Literatürde osteoid osteomanın teşhis ve tedavisinde ortalama 36 aya kadar gecikmeler bildirilmiştir. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak kemik taraması ile semptomların ortaya

çıkmasından tanıya kadar geçen süreyi 35 aydan 12 aya kadar önemli ölçüde azalmıştır (4). Literatür incelendiğinde kuboid kemik tutulumu olan üç adet vaka bildirilmiştir.

Bu yazıda kliniğimize sağ ayak bileğinde ağrı şikâyeti ile başvuran kuboid kemik tutulumu olan osteoid osteoma olgusu sunulmaktadır.

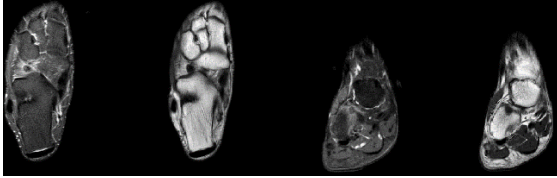
Olgu

26 yaşında erkek hasta sağ ayak bileği antero lateralinde ağrı ve yürümede zorluk şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. 4 yıl önce ayak bileği burkulması sonrasında başlayan hafif ağrısının son 2 yıldır sürekli hale geldiği ve ağrı kesici ilaçlar kullanmak zorunda kaldığını belirtmekteydi. Analjezik kullanımı olmaksızın yürüyemediğini ifade eden hasta daha önce birçok kez doktora gittiğini belirtmekteydi. Fizik muayenesinde belirgin antalgik yürüyüşü olan hastanın ayak bileği hareket açıklığının tam olduğu gözlemlendi. Ayak lateralinde palpasyonla ağrı dışında fizik

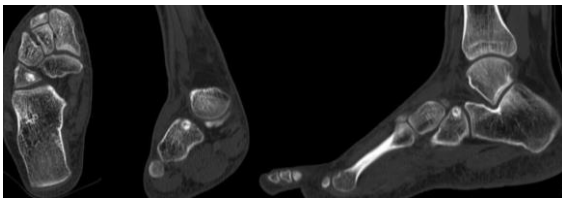
muayene bulgusu yoktu. 6 ay önce yaptırmış olduğu ayak MR tetkikinde bir patoloji gözlenmedi. Ancak yapılan tetkikin kalın kesit olduğu ve ağırlı bölgeye spesifik olmadığı fark edildi. Bunun üzerine tekrar çekilen ince kesitli ayak MR tetkikinde kuboid kemik süperomedial kesiminde heterojen kemik iliği ödemi ve subkortikal kitle tespit edildi.



Şekil 1: Ameliyat öncesi çekilen AP ayak grafisinde patolojik görünüm izlenmemekte.



Şekil 2: Ameliyat öncesi MR görüntülerinde hiperintens sinyal değişimleri ve nidus görülmekte.



Şekil 3: Ameliyat öncesi BT kesitlerinde karakteristik nidus görünümü mevcut.



Şekil 4: Ameliyat esnasındaki görüntülerinde karakteristik nidus görünümü mevcut

Rejyonel anestezi altında ayak dorsolateralinden longitudinal insizyonla girilerek kuboid kemikteki kitle en-blok eksize edildi. Operasyon sonrasında çekilen kontrol MR ve radyografi incelemelerinde kitlenin tamamen eksize edildiği görüldü. Alınan biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde sonuç ön tanıyı destekler nitelikte osteoid osteoma olduğu belirtildi.

Ameliyat sonrasında kısa dönemde hastanın şikayetlerinde dramatik azalma görüldü. Ameliyat sonrası 1. yıl kontrolünde hastanın şikayetin olmadığı ve radyolojik tetkiklerde rekürrens gelişmediği görüldü.

Tartışma

Osteoid osteoma primer kemik tümörlerinin %3-4'ünden sorumlu olup, tüm benign kemik tümörlerinin %10-14'ünü meydana getirirler. Özellikle proksimal femur ve tibia olmak üzere sıklıkla uzun kemikleri tutar. Osteoid osteoma olgularının çoğunluğu uzun kemik korteksinde görülmesine rağmen, her kemikte olabilir. Tek bir kemik veya birkaç kemik içerebilir. Osteoid osteomalar genellikle 1.5-2 cm'den küçüktür, ancak osteoid açısından zengin bir nidus ile karakterizedir. Nidus sklerotik normal kemik ile sınırlandırılmıştır (5-7).

Alt ekstremitelerde kalça en sık tutulan bölgedir. Özellikle de femur inter trokanterik veya intra kapsüler bölgeler vakaların üçte ikisinde tutulur (8,9). Osteoid osteoma nadirde olsa el, elbileği, falanksalar, ayak kemiklerini tutabilir (10-12). Ayak tutulumun nadir olması ve ayak kemikleri içerisinde en sık tutulumun talusta görülmesi tanı konulmasında gecikmeye yol açmaktadır. Yapılan sistematik bir derlemede ortalama tanı alma süresinin 22 ay olduğu ve bu sürenin 1-120 ay arasında değiştiği bildirilmiştir (2,13).

Osteoid osteoma her yaşta görülmekle birlikte genellikle 10-30 yaşlarındaki kişilerde daha sık olarak görülmektedir. Barei ve arkadaşları yaptıkları çalışmada osteoidosteomalarının %70'inin 20 yaşından küçük hastalarda ortaya çıktığını belirtmiştir (3). 30 yaşın üzerindeki bireyler osteoidosteoma vakalarının %13'ünü oluştururken, 5 yaşından küçük çocuklar vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturur (14,15).

Dikkatli bir öykü, detaylı fizik muayene ve görüntüleme ile tanı desteklenmelidir (16). Hastalar özellikle gece artan ve non-steroid anti enflamatuar ilaç kullanımı ile azalan ağrıdan yakınmaktadırlar (17). Osteoid osteomanın en yaygın semptomu salisilat ve non-steroid anti enflamatuar tedaviye iyi yanıt veren nokturnal ağrılardır. Lokal hassasiyet, yumuşak dokuda şişlik, sıcaklık artışı, dinlenme anında ağrı ilk başvuru anında görülebilecek bulgulardır (18). Osteoid osteoma ağrının yanı sıra çok çeşitli klinik şekillerde prezente olabilir. Fiz hattına yakın lezyonlar anormal büyümeye neden olabilir. İntra kapsüler yerleşimli lezyonlar osteo artrite neden olabilir. Vertebral yerleşimli lezyonlar skolyoza neden olabilir. Bu yüzden osteoid osteoma akılda tutulması gereken bir

tanıdır. Kirchner ve ark. salisilatlarla verdikleri yanıtın %30-75 arasında değişebileceğini bildirmektedirler (19). Carpintero-Benitez ve ark. non-steroidlere kıyasla, siklooksijenaz-2(COX-2) inhibitörlerine ağrının iyi yanıt verdiğini belirtmişlerdir (20). Saville ve ark. aspirin, indometasin, ibuprofen ve fenoprofen ile denemelerden sonra naproksenin terapötik dozlarına iyi yanıt verdiğini bildirmektedirler (21).

Görüntülemeye tipik olarak periost reaksiyonu ve kortikal kalınlaşma görülmektedir. MR genellikle tanıyı abartabilir. BT osteoid osteomanın kesin teşhisi için birincil tanı aracıdır (22). Sans ve arkadaşları, BT'nin vakaların %74'ünde osteoid osteoma teşhisini doğrulamada yardımcı olduğunu bildirmiştir (23). Szendroi ve ark. eklem içi lezyonların tanısında yaklaşık %66, eklem dışı lezyonlarda %90 doğruluk bildirmiştir (24).

Osteoid osteoma kortikal, kansellöz ve subperiosteal olarak 3 tipte sınıflandırılır. Uzun kemiklerde bulunan osteoid osteomaların trakortikal olup yüksek miktarda subperiosteal reaksiyon oluşturmaları. Buna karşın ayakta görülen osteoid osteomalar sıklıkla kansellöz veya subperiosteal olup periosteal reaksiyon minimal olabilir veya görülmemektedir (18). Osteoid osteomanın patognomonik BT bulgusu fokal, santral yerleşimli kalsifikasyon gösteren nidus ve perinidal skleroz görülmesidir. Nidusun merkezinde yüksek konsantrasyonda prostoglandin üretimi mevcut olup artmış gerilim, sinir uçlarında ağrıya neden olan ödem oluşumuna neden olmaktadır. Bu durum osteoid osteomanın non-steroid anti enflamatuar tedaviye olan iyi yanıtını açıklamaktadır (25).

Literatürde bulunan Gürkan ve ark. (26), Aydoğan ve ark. (27) ile Chakraverty ve ark. (28) tarafından takdim edilen üç vaka sunumunda kuboid kemik yerleşimli osteoid osteoma vakalarında hastalar bizim hastamızda olduğu gibi ikinci ve üçüncü dekad içerisinde olan hastalardı ve ayak bileği burkulması sonrasında şikayetleri ortaya çıkan hastalardı. Hastalar tıpkı bizim vakamızda olduğu gibi osteoid osteomanın atipik yerleşimli olmasından dolayı geç tanı almıştı. Chakraverty ve ark. tarafından sunulan vakada bizim hastamızda olduğu gibi kemik iliği ödemi mevcuttu ve çekilen radyografilerde herhangi bir patolojik görüntü yoktu. Tanı sonrası cerrahi tedavi ile hastaların şikayetleri tamamen

gerilemiş ve 1 yıllık takiplerinde rekürrens izlenmemiştir.

Sonuç olarak osteoid osteoma ayakta çok sık görülmesine de uzun süreli ağrısı olan özellikle genç erkek hastalarda ayırıcı tanıda aklımıza gelmelidir. Hastamızda görüldüğü gibi kansellöz tipte olan osteoid osteoma vakalarında direk grafilerde bulgu olmayabilirken uygun çekilmiş BT ve MRI incelemeleri tanı ve tedavi için faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Jaffe, Henry L. "Osteoid-osteoma: a benign osteoblastic tumor composed of osteoid and atypical bone." *Archives of Surgery* 31.5 (1935): 709-728.
2. Jordan, Robert W., et al. "Osteoid osteoma of the foot and ankle: A systematic review." *Foot and Ankle Surgery* 21.4 (2015): 228-234.
3. Barei DP, Moreau G, Scarborough MT, Neel MD. Percutaneous radio frequency thermal ablation of osteoid osteoma. *Operative Tech Orthop.* 1999 Apr. 9(2):72-8
4. Pettine KA, Klassen RA. Osteoid-osteoma and osteoblastoma of the spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Mar. 68(3):354-61.
5. Gonzalez G, Abril JC, Mediero IG, Epeldegui T. Osteoid osteoma with a multi centric nidus. *Int Orthop.* 1996. 20(1):61-3.
6. Greenspan A. Benign bone-forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma. Clinical, imaging, pathologic, and differential considerations. *Skeletal Radiol.* 1993 Oct. 22(7):485-500.
7. Icton J, Rang M. An osteoid osteoma in an open distal femoral epiphysis. A case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 May. 162-5.
8. Lenke LG, Sutherland CJ, Gilula LA. Osteoid osteoma of the proximal femur: CT-guided preoperative localization. *Orthopedics.* 1994 Mar. 17(3):289-92.
9. Ebrahimzadeh MH, Ahmadzadeh-Chabock H, Ebrahimzadeh AR. Osteoid osteoma: a diagnosis for radicular pain of extremities. *Orthopedics.* 2009 Nov. 32(11):821.
10. Bilgin SS, Yildiz Y, Guclu B, Saglik Y. Osteoid osteoma in the hand: an evaluation of eight patients. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2004. 38 (3):206-11.
11. Kalb K, Schlor U, Meier M, et al. Osteoid osteoma of the hand and wrist [in German]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2004 Dec. 36(6):405-10.
12. Nanni M, Pantalone O, Zappala A, et al. Diagnostic approach to a rare case of osteoid osteoma of the astragalus. *Rays.* 2004 Apr-Jun. 29 (2):217-21.
13. Chakraverty, Julian, Namir Al-Mokhtar, and Steven L. James. "Osteoid osteoma of the cuboid managed by percutaneous radio frequency ablation." *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 53.2 (2014): 212-215.
14. Frassica FJ, Waltrip RL, Sponseller PD, et al. Clinicopathologic features and treatment of osteoid osteoma and osteoblastoma in children and adolescents. *Orthop Clin North Am.* 1996 Jul. 27(3):559-74.
15. Donkol RH, Al-Nammi A, Moghazi K. Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma in children. *Pediatr Radiol.* 2008 Feb. 38(2):180-5.
16. Catani, Fabio, et al. "Osteoid osteoma of the lateral cuneiform bone." *Foot & ankle international* 15.10 (1994): 570-572.
17. Houdek, M. T., et al. "Osteoid osteomas of the foot and ankle: a study of patients over a 20-year period." *American journal of orthopedics (Belle Mead, NJ)* 43.12 (2014): 552-556.
18. Bostan, Bora, et al. "Osteoid osteoma of the trapezium: case report." *The Journal of hand surgery* 35.4 (2010): 636-638.
19. Kirchner B, Hillmann A, Lottes G, et al. Intraoperative, probe-guided curettage of osteoid osteoma. *Eur J Nucl Med.* 1993 Jul. 20(7):609-13.
20. Carpintero-Benitez P, Aguirre MA, Serrano MA, Lluch M. Effect of rofecoxib on pain caused by osteoid osteoma. *Orthopaedics.* 2004 Nov. 27 (11):1188-91.
21. Saville PD. A medical option for the treatment of osteoid osteoma. *Arthritis Rheum.* 1980 Dec. 23(12):1409-11
22. Athwal GS, Pichora DR, Ellis RE, Rudan JF. A computer-assisted guidance technique for the localization and excision of osteoid osteoma. *Orthopedics.* 2004 Feb. 27(2):195-7.
23. Sans N, Galy-Fourcade D, Assoun J, et al. Osteoid osteoma: CT-guided percutaneous resection and follow-up in 38 patients. *Radiology.* 1999 Sep. 212(3):687-92.
24. Szendroi M, Killo K, Antal I, et al. Intra articular osteoid osteoma: clinical features, imaging results, and comparison with extra articular localization. *J Rheumatol.* 2004 May. 31 (5):957-64.
25. Hosalkar, Harish S., et al. "The diagnostic accuracy of MRI versus CT imaging for osteoid osteoma in children." *Clinical orthopaedics and related research* 433 (2005): 171-177.
26. Gurkan, Volkan, et al. "Osteoid osteoma of the cuboid bone: a rare cause of foot pain." *Acta Orthop Traumatol Turc* 45.1 (2011): 66-69.
27. Aydoğan, Umur, and Samuel G. Dellenbaugh. "An Unusual Case of Chronic Lateral Foot Pain Following Ankle Inversion Injury Osteoid Osteoma of the Tarsal Cuboid Bone." *Foot & ankle specialist* (2014): 1938640013514266.
28. Chakraverty, Julian, Namir Al-Mokhtar, and Steven L. James. "Osteoid osteoma of the cuboid managed by percutaneous radio frequency ablation." *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 53.2 (2014): 212-215.

Radical nephrectomy for large renal tumors: evaluate perioperative and oncological outcomes of stage T2a and T2b

Büyük renal kitlelerde radikal nefrektomi: T2a ve T2b renal tümörlerde perioperatif ve onkolojik sonuçların değerlendirilmesi

Taha Numan Yıkılmaz¹, Erdem Öztürk¹, Halil Başar¹

¹Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.04.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 04.05.2017Doi: 10.5505/aot.2017.21932

ÖZET

Giriş: Yedi cm ve üzerindeki renal malignitelere açık radikal nefrektominin perioperatif ve onkolojik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Haziran 2010 ile Ocak 2015 tarihleri arasında T2 klinik evre (>7 cm) ile açık radikal nefrektomi yapılan 36 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Operasyon sonrası nihai patolojileri onkositom, anjiyomyolipom ve ksanto granülatöz piyelonefrit gelen 5 olgu çalışma dışı bırakıldı. Olgular klinik evrelerine göre 2 gruba ayrıldı: T2a (7-10 cm) ve T2b (<10 cm). Olguların demografik özellikleri, tümörün karakteristik özellikleri, perioperatif ve onkolojik sonuçlar kayıt edilerek karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 31 olgunun 23 tanesinin (%71) klinik evresi T2a, 8'inin ise (%29) T2b. Tümör boyutu 10 cm altında bulunan 23 olgunun 8 tanesinde (%34), T2b tümörlerde ise 4 olguda (%50) patolojik evre artmıştır. Olguların %61'inde klinik ve patolojik evre korele bulunmuştur. Toplam 9 olguda (%29) rekürrens gelişmiş bunların 5 tanesi (%16) lokal nüks, 4 tanesi ise (%13) uzak metastaz şeklindedir. Uzak metastazların 2 tanesi akciğere birer tanesi ise kemik ve beyine olmuştur.

Sonuç: Rekürrens ile papiller histolojik varyantın, yüksek Fuhrman derecesinin, vasküler tutulumun ve perinefritik yayılımın ilişkili olduğu gözlenmiştir. Klinik T2b varlığının rekürrens ihtimalini artırdığı ancak tek başına rekürrensle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Renal hücreli karsinom, radikal nefrektomi, onkolojik sonuçlar

ABSTRACT

Objective: We aimed analyzing the perioperative and oncological outcomes of >7 cm renal tumors treated with open radical nephrectomy.

Material and Methods: We retrospectively reviewed records of 36 cases undergoing open radical nephrectomy due to T2 clinical stage (>7 cm) between June 2010 and October 2015. Five cases were excluded which have pathology with oncocytoma, angiomyolipoma and xantha granulatous pyelonephritis. The cases were divided into 2 groups: T2a (7-10 cm) and T2b (<10 cm). The cases demographics, tumor characteristics, perioperative and oncological outcomes were compared.

Results: Of the 31 cases, 23 (71%) had tumors stage T2a and 8 (29%) had tumors clinical stage T2b. The tumor stage was more often up staged 8 cases (34%) in 23 patients at <10 cm, 4 cases (50%) in 8 patients at >10 cm. The clinical stage correlated with the pathologic size in 61% of the patients. A total of 9 cases (29%) developed recurrence, including 5 (16%) with local and 4 (13%) with distant recurrence. The sites of distant recurrence included lung in 2, brain in 1 and bone in 1 case.

Conclusion: The significant predictors of recurrence were papillar histological variant, high Fuhrman grade, renal vein invasion and perinephric extension. Stage T2b increased recurrence risk but not alone.

Key Words: Renal cell carcinoma, radical nephrectomy, oncological outcomes

Giriş

Böbrek hücreli kanser (BHK) tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmaktayken ürolojik tümörler

arasında en sık görülen 3. kanser türüdür. Özellikle 6. ve 7. dekada ve erkeklerde daha sık izlenmektedir (1,2). Tümörün etyolojisinde sigara kullanımı, obezite ve antihipertansif

tedavi alımı sayılmaktadır (2). Hastalar sıklıkla asemptomatik iken hematüri, yan ağrısı veya paraneoplastik semptomlar ile de başvurabilmektedir. Farklı nedenlerle yapılan radyolojik tetkikler sırasında tanı konulan olguların çokluğu nedeniyle insidental tümör olarak da adlandırılmaktadır 3. Böbrek hücreli kanserlerde tümör boyutu önemli bir prognostik faktördür ve tedavinin şeklini belirlemektedir bu nedenle evreleme sistemi kritik öneme sahiptir 4. Böbrek tümöründe 2009 yılında belirlenen TNM evrelemesi halen kullanılmakta ve boyutlarına göre evrelendirildiğinde T1a 4 cm ve altı, T1b 4 cm ile 7 cm arasında (7 cm dahil), T2a 7 cm ile 10 cm arasında (10 cm dahil), T2b ise 10 cm üzerindeki kitlelerdir (5). Radyolojik tetkiklerin gelişimi ile beraber küçük renal kitlelerin tanısı kolaylaşmaktayken cerrahideki tecrübenin artmasıyla da büyük kitlelere yaklaşımda daha az invazif yöntemler kullanılabilmektedir. İlk açık radikal nefrektomi 1869'da G. Simon tarafından ilk açık parsiyel nefrektomi ise 1884 yılında Wells tarafından uygulanmıştır. İlk laparoskopik radikal nefrektomi tecrübesi ise Clayman ve ark tarafından 1991'de rapor edilmiştir (6-8). Avrupa Üroloji Birliği kılavuzlarında 4 cm altındaki (T1a) tümörlerde parsiyel nefrektomi, 4 cm ile 7 cm arasındaki (T1b) tümörlerde laparoskopik radikal nefrektomi, 7 cm üzerindeki kitlelerde ise açık radikal nefrektomi önerilmektedir (5). Bu çalışmada 7 cm üzerindeki T2a ve T2b olguların perioperatif ve onkolojik sonuçları analiz edilmiştir.

Materyal ve Metod

Kliniğimizde Haziran 2010 ile Ocak 2015 tarihleri arasında T2 klinik evre (>7 cm) ile açık radikal nefrektomi yapılan 36 olgu çalışmaya alındı. Olguların birine açık parsiyel nefrektomi yapılmış ancak ilk patolojik bulgularda cerrahi sınır pozitifliği gelmesi üzerine açık radikal nefrektomiye geçilmiştir. Operasyon sonrası nihai patolojileri onkositom, anjiyomyolipom ve ksanto granülatöz piyelonefrit gelen 5 olgu çalışma dışı bırakıldı. Preoperatif dönemde tüm olgulara aksiyel planda kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Olgular klinik evrelerine göre 2 gruba ayrıldı: T2a (7-10 cm) ve T2b (<10 cm). Olguların demografik **Tablo 1.** Hasta ve tümör özellikleri

özellikleri, tümörün karakteristik özellikleri, perioperatif ve onkolojik sonuçlar kayıt edilerek karşılaştırıldı. Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirildi. Hasta sayısı yeterli olmamasından dolayı istatistiksel analiz yapılamadı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 31 olgunun 23 tanesinin (%71) klinik evresi T1a, 8'inin ise (%29) T2b. Her iki grubun da yaş ortalaması benzer bulunurken, T2b olguların tümü erkek cinsiyetten oluşmakta idi. Grup 1 yani klinik T2a olguların tümör boyutu ortalaması 86,1 mm iken grup 2'nin ortalaması 119,6 mm olarak hesaplanmıştır. Grup 1 olguların tümör patolojilerinde yoğun bir şekilde berrak hücreli kanser patolojisi görülmekte iken (%87), grup 2 de bu oran %50 şeklindedir. Klinik evre ile patolojik evrelerin karşılaştırılmasında tümör boyutu 10 cm altında bulunan 23 olgunun 8 tanesinde (%34) patolojik evrelerinde artış gözlenmiştir. Bu olguların 5 tanesinde (%21) perinefritik invazyon, 3 tanesinde ise (%13) renal ven invazyonu görülmüştür. Klinik T2b tümörlerde ise 4 olguda (%50) patolojik evre artmıştır. Olguların 2'sinde (%25) perinefritik invazyon, 2 tanesinde ise (%25) vasküler tutulum görülmüştür. Olguların %61'inde klinik ve patolojik evre korele bulunmuştur. Hastaların demografik özellikleri ve tümör karakteristik özellikleri Tablo 1'de açıklanmıştır. Onkolojik sonuçlar değerlendirildiğinde grup 1'deki olguların 4 tanesinde (%17,3) rekürrens görülürken grup 2 de bu sayı 5 olgu (%62,5) şeklindedir. Toplam 9 olguda (%29) rekürrens gelişmiş bunların 5 tanesi (%16) lokal nüks, 4 tanesi ise (%13) uzak metastaz şeklindedir. Uzak metastazların 2 tanesi akciğere birer tanesi ise kemik ve beyine olmuştur. Rekürrens gelişen olguların 4 tanesi Fuhrman grade 3, 5 tanesi ise Fuhrman grade 4 özelliktedir. Her iki gruptan da papiller varyanta sahip olguların tümünde rekürrens gözlenmiştir. Diğer parametrelerin de değerlendirilmesiyle rekürrens ile papiller histolojik varyantın, yüksek Fuhrman derecesinin, vasküler tutulumun ve perinefritik yayılımın ilişkili olduğu gözlenmiştir. Klinik T2b varlığının rekürrens ihtimalini artırdığı ancak tek başına rekürrensle ilişkisi olmadığı gösterilmiştir.

	Klinik evre		Total
	T2a	T2b	
Hasta sayısı	23 (%71)	8 (%29)	31 (%100)
Yaş	58,6 (37-71 yaş)	56,5 (36-60 yaş)	53,2 (36-71)
Cinsiyet (E/K)	16/7	8/0	24/7
Tümör boyutu	86,1 (71-95 mm)	119,6 (103-150 mm)	
Lateralite (Sağ/Sol)	13/10	2/6	15/16
Histolojik alt tip			
Şeffaf hücreli tip	20 (%87)	4 (%50)	24 (%77)
Papiller tip	1 (%4)	2 (%25)	3 (%11)
Kromofob tip	1 (%4)	-	1 (%2)
Ürotelyal tip	1 (%4)	-	1 (%2)
Diğerleri	-	2 (%25)	2 (%8)
Sarkomatoid patern	4	1	5
Patolojik evre			
pT2a	15 (%66)	-	15 (%48)
pT2b	-	4 (%50)	4 (%14)
pT3	8 (%34)	4 (%50)	12 (%38)
Perinefritik invazyon	5 (%21)	2 (%25)	7 (%21)
Renal ven invazyonu	3 (%13)	2 (%25)	5 (%17)
Fuhrman derece			
2	8 (%35)	-	8 (%26)
3	11 (%48)	5 (%62)	16 (%51)
4	4 (%17)	3 (%38)	7 (%23)

Tartışma

Böbrek tümörlerinin tedavisinde tümör boyutu en önemli prognostik faktörlerden biridir. Küçük kitlelerde minimal invazif yöntemler tercih edilmekle birlikte tümör boyutu büyüdükçe daha radikal yaklaşımlar kullanılmaktadır. Böbrek tümörlerinin cerrahisinde ana amaç tümörlü dokuların tamamen çıkarılmasıdır. Bu nedenle büyük renal kitlelerde ilk zamanlar radikal nefrektomi, teknolojinin ve görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesi ile nefron koruyucu yaklaşımlar ve tecrübeli cerrahların yetişmesiyle laparoskopik radikal ve laparoskopik parsiyel nefrektomi uygulanmıştır (6). Bu ameliyat gruplarının birbirleriyle perioperatif ve onkolojik

sonuçlarını karşılaştıran pek çok çalışma bulunmaktadır (9,10). Bizim çalışmamızda tümör boyutu 7 cm ile 10 cm arasındaki grupla, 10 cm'den büyük boyuta sahip grup perioperatif özellikleri ve onkolojik sonuçlarına göre karşılaştırılmıştır. Çalışmada T2b grubunda hasta sayısı az olması nedeni ile istatistiksel analizler anlamsız çıkmış bu yüzden analiz yapılmamıştır. Her 2 grubun yaş ortalaması benzer bulunmuş. Histolojik alt tiplere bakıldığında T2a grubunda %13'lük şeffaf tipte olmayan malignite gözlenirken bu oran T2b grubunda %50'lere çıkmaktadır. Bu sonuç tümör boyutu artışının şeffaf hücreli dışı histolojik alt tip patolojisine sahip olabileceği yorumunu yaptırmaktadır. Literatür incelendiğinde benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Özellikle 10 cm'den büyük renal tümörlerde kromofob ve papiller gibi varyantların daha sık gözlendiği rapor edilmiş, 10 cm altındaki kitlelerde ise %90 civarında şeffaf hücreli tip gözlendiği bildirilmiştir (8,11).

Çalışmaların büyük kısmında tümör boyutunun artışı ile Fuhrman derecesinin de arttığı ve bunun tümörün biyolojik agresifliğinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Rothman ve ark. SEER analizinde 19,932 olgu incelenmiş ve 4 cm'den küçük kitlelerin %85'i, 7 cm'den büyük kitlelerin ise %70'inde düşük dereceler gözlendiği (11). Bu oran bazı çalışmalarda 7 cm'den büyük tümörler için %33-48 seviyelerine kadar inmektedir (12). Bu sonuçlar ile büyük tümörlü hastaların 5 yıllık sağkalımları oldukça düşmüştür (8,13). Mayo klinikten 2003 yılında yapılan bir analizde tümör boyutunun her 1 cm artışında %32'lik yüksek derece artışı olduğu bildirilmiş ancak bu çalışma sadece şeffaf hücreli tiplerde yapılmıştır (14). Bu oranı %13 olarak veren yazarlarda mevcuttur (11). Çalışmamızda da benzer olarak 10 cm üzerindeki kitlelerde daha yüksek Fuhrman dereceleri gözlendiği.

Onkolojik sonuçlar açısından gruplar karşılaştırıldığında 10 cm üzerindeki olgularda daha sık rekürrens olduğu görülmüştür. Patolojik evre atlamasının rekürrens gelişiminde önemli belirleyici bir faktör olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda T2b grupta %50 düzeyinde evre atlaması olmuştur. Literatüre baktığımızda yine Mayo klinikten 2005 yılında yapılan bir çalışmada perinefritik invazyon ve renal ven invazyonu gelişerek evre atlayan olgularda rekürrenssiz sağkalım ve kansere bağlı sağ kalımda ciddi derecede düşme görüldüğü belirtilmiştir (15). Perinefritik invazyon ve renal ven invazyonunun rekürrenste önemli bir belirteç olduğu pek çok çalışmada doğrulanmış ve sağkalıma etkisi belirlenmiştir (8). Novara ve ark. yaptığı çalışmada T2a ve T2b olgular karşılaştırılmış ve kanser spesifik sağ kalımda belirgin fark bulunmamıştır ancak rekürrenste yüksek derece varlığı, şeffaf hücreli varyant varlığı, renal ven invazyonu ve perinefritik invazyon varlığının etkili olduğu gösterilmiştir (16).

Çalışmamızda bazı limitasyonları bulunmaktadır. Özellikle 10 cm üzerindeki olgu sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel analiz sonuçları anlamsız bulunmuş ve çalışmada belirtilmemiştir. Çalışmadaki tüm olgulara açık radikal nefrektomi uygulanmış ve

merkezimizde laparoskopik radikal nefrektomi de yeterli tecrübe bulunmadığı için karşılaştırılma yapılamamıştır. Retrospektif olması ve olguların bir kısmı ile iletişimin kurulamaması nedeniyle sağ kalım analizi yapılamamıştır.

Sonuç

Tümör boyutu büyük olan renal kitlelerde açık radikal nefrektomi güvenle yapılabilmektedir. Tümör boyutunu artması ile tümör derecesinde artış ve şeffaf hücreli olmayan histolojik alt tiplerde artış görülmekte bu da rekürrenste artışa yol açmaktadır. Renal ven invazyonu ve perinefritik invazyon varlığı rekürrenste önemli bir prognostik faktördür.

Çıkar çatışması: Yok

Referanslar

1. Rendon RA, Kapoor A, Breau R et al. Surgical management of renal cell carcinoma: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus. Can Urol Assoc J. 2014 May-Jun; 8(5-6): E398-E412. Published online 2014 June 19. doi: 10.5489/cuaj.1894
2. Lipworth L, Tarone RE, Mc Laughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. J Urol. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8. Review
3. Klatte T, Patard JJ, de Martino M et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. J Urol 2008;179(5):1719-26. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.018. Epub 2008 Mar 17
4. Jeffery NN, Douek N, Guo DY, Patel MI. Discrepancy between radiological and pathological size of renal masses. BMC Urol. 2011;11:2. doi: 10.1186/1471-2490-11-2
5. Ljungberg B, Bensalah K, Bex A et al. Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2015
6. Dağgüllü M, Utanğaç MM, Bozkurt Y ve ark. Laparoskopik radikal nefrektomi deneyimlerimiz. Dicle Tıp Dergisi 2014;41:732-737
7. Wells S. Successful removal of two solid circum renal tumors. BrMed J. 1884;1:758
8. Pierorazio PM, Hyams ES, Lin BM, Mullins JK, Allaf ME. Laparoscopic radical nephrectomy for large masses: critical assesment of perioperative and oncological outcomes of stage T2a and T2b tumors. Urology. 2012 Mar;79(3):570-5doi: 10.1016/j.urology.2011.10.065.
9. Portis AJ, Yan Y, Landman J et al. Long-term follow up after laparoscopic radical nephrectomy. JUrol. 2002 Mar;167(3):1257-62
10. Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. J Urol. 2000 Oct;164(4):1153-9

11. Rothman J, Egleston B, Wong YN, Iffrig K, Lebovitch S, Uzzo RG. Histopathological characteristics of localized renal cell carcinoma correlate with tumor size: a SEER analysis. J Urol. 2009 Jan;181(1):29-33; discussion33-4. doi: 10.1016/j.juro.2008.09.009. Epub 2008 Nov 13
12. Schlomer B, Figenshau RS, Yan Y, Venkatesh R, Bhayani SB. Pathological features of renal neoplasms classified by size and symptomatology. J Urol. 2006 Oct;176(4 Pt 1):1317-20; discussion 1320
13. Tabibi A, Parvin M, Abdi H, Bashtar R, Zamani N, Abadpour B. Correlation between size of renal cell carcinoma and its grade, stage, and histological subtype. Urol J. 2007 Winter;4(1):10-3
14. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. J Urol. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2217-20
15. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM et al. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. Cancer. 2005 Jul 1;104(1):53-60
16. Novara G, Ficarra V, Antonelli A et al; SATURN Project-LUNA Foundation. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? Eur Urol. 2010 Oct;58(4):588-95

The assessment of bone marrow infiltration with 18FDG-PET in non-haematopoietic solid tumors

Hematopoetik olmayan solid tümörlerde 18FDG-PET ile kemik iliği infiltrasyonunun değerlendirilmesi

Ayşe Ocak Duran, Mevlude Inanc, Oktay Bozkurt, Ersin Ozaslan, Mahmut Uçar, Metin Ozkan

Department of Medical Oncology, Erciyes University, Faculty of Medicine, Kayseri, Turkey

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.12.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 31.07.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.92486

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Çalışmamızın amacı, solid tümörlere bağlı kemik iliği metastazı (KİM) düşünülen ve kemik iliği biyopsisi (KİB) yapılmış hastalarda 18F-Fluorodeoxyglucose kullanılarak yapılan pozitron emission bilgisayarlı tomografisinin (18FDG-PET/CT) tanısal değerini araştırmaktır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Solid tümör nedeniyle KİM olduğu düşünülen ve hem 18FDG-PET/CT hem de KİB yapılmış 53 hasta geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR: 53 hasta içinde, 18FDG-PET/CT ile 36 hastada, KİB ile 33 hastada KİM metastazı tespit edildi. 9/53 hastada (16,9%) her iki yöntem de KİM olmadığını gösterdi. 25/53 hastada (47.2%) her iki yöntem de KİM olduğunu gösterdi. 18FDG-PET/CT (+) olan 36 hastadan, KİB'ne göre 25 hastada KİM mevcut idi (yanlış pozitif, 11/36, %30,5). 18FDG-PET/CT (-) olan 17/53 hastadan, KİB'ne göre 8 hastada KİM mevcut değildi (yanlış negatif, 8/17, %47,5). KİB'ne göre KİM olan hastalarda, olmayanlara göre SUVmax değeri önemli derecede yüksek idi [7.1 (2.5-22.2) vs 3.3 (2.2 – 16.0, p = 0.79), p=0.024].

TARTIŞMA ve SONUÇ: Bu ön sonuçlar, kemik iliğinin değerlendirilmesinde 18FDG-PET/CT'nin KİB'den daha üstün olmadığını önermektedir. Bununla birlikte KİM değerlendirilmesi için SUVmax değeri dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kemik iliği metastazı, solid tümör, 18FDG-PET/CT

ABSTRACT

INTRODUCTION: We aimed to investigate the diagnostic value of positron emission computed tomography using 18F-Fluorodeoxyglucose (18FDG-PET/CT) in bone marrow metastasis (BMM) due to solid tumors in patients who underwent bone marrow biopsy (BMB).

METHODS: 53 patients who suspected BMM from solid tumors and underwent both 18FDG-PET/CT scans and BMB were evaluated retrospectively. We also looked at the predictive value of the maximum standardized uptake value (SUVmax) to detection of metastases from solid tumors.

RESULTS: Among 53 patients, BMM was detected in 36 patients via 18FDG-PET/CT and 33 patients via BMB. In 9/53 cases (16,9%) both techniques showed no BMM. In 25/53 cases (47.2%) both techniques unclosed BMM. Among these 36 18FDG-PET/CT (+) patients, 25 patients had BMM according to the BMB (false positive, 11/36 patients, 30,5%). Among 17/53 18FDG-PET/CT (-) patients, 8 patients had BMM according to the BMB (false negative, 8/17 patients, 47.5%). SUVmax in patients with BMM was significantly higher than in patients without BMM according to the BMB [7.1 (2.5-22.2) vs 3.3 (2.2 – 16.0, p = 0.79), p=0.024].

DISCUSSION AND CONCLUSION: These preliminary results suggest that 18FDG-PET/CT could not be superior to BMB for bone marrow assessment. However, SUVmax value should be considered for the assessment of BMM.

Keywords: bone marrow infiltration, solid tumour, 18FDG-PET/CT

Introduction

Bone marrow (BM) is a frequent site of metastatic cancers, in particular from the lymphoma and solid tumors such as lung and breast cancers (1). The early detection of bone marrow metastases (BMM) is very important for staging patients according to the poor

prognostic factors and choosing therapy. (2,3). BM infiltration is found much more frequently (approximately 50–85%) at autopsy and this means that we are unable to recognize with the routine staging procedures (4).

Detection of BMM is difficult and many imaging modalities have been developed

for the assessment of BM. Bone marrow biopsy (BMB) is considered as the “gold standard” method for the assessment of BMM in different cancers (5). Positron emission tomography/computed tomography using ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (^{18}F FDG-PET/CT), which is allowing a complete evaluation of the entire skeleton at relatively low cost has been shown to be a useful modality for staging malignant tumors, evaluating metastasis and efficacy of treatment (6,7). ^{18}F FDG-PET/CT is increasingly used for the detection of metastases and diagnosis of primary bone tumours (8-10). Magnetic resonance imaging (MRI) of bone marrow also one of the current approach for the assesment of BMM (10).

There has been no previous study by now comparing ^{18}F FDG-PET/CT to BMB with respect to bone marrow infiltration caused by solid tumours. In the present study we aimed to evaluate the ability of ^{18}F FDG-PET/CT in detecting BMM in patients with solid tumors. We also looked at the predictive value of the maximum standardized uptake value (SUVmax) to detection of metastases from solid tumors.

Methods

Patient population

From March 2011 to December 2012, 53 consecutive patients (26 women, mean age: 55) with various solid tumours underwent BMB for evaluate BMM were included in the study. ^{18}F FDG-PET/CT was available in all these patients. Inclusion criterion was a timeframe of less than 1 month between ^{18}F FDG-PET/CT and BMB (mean 8.3 days, range 0–31 days, median 10.1 days). The solid tumours consisted of the following: breast carcinoma n = 17, lung carcinoma n = 14 (small cell 7, non-small cell 7), testis carcinoma n = 1, bladder carcinoma n = 1, prostate carcinoma n = 3, nasopharynx carcinoma n = 1, gastric carcinoma n = 3, renal cell carcinoma n = 2, malignant melanoma n = 1, leiomyosarcoma n = 2, colon cancer n = 1, hepatocellular carcinoma n = 1, unknown (NET, AMPULLA) 6. Patients were divided four groups according to the BMB and ^{18}F FDG-PET/CT results: Group 1 was consisted of BM positive and ^{18}F FDG-PET/CT positive patients (n:25), Group 2 was consisted of BM positive and ^{18}F FDG-PET/CT negative patients (false negative group, n=8), Group 3 was consisted of BM negative and ^{18}F FDG-PET/CT positive

patients (false positive group, n=11) and Group 4 was consisted of BM negative and ^{18}F FDG-PET/CT negative patients (n=9).

PET scan:

^{18}F FDG-PET/CT was carried out using a hybrid PET-CT imager (Biograph LSO, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) after injection of ^{18}F FDG. The delay between FDG injection and PET images acquisition (3D mode) ranged from 46 to 184min (median 78min). CT images were recorded for attenuation correction and image fusion using a low-dose CT protocol. PET Images reconstruction was performed using a FORE rebinning and attenuation weighted OSEM algorithm. Fused images were visually interpreted together with standardized uptake value (SUV) recording for each abnormal uptake focus. At visual analysis, an increased, non physiological FDG-uptake, was recorded as positive. The absence of uptake was defined as a negative finding. The maximum standardized uptake value (SUVmax) was determined in regions of interest (ROI) drawn on the attenuation- corrected PET/CT images around suspected lesion sites. SUV calculation for the 3D PET data was performed automatically through the following formula:

$$\text{SUV (g/cc)} = \frac{\text{K(Bq/cc)} \times [\text{b.w(kg)/A}_{\text{inj}}(\text{Bq})]}{1000\text{g/kg}}$$
 where K is the calibrated pixel-value (in Bq/cc), b.w. is the body weight of the patient and A_{inj} is the injected activity in Bq corrected for the decay at the time of acquisition.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS v.16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). The distribution of the variables was analyzed with The Kolmogorov-Smirnov test for comparing the categorical variables, Chi-square test was used. Student t-test and Mann-Whitney U tests were used to compare parametric and non-parametric variables. Data are expressed as mean $\pm$ SD for parametric variables and median (minimum-maximum) for non-parametric variables. $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed in order to determine the best cut-off value of SUVmax and the sensitivity and specificity at that point were obtained for predicting BMM.

Results

From March 20011 to December 2012, 53 consecutive patients with various solid tumours underwent BMB for evaluate BMM were included in the study. ^{18}F FDG-PET/CT was available in all these patients. Main characteristics of patents were presented in Table 1. Median age was 55 years (range: 27–86 years). ^{18}F FDG-PET/CT detected BM lesions in the 36/53 patients and BMB detected BM lesions in the 33/53 patients. In 9/53 cases (16,9%) both imaging techniques showed concordantly no bone marrow infiltration. In 25/53 cases (47.2%) both BMB and ^{18}F FDG-PET/CT unclosed BMM. Among 36 ^{18}F FDG-PET/CT (+) patients, 25 patients had BMM according to the BMB (false positive, 11/36 patients, 30,5%). Among 17/53 ^{18}F FDG-PET/CT (-) patients, 8 patients had BMM according to the BMB (false negative, 8/17 patients, 47.5%). Sensitivity and specificity of ^{18}F FDG-PET/CT was 75% and 45% respectively.

In our study, SUVmax values were available in 36 patients in the study and the SUVmax in patients with BMM was significantly higher than in patients without BMM according to the BMB [7.1 (2.5-22.2) vs 3.3 (2.2 – 16.0, $p = 0.79$), $p=0.024$].

ROC curve analysis showed that SUVmax at a cut-off point of 3.95 mg/L was highly sensitive (83%) and specific (67%) for predicting BMM from solid tumors (AUC = 0.731, $p = 0.026$). Patients were devided two groups according to the best cut-off value of SUVmax for predicting BMM and high BMM rate was seen according to the BMB in high SUVmax group (SUVmax > 3,95, Table 2).

Discussion

The early detection of BMM can significantly change the staging and treatment strategy of the malignant disease. (11,12). As compared to standard morphological methods, molecular imaging techniques applied to BM lesion investigation had high diagnostic accuracy especially in haemato lymphoid disorders (7,13) ^{18}F FDG-PET/CT images are able to show diffuse BM involvement as intense activity throughout the skeletal system (14). However, up to now, only a few studies exist which directly evaluate the sensitivity and specificity of ^{18}F FDG-PET/CT with respect to BMM due to lymphoma and infiltration from solid tumours. Also a few studies compared the

effectiveness of BMB, ^{18}F FDG-PET/CT and MRI with respect to BM infiltration (2, 15,16). A few studies investigating the sensitivity and specificity of the ^{18}F FDG-PET/CT for detection of BM involvement in patients with lymphoma and solid tumors are available. Recently, investigators reported that ^{18}F FDG-PET/CT is highly specific for detection of BM involvement in patients with lymphoma (true negative rate 91 to 100% and a positive predictive value of 100%) (17,18). Daldrup-Link et al. observed the 90% sensitivity in detecting BMM in cancer patients (15).

A few studies compare the effectiveness of MR, ^{18}F FDG-PET/CT and skeletal scintigraphy with respect to BMM in patients with lyphoma and solid tumors. Ghanem et al. reported that MRIs greater sensitivity (78%), specificity (88%), and diagnostic accuracy (82%) than ^{18}F FDG-PET/CT in detecting BMM and infiltration in cancer patients (19). When comparing ^{18}F FDG-PET/CT with bone scintigraphy, initial data suggest that ^{18}F FDG-PET/CT is more sensitive than conventional bone imaging [15,20]. Daldrup-Link et al. observed the following degrees of sensitivity: 90% ^{18}F FDG-PET/CT, 82% MRI and in 71% skeletal scintigraphy in detecting bone marrow infiltration in cancer patients (15).

The significance and the best diagnostic method of bone marrow infiltration in solid tumors remains controversial. In the present study, we observed 33/53 bone marrow involvement by BMB with solid tumors. All patients were assesed with ^{18}F FDG-PET/CT and the sensivity and specifity of ^{18}F FDG-PET/CT was 75% and 45% respectively. Thus, PET scan seems to have a low sensitivity and specifity for the detection of bone marrow infiltration in patients with solid tumors.

According to our results, SUVmax values which obtained from ^{18}F FDG-PET/CT can also be used for predicting BMM from solid tumors. We reported that SUVmax value in patients with BMM was significantly higher than in patients without BMM according to the BMB [7.1 (2.5-22.2) vs 3.3 (2.2 – 16.0, $p = 0.79$), $p=0.024$]. Thus, SUV max value may be used for detection of BM involvement in patients with lymphoma and solid tumors. Our study did not confirm the results of previous studies that investigate the effectiveness of PET scan in lymphomas and solid tumors. In these studies, sensitivity and

specificity of PET scan are higher than our study. Our study population were very heterogeneous in terms of types of cancer and this might create a certain bias in our direct comparison. Further prospective studies with a selected patient group are necessary. According to our results, SUVmax values were predicted BMM with a very high sensitivity and specificity and so, we can use SUVmax values for prediction of BMM from solid tumors.

Conclusion

These preliminary results suggest that ^{18}F FDG-PET/CT could not be superior to BMB for bone marrow assessment. However, SUVmax value should be considered for the assessment of BMM.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflict of interest concerning this article.

Table 1: Characteristics and laboratory parameters of patient population

	BMM (+)	BMM (-)	p	PET/CT(-)	PET/CT(+)	p
Age (years)	58 ± 13	50 ± 8	0.03	60 ± 11	53 ± 12	0.1
Gender (Male)	19 (57%)	8 (42%)	0.3	9 (56%)	18 (50%)	0.7
Smoking (n, %)	8 (24%)	3 (15%)	0.4	3 (18.8)	8 (22%)	0.7
HT (n, %)	5 (15%)	3 (15%)	0.9	2 (12%)	6 (16%)	0.7
SUVmax	7.1(2.5-22.2)	3.3 (2.2-16)	0.02	-	6.6(2.2-22.2)	
WBC	5.1(1.3-16.4)	5.3(1.4-16.6)	0.8	6.3(1.3-9.9)	5.2(1.4-16.6)	0.4
Hemoglobin	10.2 ± 2.4	10.7 ± 2.0	0.3	10.2 ± 2.1	10.5 ± 2.3	0.8
Neutrophil	3.6(0.5-13.2)	3.4 (0.5-9.2)	0.5	3.8(0.5-7.9)	3.5(0.7-13.2)	0.3
Lymphocit	0.6(0.04-2.94)	0.7(0.05-2.9)	0.8	0.6(0.05-2.9)	0.6 (0.04-2.9)	0.8
LDH	557(143-3065)	290 (122-2239)	0.05	434 (139-2239)	557 (122-3065)	0.4
Total protein	6.5 ± 0.8	6.5 ± 0.8	0.2	6.2 ± 0.9	6.2 ± 0.9	0.8
Albumin	3.0 ± 0.8	3.1 ± 0.8	0.8	2.8 ± 0.8	3.1 ± 0.8	0.5

BMM: bone marrow metastasis, PET/CT: positron emission tomography/computed tomography, HT: hypertension, SUVmax: the maximum standardized uptake value, LDH: lactate dehydrogenase

Table 2: Association between high/low groups of SUVmax and BMM

	Low SUVmax Group (n, %)	High SUVmax Group (n, %)	p
BMM (-)	8 (66.7%)	4 (33.3%)	0.005
BMM (+)	4 (16.7%)	20 (83.3%)	

SUVmax: The maximum standardized uptake value, BMM: bone marrow

References

- Shpall EJ, Gee AP, Hogan C, et al. Bone marrow metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996;10:321–343.
- Altehoefer C, Ghanem N, Ho"gerle S, Moser E, Langer M. Comparative detectability of bone metastases and impact on therapy of magnetic resonance imaging and bone marrow scintigraphy in patients with breast cancer. *Eur J Radiol* 2001;40:16–23
- Baur A, Stabler A, Nagel D, et al. Magnetic resonance imaging as a supplement for clinical staging system of Durie and Salmon? *Cancer* 2002;95:1334–1345
- Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer* 1950;3:336–340
- Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhwang H, Alavi A. Biopsy versus FDG-PET/CT in initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1469–76
- Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1614–1620
- Wahl RL, Zasadny K, Helvie M, Hutchins GD, Weber B, Cody R. Metabolic monitoring of breast cancer chemohormonotherapy using positron emission tomography: initial evaluation. *J Clin Oncol* 1993;11:2101–2111
- Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors and comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 2002;13:157–160
- Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1305–1311
- Ribrag V, Vanel D, Leboulleux S, et al. Prospective study of bone marrow infiltration in aggressive lymphoma by three independent methods: whole-body MRI, PET/CT and bone marrow biopsy. *Eur J Radiol.* 2008 May;66(2):325–31. Epub 2007 Jul 24.
- Evangelista L, Baretta Z, Vinante L, et al. Tumour markers and FDG PET/CT for prediction of disease relapse in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Feb;38(2):293–301. doi: 10.1007/s00259-010-1626-7. Epub 2010 Sep 30.
- Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, Segall G, Hawkins R. Value of FDG-PET in the assessment of patient with multiple myeloma. *Am J Radiol* 2005;184: 1199–204.
- Wahl RL, Quint LE, Greenough RL, Meyer CR, White RI, Orringer MB. Staging of mediastinal non-small cell lung cancer with FDG PET, CT, and fusion images: preliminary prospective evaluation. *Radiology.* 1994;191:371–377.
- Chiang SB, Rebenstock A, Guan L, Alavi A, Zhuang H. Diffuse bone marrow involvement of Hodgkin lymphoma mimics hematopoietic cytokine-mediated FDG-uptake on FDG-PET imaging. *Clin Nucl Med* 2003;28:674–6.
- Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG-PET. *AJR Am J Roentgenol* 2001;177:229–236
- Franzius C, Daldrup-Link HE, Wagner-Bohn A, et al. FDG-PET for detection of recurrences from malignant primary bone tumors and comparison with conventional imaging. *Ann Oncol* 2002;13:157–160
- Muslimani AA, Farag HL, Francis S, et al. The utility of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in evaluation of bone marrow involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2008;31:409–412.
- Pelosi E, Penna D, Deandreis D, et al. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52:9–16.
- Ghanem NA, Pache G, Lohrmann C, et al. MRI and (18)FDG-PET in the assessment of bone marrow infiltration of the spine in cancer patients. *Eur Spine J.* 2007 Nov;16(11):1907–12. Epub 2007 Apr 3.
- Ghanem N, Altehoefer C, Ho"gerle S, et al. Comparative diagnostic value and therapeutic relevance of magnetic resonance imaging and bone marrow scintigraphy in patients with metastatic solid tumors of the axial skeleton. *Eur J Radiol* 2002;43:256–261

Operative details after laparoscopic distal pancreatectomy: our experiences in a tertiary center

Laparoskopik distal pankreatektomi operasyon sonuçları: 3.basamak merkez deneyimlerimiz

Hacı Murat Çaycı¹, Umut Eren Erdoğan¹, Evren Dilektaşlı¹, Hasan Çantay¹, Muhammed Doğan¹, Hüseyin Ayhan Kayaoğlu¹

¹T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bursa, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi: 24.02.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 22.03.2017Doi: 10.5505/aot.2017.98250

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Minimal invaziv cerrahi pankreas cerrahisinde giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Çalışmamızda laparoskopik distal pankreatektomi operasyon deneyimi ve erken dönem sonuçlarımızın sunulması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Pankreas gövde ve kuyruk yerleşimli tümoral lezyonlar nedeniyle laparoskopik distal pankreatektomi yapılan 15 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, comorbidite, lezyon özellikleri, cerrahi sonuçlar ve uzun dönem takip sonuçları kaydedildi.

BULGULAR: Laparoskopik distal pankreatektomi yapılan olguların 7'si erkek (%46,6), 8'i kadın (%53,3) idi. Olguların yaş ortalaması 60,4 ± 9,82 idi. Tümör çapı median 40,4 (30-70) mm saptandı. Ortalama çıkarılan lenf nodu 6 (2-12) saptandı. Konversiyon laparotomi 6 (%40) hastada vasküler invazyon veya hemoraji sonrasında uygulandı. Postoperatif dönemde 2 (%13,3) hastada Grade A pankreas fistülü gelişti ve takip süresince spontan kapandı. Ortalama takip süresi 22 aydı (12-36 ay). Takip döneminde duktal adenokarsinomu olan 1 (%9,09) hasta 14. Ayda uzak metastaz nedeniyle eks oldu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Pankreas gövde ve kuyruk yerleşimli benign ve malign lezyonu olan hastalarda laparoskopik distal pankreatektomi klasik cerrahi girişimlere alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Pankreas, kanser, laparoskopi, distalpankreatektomi

ABSTRACT

INTRODUCTION: Minimal invasive surgery is being increasingly used in pancreas surgery. In this study, we aimed to present our laparoscopic distal pancreatectomy experience.

METHODS: Data from 15 patients who underwent laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) due to tumoral lesions of the pancreas, located in the body and tail were retrospectively evaluated. Demographic data, comorbidity, lesion characteristics, surgical outcome and long term follow-up results were recorded.

RESULTS: There were 7 males (46.6%) and 8 females (53.3%) with mean age of 60.4± 9.82 in the study. Mean tumor diameter was 40.4 (30-70) mm and mean derived lymph nodes was 6 (2-12). Conversion laparotomy was necessary in 6 (40%) patients due to invasion of the adjacent vascular structures or hemorrhage. During the post-operative period, 2 patients (13.3%) developed grade A pancreas fistula and spontaneously closed during follow-up. Mean follow-up period was 22 months (12-36). Operation related mortality wasn't seen. During the follow-up period, one (6.6%) patient with ductal adenocarcinoma died due to distant metastasis at post-operative 14th month.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Laparoscopic distal pancreatectomy seems a safe alternative to open surgery in patients with benign and malignant lesions of the pancreas body and tail.

Keywords: Pancreas, cancer, laparoscopy, distal pancreatectomy

INTRODUCTION

Removal of the left part of the portomesenteric vein of the pancreas tissue is described as distal pancreatectomy. Laparoscopic distal pancreatectomy (LDP) is commonly performed in malignant or potential malignant lesions,

located in the pancreas body and tail (1). In pancreas lesions, laparoscopic interventions have started with staging and palliative procedures. First laparoscopic distal pancreatectomy was performed in 1994 (2). Laparoscopy is becoming preferred method

especially in distal lesions with the advantage of does not require any reconstructive procedure contrarily to head lesions (3). On the other hand, minimal invasive resections are still limited due to retroperitoneal localization of pancreas, close adjacency to major vascular structures and the need for experienced surgical team in advance Laparoscopy. Approximately 20% of the distal pancreatectomies are performed laparoscopically in USA in 2015 (4,5). Performing distal pancreatectomy with laparoscopic method provides significant advantages of less morbidity, shorter hospitalization, less wound problems and clear imaging of the anatomic structures during surgery (6).

In this study, we present surgery and follow-up results of patients undergoing LDP.

MATERIAL and METHODS

Data from 15 patients who underwent laparoscopic distal pancreatectomy for pancreas tumor between January 2014 and January 2015 was retrospectively assessed. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Demographic data, body mass index (BMI), comorbidity, the American Society of Anesthesiologist (ASA) score, the tumor diameter, operation time, intraoperative blood loss, postoperative morbidity and mortality, hospitalization time, histopathological diagnosis and follow-up time were recorded.

Preoperative evaluation of lesions and their relationship with adjacent vascular structures was performed by ultrasonography (USG), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Endoscopic ultrasonography is performed if necessary.

Following incision from the umbilicus, pneumoperitoneum (12 mmHg) was created with carbon dioxide. 30° telescope was used for the operations. Intraabdominal region was explored. 3 or 4, 5 mm trochars was placed into abdomen under camera vision. Gastrocolic ligament was opened using high-energy instruments (Harmonic scissors, Ethicon, USA)

along the major curvature of the stomach. Retroperitoneum was dissected in inferior side of the pancreas and pancreas was elevated with blunt and sharp dissections. The splenic artery and vein was revealed. Superior side of the pancreas was dissected and the pancreas was totally suspended. After the pancreas body and tail sections were completely mobilized, pancreas was divided by using an endoscopic linear stapler (EchelonFlex™, Ethicon, USA) min. 2 cm away from the tumoral lesion. Splenic artery and vein were taken into the stapler in splenectomy performed cases. Kimura technique was applied by the pancreatic minor vein and the arteries were clipped and cut in spleen preserved ones. Specimen was placed into an organ bag (Endobag™, Covidien, USA) and was taken out via pfannenstiel mini-incision. Fibrin tissue sealent (Tissel™, Baxter) was sprayed to pancreatic stapling line and an adsorbent drain was placed into the pancreas stump.

Drain amylase detected 3fold higher than simultaneous serum amylase is accepted as pancreatic fistula based on the criteria defined by the international pancreatic fistula group (The International Study Group of Pancreatic Fistula (ISGPF) (7).

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version 21.0 (SPSS. Inc., Chicago, IL) software. Mean $\pm$ standard deviation for parametric values and median values (minimum-maximum) for non-parametric data were expressed.

RESULTS

Patient demographics, BMI, comorbidity, tumor diameter and location and ASA scores are presented in Table 1. Three patients had hypertension (20%), two patients had type 2 diabetes mellitus (13.3%) and three patients (20%) had both. Spleen was preserved in four patients with Kimura technique. The median tumor diameter was 40.4 mm (30-70 mm). Tumor localization was observed at similar rates in the pancreas body and tail (60% and 40%, respectively).

Table 1: Demographic data of the patients and disease morphology

n

Gender	
F/M	8 (53.3%) / 7 (46.6%)
Age (years)	60.4 ± 9.82
BMI (kg/m²)	29.6 ± 6.22
Comorbidity	8 (53.3%)
Tumor diameter (mm)	40.4 (30-70)
Tumor localization	
Body	9 (60%)
Tail	6 (40%)
ASA	4 (26.6%) / 10 (66.6%)
1/2/3	/ 1 (6.66%)

BMI: Body mass index

Conversion laparotomy was necessary in six patients (40%). The conversion reason was invasion of the adjacent vascular structures in two patients and hemorrhage was in four patients (Table 2). The mean duration of laparoscopic operations was 144.3 minutes (160-210). During the postoperative follow up period, acute neurologic infraction was seen in one (6.66%) patient and treated with medical treatment. Pancreatic fistula was detected in two (13.3%) patients, both was Grade A. An approximate daily drainage was 50-100 cc. First patient was discharged at postoperative 11th days and the second was 15th. Both patients were discharged with drains. The patients were requested to record daily drainage amounts and checked every week. The fistulas were closed on postoperative 30th and 45th days. No mortality occurred during the postoperative period.

The final histopathologic examination revealed ductal adenocarcinoma in five cases (33.3%), mucinous cystadenoma in eight cases (53.3%) and serous cystadenoma in two cases (13.3%) (Table 3). Surgical margins were negative in all malignant patients and they underwent adjuvant chemotherapy program. The mean number of the lymph nodes was 6 (2-12).

Table 2: Operative and post operative follow up data

	n
--	---

Operation technique	
Laparoscopy	9 (60%)
Conversion	6 (40%)
Operation time (minutes)	144.3 (110-210)
Morbidity	3 (20%)
Mortality	-
Pankreatic Fistula	2 (13.3%)
Hospital stay (days)	6.8 (4-15)
Follow-up time (month)	22 (12-36)

The mean duration of follow-up was 22 months (12-36 months). In long term follow up, one patient (6.6%) died due to distant metastasis at the postoperative 14th month. No metastasis or local recurrence was detected in the other patients (Table 2).

Table 3: Histopathologic examination of the specimens

	n
Pathological diagnosis	
Ductal Adenocarcinoma	5 (33.3%)
Mucinous Cystadenoma	8 (53.3%)
Serous Cystadenoma	2 (13.3%)
Lymph Node	6 (2-12)

DISCUSSION

Pancreatic ductal adenocarcinoma is the 5th leading cause of mortality associated with cancer and the rate of 5-year survival is only 6% after diagnosis (8). In case of pancreas cancer, the only potential curative treatment choice is surgery. Approximately 20% of the pancreas cancers are located in the body and tail. Presence of non-specific symptoms at early stages of disease leads to late diagnosis and at the time of diagnosis, 80% of the patients have unresectable disease due to metastasis or major vascular invasion (9,10).

Pancreatic cystic tumors which have premalignant potential should be resected to avoid cancer progression. The prevalence of pancreatic cystic tumors is 2.5%, which increases with age and reaches 10% after 7th decade (11). They are divided into subgroups as

serous cystadenoma (SCA), mucinous cystic neoplasia (MCN), intraductal papillary mucinous neoplasia (IPMN) and solid pseudopapillary neoplasia (SPN) with the prevalence rates of IPMN (38%), MCN (23%) and SCA (16%) (12). The malignancy risk was approximately 17% for MCN, 45% for IPMN located in the main ductus, and <1% for SCA (11). Because they have malignancy potential, surgical resection is important for MCN and IPMN (13). Because small-diameter serous cystadenomas have low malignancy potential, they can be followed up. On the other hand, serous cystadenomas with large diameter should be resected (12). Eight patients were operated for mucinous cystadenoma in our study.

In patients with suspected malignancy, regional lymph nodes should also be dissected along with distal pancreatectomy. Some authors suggest splenectomy in these cases to be able to resect adequate lymph node dissection. On the other hand, growing interest in splenic immunological function has led surgeons to perform distal pancreatectomy with spleen preservation. This can be performed either by preserving the splenic vessels as in Kimura technique or by resecting them as in Warshaw's technique relying on the blood inflow through the short gastric vessels. Lymph nodes should be dissected along the splenic vessels in Kimura technique applied patients. Warshaw's technique has advantages of lower intraoperative blood loss, shorter operative time, reduced hospital stay and a lower complication rate. In cases of distal pancreatectomy with or without splenectomy, no significant differences were detected with respect to major complications ie, pancreatic fistula with similar rates (14). However, in patients with preserved spleen, perioperative infection and hospitalization durations were reported to be reduced (14). Spleen was preserved in our 4 patients. Splenectomy was performed in the other ones due to close adjacency of the lesion to spleen hilus or bleeding from the spleen capsule.

Laparoscopy has well known advantages to open surgery and localization of the pancreatic lesion, malignancy and tumor diameter are not limiting factors for laparoscopic procedures (15). Operation times of laparoscopic distal pancreatectomy were

reported shorter, equal or longer when compared to open surgery (15). Variability in operation times was explained by surgical experience (16). The mean operation time was 144.3 minutes (60-210) in our cases, which was consistent with the literature data (15). The conversion rate was reported to be 0-33% in literature (17). Obesity, adhesions, large and proximally located tumors, difficulty in localization of intraoperative lesions, hemorrhage or margin positivity were the reported reasons to conversion. Local fibrosis and inflammation can reduce tumor mobilization in case of malignant lesions, located in the pancreas tail and complicate dissection in this region (18). We observed a conversion rate of 40% in our trial. Conversion reasons were hemorrhage or invasion of adjacent vascular structures in our cases.

Following laparoscopic distal pancreatectomy, morbidity was reported at an approximate rate of 26-40% (19). In our study, we detected a morbidity rate of 20%. Pancreas fistula occurs as a result of the failure in closure of the pancreatic ductus. Fistula rates have been reported distinctly between studies due to differences in fistula definition and classification. Some studies were accepted fistula in only intervention required cases. Thus, the International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF) made a definition and classification (7). Pancreatic fistula rates were reported to be similar following laparoscopy and open surgery, ranging between 13% and 50% (19,20). There were no differences between suture and stapler use in pancreas stump in some studies (21). However, the others reported potential effect of stapler using in preserving fistula formation especially 2.5-mm stapler than 4.5-mm (21). In our cases, we used stapler routinely for dividing the pancreas however fistula developed in 2 patients. In case of fistula occurrence, up to 90% of the patients can achieve recovery with conservative approaches as in cases (22). Patients, who are refractory to medical treatment, may require radiologic drainage, and they may rarely need surgery (22). In some studies, somatostatin analogues were claimed to prevent fistula development (22,23). Somatostatin analogues were particularly recommended for patients with soft pancreas tissue, small-diameter pancreatic ductus and marked intraoperative

blood loss (23).

Hospitalization in laparoscopic resected patients is shorter in most literature and was reported as 6-27 vs. 5-22 days following open and laparoscopic resections, respectively (15,17,19). In our trial, mean hospitalization time was 6.8 days.

Surgical outcome of LDP is similar to open. Positive surgical margins were reported as 0-26% vs. 0-27%, dissected lymph nodes were 6-14 vs. 9-17, primary tumour diameters were 2.5-3.3 vs 3-7.7 cm. specimen lengths were 7.7-9.4 vs. 9.4-10 cm. in LDP and open distal pancreatectomy respectively. (15,19,20). Various reports had showed that small tumour size is a selection bias for laparoscopic procedures (19,20). In our patients; mean tumour diameter is 40.4 (30-70) mm and mean count of dissected lymph nodes is 6 (2-12). Long-term oncologic outcomes of LDP in malignant cases is also similar to open. Average 3 years survival was reported as 36% and a median survival time was 15-23 months (24). The average follow up period is 22 months (12-36) in our study. Only one patient with ductal adeno carcinoma had died in post-operative 14th month due to distant metastasis occurred after surgery. The other patients under follow up period are still disease free.

Mortality has been reported as <1% in LDP cases (19,20). No operation related mortality was observed in our patients.

CONCLUSION

Having experience on advanced laparoscopic methods is determinant in laparoscopic distal pancreatectomy. LDP is adopted as an effective and safe, standard procedure in benign lesions. However, in malignant patients, the place of laparoscopy will be clearer upon prospective randomised studies.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

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

REFERENCES

1. Lee MK, Vollmer CM. The current state of minimally invasive distal pancreatectomy. *Curr Surg Reports* 2013; 1: 106-13.

2. Gagner M, Pomp A. Laparoscopic pylorus-preserving pancreato duodenectomy. *Surg Endosc* 1994; 8: 408-410.
3. Eom BW, Jang JY, Lee SE, Han HS, Yoon YS, Kim SW. Clinical outcomes compared between laparoscopic and open distal pancreatectomy. *Surg Endosc* 2008; 22: 1334-8.
4. Casadei R, Ricci C, D'Ambra M, et al. Laparoscopic versus open distal pancreatectomy in pancreatic tumours: a case-control study. *Updates Surg* 2010; 62: 171-4.
5. Kooby DA, Gillespie T, Bentrem D, et al. Left-sided pancreatectomy: a multicenter comparison of laparoscopic and open approaches. *Ann Surg* 2008; 248: 438-43.
6. Fisher SB, Kooby DA. Laparoscopic pancreatectomy for malignancy. *J Surg Oncol* 2013; 107: 39-50.
7. Pratt WB, Maithel SK, Vanounou T, et al. Clinical and economic validation of the international study group of pancreatic fistula (ISGPF) classification scheme. *Ann Surg* 2007; 245: 443-51.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29.
9. Werner J, Combs SE, Springfield C, Hartwig W, Hackert T, Büchler MW. Advanced-stage pancreatic cancer: therapy options. *Nat Rev Clin Oncol* 2013; 10: 323-33.
10. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW, et al. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2014: NCCN guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw* 2014; 12: 1083-93.
11. Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013; 144: 1303-15.
12. Valsangkar NP, Morales-Oyarvide V, Thayer SP, et al. 851 resected cystic tumors of the pancreas: a 33-year experience at the Massachusetts General Hospital. *Surgery* 2012; 152: S4-12.
13. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Adsay V, et al: International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012; 12: 183-97.
14. Fernández-Cruz L, Orduña D, Cesar-Borges G, López-Boado MA. Distal pancreatectomy: en-bloc splenectomy vs spleen-preserving pancreatectomy. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 93-8.
15. Limongelli P, Belli A, Russo G, et al. Laparoscopic and open surgical treatment of left-sided pancreatic lesions: clinical outcomes and cost-effectiveness analysis. *Surg Endosc* 2012; 26: 1830-6.
16. Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, Fisher SB, Maithel SK, Sarmiento JM, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy: trends and lessons learned through an 11-year experience. *J Am Coll Surg* 2012; 215: 167-176.
17. Liang S, Hameed U, Jayaraman S. Laparoscopic pancreatectomy: indications and outcomes. *World Gastroenterol* 2014; 20: 14246-54.
18. De Rooij T, Jilesen AP, Boerma D, et al. A nationwide comparison of laparoscopic and open distal pancreatectomy for benign and

- malignant disease. J Am Coll Surg 2015;220:263-270.
19. DiNorcia J, Schroe BA, Lee MK, Reavey PL, Rosen SJ, Lee JA, et al. Laparoscopic distal pancreatectomy offers shorter hospital stays with fewer complications. J Gastrointest Surg 2010; 14: 1804-1812.
 20. Finan KR, Cannon EE, Kim EJ, Wesley MM, Arnoletti PJ, Heslin MJ, et al. Laparoscopic and open distal pancreatectomy: a comparison of outcomes. Am Surg 2009; 75: 671-679.
 21. Zhou W, Lv R, Wang X, et al. Stapler vs suture closure of pancreatic remnant after distal pancreatectomy: a meta-analysis. Am J Surg 2010; 200: 529-36.
 22. Callery MP, Pratt WB, Vollmer CM Jr. Prevention and management of pancreatic fistula. J Gastrointest Surg 2009;13:163-73.
 23. McMillan MT, Vollmer CM Jr. Predictive factors for pancreatic fistula following pancreatectomy. Langenbecks Arch Surg. 2014;399:811-24.
 24. Marangos IP, Buanes T, Røsok BI, Kazaryan AM, Rosseland AR, Grzyb K et al. Laparoscopic resection of exocrine carcinoma in central and distal pancreas results in a high rate of radical resections and long postoperative survival. Surgery 2012; 151: 717-723.

The clinicopathological characteristics of the patients with solid pseudopapillary tumor of the pancreas

Pankreasın solid psödopapiller tümörlü hastaların klinikopatolojik özellikleri

Yakup Bozkaya, Nuriye Yıldırım Özdemir, Mutlu Doğan, Efnan Algın, Ozan Yazıcı, Öznur Bal, Nurullah Zengin

Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi:29.11.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 10.05..2017 Doi: 10.5505/aot.2017.53824

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada kliniğimizdeki pankreas solid psödopapiller tümörlü (SPT) hastaların klinik verileri eşliğinde tedavi ve takip uygulamaları ile bunların sonuçları tartışılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Eylül 2005- Ocak 2016 yılları arasında kliniğimizde SPT tanısı alan 12 hastanın klinik ve patolojik parametreler, aldıkları tedaviler ve uzun süreli takip sonuçları açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların 2/3'ü kadın ve median yaş 39.5 (aralık 19-71) idi. Primer tümörün en sık yerleşim yeri (58.3%) pankreas kuyruk kesimi idi. Cerrahi tedavi olarak 7 hastaya distal pankreatektomi, 4 hastaya Whipple, 1 hastaya ise total pankreatektomi uygulanmıştı. Ortalama tümör boyutu 8.4 cm (4-15) olarak saptandı. 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) saptandı. Üç hasta malign SPT olarak düşünüldü ve bu hastalardan birine adjuvan kapesitabin kemoterapisi sonrası adjuvan radyoterapi verildi. Geriye kalan iki hastaya ise adjuvan gemicitabin kemoterapisi verildi. Medyan genel ve hastalıksız sağkalıma ulaşamadı. Medyan takip süresi 25.1 ay (1.9-84.1 ay) idi ve takiplerde 3 (25%) hastada nüks meydana geldi.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Pankreasın SPT'inde lenf nodu tutulumu, LVI, PNI, ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktörler olabilir. Bu hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi düşünülebilir. Ancak SPT'de kötü risk faktörlerinin belirlenmesi ve kötü risk grubundaki hastalarda adjuvan tedavinin yerini belirleyebilmek için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pankreasın psödopapiller tümörü, malign psödopapiller tümör, pankreatektomi, gemicitabin

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study we aimed to evaluate the follow up and treatment modalities along with the results of the patients with pancreatic pseudopapillary tumors (SPT)

METHODS: We evaluated the clinical and pathological parameters, treatments and long-term follow-up results of 12 patients diagnosed with SPT between 2005 and 2016 in our clinic.

RESULTS: Two thirds of patients were female and median age was 39.5 years (range 19-71). Pancreatic tail (%53.8) was the most common site for tumor localization. Distal pancreatectomy (n=7), Whipple surgery (n=4) and total pancreatectomy (n=1) were the surgical procedures. Mean tumor diameter was 8.4 cm (range= 4-15 cm). We identified perineural invasion (PNI) in 3 patients and lymphovascular invasion (LVI) in 2 patients. Three patients received adjuvant radiotherapy following 6 cycles of adjuvant chemotherapy since they were considered as malign SPT. Two of them received 6 cycles of gemcitabine whereas the other one was 6 cycles of capecitabine as adjuvant chemotherapy. Median overall and disease-free survival were not reached. Only 3 (25%) patients relapsed at a median follow-up of 25.1 months (range= 1.9-84.1).

DISCUSSION AND CONCLUSION: We consider that nodal involvement, LVI, PNI, advanced age and male gender might be poor prognostic factors in SPT. Ajuvant chemotherapy and/or radiotherapy might be considered for these patients. However, we need prospective clinical trials to determine poor risk factors and the treatment modalities for the patients with poor prognostic factors.

Keywords: Pancreatic pseudopapillary tumor, malign pseudopapillary tumor, pancreatectomy, gemcitabine

Giriş

Pankreasın kistik lezyonları sık görülmekle birlikte çoğunluğunu psödokist ve retansiyon kisti oluşturmaktadır. Kistik lezyonların %10-15 kadarı ise kistik neoplazilerdir (1). Pankreasın solid psödopapiller tümörü (SPT), oldukça nadir görülen düşük malign potansiyele sahip bir tümördür. Daha çok 20-40 yaş arasındaki kadınları etkilemektedir (2). Asemptomatik oldukları gibi dispeptik yakınmalar, erken doyumluk, bulantı, kusma ve abdominal kitle başvuru semptomları olabilir (3,4).

Radyolojik görüntülemelerde genellikle iyi sınırlı, solid, kistik ve kalsifikasyon içeren bir kitle olarak karşımıza çıkmaktadır [5]. Tanı çoğunlukla postoperatif olarak konulmaktadır. Temel tedavisi cerrahi olup hastaların %95 inden fazlasında kür sağlanmaktadır (6,7). Bu çalışmada kliniğimizde pankreas SPT'li 12 hastanın klinik verileri eşliğinde tedavi ve prognozları değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2005- Ocak 2016 tarihleri arası Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğine başvuran 639 pankreas malignite tanısı almış hastaların dosyası retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik olarak pankreas SPT tanısı almış 12 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru semptomu, performans durumu gibi klinik parametreler, tümör çapı, lenfovasküler invazyon (LVI), perinöral invazyon (PNI), lenf nodu metastazı gibi patolojik parametreler ve aldıkları tedaviler açısından değerlendirildi. Performans durumunu değerlendirmede Eastern Cooperative Oncology Group Scale (ECOG) performans skalası, evreleme Dünya Sağlık Örgütü 2010 (WHO-2010) tümör sınıflamasına göre yapıldı.

Hastaların yaşam durumları hem hasta dosyalarından hem de Türkiye Cumhuriyeti Merkezî Nüfus İdare Sistemi kayıtlarından kontrol edilerek tespit edildi.

Bulgular

Toplam 639 pankreas maligniteli hastanın 12'sinde (1.8%) SPT tespit edildi.

Hastaların klinikopatolojik özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir. Hastaların 2/3'ü kadın ve median yaş 39.5 (19-71) idi. En sık başvuru semptomu karın ağrısı (58.3%) olmakla birlikte 2 hastada (16.7%) rutin inceleme sırasında insidental olarak saptandı. Daha önceden en az komorbid bir hastalığa sahip hastalık oranı 66.7% (n=8) ve komorbid hastalıklar içinde en sık (50%, n=4) diyabetes mellitus saptandı. Tanı döneminde performans skoru 75% hastada 0-1 idi. Primer tümörün en sık yerleşim yeri (58.3%) pankreas kuyruk kesimi idi. Bütün hastalarda tanı öncesi karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9) normal olarak bulundu. Cerrahi tedavi olarak 7 hastaya distal pankreatektomi (5'i splenektomisiz, 2'si splenektomi) 4 hastaya Whipple, 1 hastaya ise total pankreatektomi uygulanmıştı. Ortalama tümör çapı 8,4 cm (4-15) olarak saptandı.

Cerrahi tedavi esnasında 8 hastada lenf nodu disseksiyonu yapılmıştı ve bu hastaların sadece birinde lenf nodu metastazı saptandı. Histopatolojik değerlendirmede, 3 hastada perinöral invazyon (PNI) ve 2 hastada lenfovasküler invazyon (LVI) bulundu. Üç hasta malign SPT olarak düşünüldü ve bu hastalardan birine adjuvan oral kapesitabin kemoterapisi sonrası adjuvan radyoterapi verildi. Geriye kalan iki hastaya ise adjuvan gemsitabin kemoterapisi verildi.

Medyan takip süresi 25,1 ay (95% CI, 1.9-84,1 ay) ve medyan genel ve hastalıksız sağkalıma ulaşamadı. Takiplerde 3 (25%) hastada nüks meydana geldi. Nüks gelişen hastaların medyan yaşı 61 ve bu hastaların 2'si tanı döneminde PNI ve LVI olan erkek hastalardı. Yine takiplerde 3 hasta öldü. Bunlarda biri SPT dışı nedenlere bağlı diğer 2 si ise (sırasıyla nüks tarihinden 6 ve 10 ay sonra) SPT nedeniyle meydana geldi.

Tartışma

Pankreasın SPT bütün kistik pankreas tümörlerin %3 ünü ve egzokrin pankreas tümörlerin ise yaklaşık %1-2 sini oluşturan nadir görülen tümörlerdir (8,9). SPT bütün yaş grubunda görülebilmeye karşın en sık genç yaş (ortalama 27) gruptaki kadınları etkilemekte ve kadın/erkek oranı yaklaşık 8:1 olarak bulunmuştur (10). Merkezimizde de SPT

hastalık oranımız 1.8% ile önceki çalışmalardaki oranlara benzer olarak bulundu. Bizim vaka serimizde kadın hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte önceki çalışmalara nazaran kadın/erkek oranı (K/E=2) daha düşüktü.

Solid psodopapiller tümörlü hastalar genellikle karın ağrısı, bulantı kusma ile daha az sıklıkta sarılık ve hematemez şikayetiyle başvurabildiği gibi herhangi bir semptom olmadan asemptomatik olarak da başvuru olabilir (11,12). Tanı döneminde ortalama tümör çapı 9.5 cm olarak saptanmakla birlikte non-spesifik semptomlar veya asemptomatik hastalık olması nedeniyle 30 cm'ye varan boyutlarda karşımıza çıkabilmektedir (9,13). Çalışmamızda yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde hastaların 58.2% sinde non-spesifik olarak karın ağrısı vardı ve asemptomatik hastalık oranı 16.7% idi. Ortalama tümör çapı 8,4 cm ile yine diğer çalışmalara benzer olarak bulundu.

Lokalizasyon olarak SPT genellikle pankreas kuyruk kesiminde iyi sınırlı kapsülle çevrili bir tümöral yapı olarak karşımıza çıkmaktadır (14). Hastalar pankreasta yerleşim gösteren izole bir kitle ile başvursa da bazı hastalarda dağınık çok sayıda kitlesel yapı görülebilmektedir (15). Çalışmamızda en sık (58.3%) pankreas kuyruk kesiminde ve bütün hastaların tanı döneminde pankreasta izole tek kitlesi vardı. SPT için spesifik herhangi bir tümör markırı mevcut olmamakla birlikte genellikle CA 19-9 ve CEA normal düzeylerde saptanmaktadır (3,10). Bütün hastalarımızda benzer olarak CEA ve CA19-9 seviyeleri normal sınırlarda saptandı.

SPT düşük malignite potansiyeli olması nedeniyle tanı döneminde yaklaşık 85%'i pankreasa sınırlı iken geriye kalan 10-15% kadarı ise metastaz ile başvurmaktadır. En sık metastaz bölgeleri ise karaciğer, bölgesel lenf nodları, omentum ve peritondur (16). Hem lokal hem de metastatik hastalık grubunda temel tedavi cerrahidir. Tümör yerleşim yerine göre pankreatoduodenektomi veya distal pankreatektomi ± splenektomi yapılmaktadır. Daha radikal cerrahiler veya geniş lenf nodu disseksiyonu lokalize hastalık durumunda genellikle önerilmez. Bizim serimizde de tüm hastalara radikal cerrahi yapılmasının yanı sıra

8 hastamızda lenf nodu disseksiyonu yapılmıştı. Bunlar arasında sadece bir hastada lenf nodu metastazı saptandı. Bu hasta grubunda lenf nodu metastaz oranı düşük saptanması nedeniyle geniş lenf nodu disseksiyonu önerilmeyebilir. Ancak vaka sayımızın az olması nedeniyle bu konuda geniş hasta sayısı ile prospektif çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

Lokal ileri unrezektabl olan hastalarda tümörü küçültmek ve sonrasında cerrahi tedavi yapmak için gemesitabin ve radyoterapinin etkinliği birkaç çalışmada gösterilmiştir (17-19). SPT'nin tedavisinde adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin rolü açık değildir. Hasta serimizde kötü prognostik faktör olarak lenf nodu tutulumu ve PNI ile LVI tutulum olan bir hastamızda kapesitabin sonrası adjuvan radyoterapi verildi ve takiplerde nüks gelişmedi. Malign özellikler taşıyan diğer iki hastamıza adjuvan tedavi olarak sadece gemesitabin verildi ancak takiplerde nüks gelişti. Yapılacak daha yüksek sayılı hasta içeren çalışmalar bize nüks açısından daha riskli bir grup tanımlayabilir ise adjuvan tedavi verilecek bir alt grup belirlenmesi mümkün olabilir.

Malign özellikler daha çok erkek ve yaşlı hastalarda görülmektedir (20). PNI ve LVI ve pankreatik dokuların derin invazyonu malignite ve cerrahi tedavi sonrası nüks ile ilişkilidir (20-22). Kang ve arkadaşlarının 33 hastada yaptığı retrospektif çalışmada tümör çapının 5 cm'nin üzerinde olması tek değişkenli analizde malign potansiyel için anlamlı raporlanmıştır (21). Takiplerde nüks gelişen 3 hastamızda tanı döneminde medyan yaş 61, 2 si erkek ve 2 hastanın histopatolojilerinde LVI ile PNI mevcuttu. Malign potansiyel sahip 3 hastamızın tümör çapı 5 cm üzerindeydi (sırasıyla 7,8,15 cm). Mevcut verilerimiz literatür ile tamamen uyumlu idi.

Sonuç olarak pankreasın SPT'inde lenf nodu tutulumu, LVI, PNI, ileri yaş ve erkek cinsiyet kötü prognostik faktörler olabilir. Bu hastalarda kemoterapi ve/veya radyoterapi düşünülebilir. Ancak SPT'de kötü risk faktörlerinin belirlenmesi ve kötü risk grubundaki hastalarda adjuvan tedavinin yerini belirleyebilmek için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Conflict of interest: None**Çıkar Çatışması:** Yok**Tablo 1.** Hastaların klinikopatolojik özellikleri

Klinik Özellikler	Hasta Sayısı (%)
Yaş	
Medyan (yıl)	39.5
Min - Max	19-71
Cinsiyet	
Kadın	8 (66.7)
Erkek	4 (33.3)
Semptom	
Karın ağrısı	7 (58.4)
Bulantı-kusma	1 (8.3)
Sarılık	1 (8.3)
İshal ve kilo kaybı	1 (8.3)
Aseptomatik	2 (16.7)
Komorbidite	
0	4 (33.3)
1	5 (41.7)
≥2	3 (25)
Lokalizasyon	
Baş	4 (33.3)
Gövde	1 (8.3)
Kuyruk	7 (58.4)
Boyut (ortalama,cm)	8.4 (4-15)
Perinöral İnvazyon	3 (25)
Lenfovasküler İnvazyon	2 (16.7)
Cerrahi tedavi	
Distal pankreatektomi+/- splenektomi	7 (58.4)
Pankreatikoduodenektomi	4 (33.3)
Total pankreatektomi	1 (8.3)

Kaynaklar

1. Çoker A. Pankreasın kistik lezyonları. Türkiye Klinikleri. 2015;8:34-42.
2. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. Pancreas. 2006;32:276-80.
3. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. J Am Coll Surg. 2005;200:965-72.
4. Chen S, Zou S, Dai Q, Li H. Clinical analysis of solid pseudopapillary tumor of the pancreas: report of 15 cases. Hepatobiliary Panc Dis Int. 2008;7:196-200.

Address for correspondence: Uzm. Dr. Yakup Bozkaya, Ankara Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, 06100 Altındağ Ankara 06100 Ankara - Türkiye

e-mail: dr_yakupbozkaya@hotmail.comAvailable at www.actaoncologicaturcica.com

Copyright ©Ankara Onkoloji Hastanesi

5. Tang LH, Aydın H, Brennan MF, Klimstra DS. Clinically aggressive solid pseudopapillary tumors of the pancreas. A report of two cases with components of undifferentiated carcinoma and a comparative clinicopathologic analysis of 34 conventional cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:512-9.
6. Hassan I, Celik I, Nies C, Zielke A, Gerdes B, Moll R, et al. Successful treatment of solid pseudopapillary tumor of the pancreas with multiple liver metastases. *Pancreatol.* 2005;5:289-94.
7. Salvia R, Bassi C, Festa L, Falconi M, Crippa S, Butturini G, et al. Clinical and biologic behavior of pancreatic solid pseudopapillary tumors: report on 31 consecutive patients. *J Surg Oncol.* 2007;95:304-10.
8. Klimstra DS, Adsay NV. Tumors of the pancreas and ampulla of Vater. In: Odze RD, Goldblum JR, editors. *Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas.* 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders; 2009. pp. 944-6.
9. Thompson LDR, Heffess CS. Pancreas. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, editors. *Diagnostic surgical pathology.* 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. pp. 1469-71.
10. Yu PF, Hu ZH, Wang XB, Guo JM, Cheng XD, Zhang YL, et al. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a review of 553 cases in Chinese literature. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1209-14.
11. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J, Hruban RH, Fishman EK, Ahuja N, et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a large single-institutional series. *J Am Coll Surg.* 2009;208:950-9.
12. Apostolidis S, Papavramidis TS, Zatagias A, Michalopoulos A, Papadopoulos VN, Paramythiotis D, et al. Hematemesis, a very rare presentation of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas: a case report. *J Med Case Rep.* 2008;2:271.
13. Chen X, Zhou GW, Zhou HJ, Peng CH, Li HW. Diagnosis and treatment of solid-pseudopapillary tumors of the pancreas. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4:456-9.
14. Klimstra DS, Wenig BM, Heffess CS. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: a typically cystic carcinoma of low malignant potential. *Semin Diagn Pathol.* 2000;17: 66-80.
15. Li HX, Zhang Y, Du ZG, Tang F, Qi XQ, Yin B, et al. Multi-centric solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Med Oncol.* 2013;30:330.
16. Mao C, Guvendi M, Domenico DR, Kim K, Thomford NR, Howard JM. Papillary cystic and solid tumors of the pancreas: A pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the world's literature. *Surgery.* 1995;118: 821-828.
17. Maffuz A, Bustamante F, Silva J, TorresVargas S. Preoperative gemcitabine for unresectable, solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *Lancet Oncol.* 2005;6:185-6.
18. Matsunou H, Konishi F. Papillary cystic neoplasm of the pancreas: a clinicopathologic study concerning the tumor aging and malignancy of nine cases. *Cancer.* 1990;65:283-91.
19. Fried P, Cooper J, Balthazar E, et al. A role for radiotherapy in the treatment of solid and papillary neoplasms of the pancreas. *Cancer.* 1985;56:2783-5.
20. Machado CM, Machado AM, Bacchella T, Jukemura J, Almeida JL, Cunha JE. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas: distinct patterns of onset, diagnosis, and prognosis for male versus female patients. *Surgery.* 2008;143:29-34.
21. Kang CM, Kim KS, Choi JS, Kim H, Lee WJ, Kim BR. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas suggesting malignant potential. *Pancreas.* 2006;32:276-80.
22. Nishihara K, Nagoshi M, Tsuneyoshi M, Yamaguchi K, Hayashi I. Papillary cystic tumors of the pancreas: assessment of their malignant potential. *Cancer.* 1993;71:82-92.

The depression and related factors among cancer patients and their family caregivers in Turkish Population

Türk Toplumunda kanserli hastalar ve yakınları arasındaki depresyon ve depresyonla ilişkili faktörler

Başak Bala Öven Ustaalioglu¹, Ezgi Acar¹

¹Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü

²Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi: 25.10.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 28.02.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.81994

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Kanserli hastalar arasında depresyon oranı %29 olarak bildirilmiştir. Depresyon varlığı, hem hastayı, hem de hastaya bakmakla yükümlü aile üyelerini olumsuz yönde etkiler. Bu çalışmada, kemoterapi alan hastalar ve onlara bakmakla yükümlü yakınlarında depresyon varlığını, sosyo-demografik faktörler ve günlük aktivitelerin depresyonla ilişkisini değerlendirdik.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Toplam 302 kanser hastası ve 302 yakınına inceledik. Depresyonu Beck Depresyon Envanteri (BDE) ile değerlendirdik. Depresyon için sınır değeri 17 olarak kabul ettik ve depresyonla ilişkili sosyo-demografik özellikleri analiz ettik.

BULGULAR: Depresyon skorları hasta grupta yakınlarına göre daha yüksekti (12,5 ile 8). Hastalığı yeterince bilmeme, günlük sosyal aktivitelerde kısıtlılık, hem hasta hem yakınlarında depresyon varlığı ile ilişkiliydi. Korrelasyon analizi ile hasta yakınlarında, eğitim seviyesi, iş durumu, aylık gelir depresyonla ters orantılı iken, hastanın hastalığını bilme, depresyonla ilişkiliydi. Hastalar için ise, semptom varlığı, aile ziyaretleri, depresyonu predikte eden faktörlerdi. Bununla beraber, hasta yakınları için aile ziyaretleri ve aylık gelir depresyonu predikte eden bağımsız faktörler olarak bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hem hasta, hem de yakınlarında kültürel farklılıklar bazında depresyonu predikte eden faktörleri tesbit etmek, tedaviye yardımcı olacağı gibi hayat kalitelerinin de artmasına yardımcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: depresyon, kanser hastası, bakım veren aile üyesi, Beck depresyon envanteri, depresyon skoru

ABSTRACT

INTRODUCTION: Depression has been reported as 29% in frequency among cancer patients. The presence of depression negatively effect both the patients and their family member who provide the care the patients. In the present study we evaluated the presence of depression in cancer patients receiving chemotherapy and their caregivers and the relationship between socio-demographical factors and daily social activities with depression.

METHODS: Totally,302 cancer patients and 302 family caregiver of them were evaluated. Depression was analyzed with Beck Depression Inventory(BDI). The cut-off value for depression was 17 and the socio-demographical factors related with depression were analyzed.

RESULTS: Depression scores was higher in patients then their caregivers(12.5vs8). Insufficient information about disease and rare social activities were related with depression for both cancer patients and their caregivers. By correlation analysis, educational level, occupational status and income were inversely related with depression but the knowing the the diagnosis of the patients by caregiver was positively related with depression. The presence of symptom and family visit were independent predicting factor for depression of patients. On the other hand family visit and income were important independent factors for caregiver depression.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Findings of the predicting factor of depression for both patients and their caregiver according to culturel diversity may help treatment management and improve the quality of the life.

Keywords: depression, cancer patients, family caregiver, Beck depression score, depression score.

Introduction

Depression and anxiety are common psychiatric problems in cancer patients (1). Patients with cancer experience a high disease load together with increased severity of disease as well as functional decline due to progression of their disease (2). In a meta-analysis included 70 studies, depression rate was reported as 16.3% with the 6.3% of them was major depression (3). For palliative care patients this rate increases up to 24.6-30% (4). Major depression rate was reported in the range of 5% to 30% among cancer patients. The diversity for several studies related with different diagnostic criteria and interview types have been used. By clinical interview, questionnaires and self-report questionnaires with variable cut-off value depression can be diagnosed. Beck Depression Inventory (BDI) is specific for depression, it is a 21-item, self-report rating inventory that measures characteristic attitudes and symptoms of depression (5).

Patients with cancer and comorbid depression have worse anxiety, worse symptom like pain, fatigue, poor adherence to treatment, impaired physical, social and family functioning than other cancer patient without combined depression (1,6). Personal history of depression, being alone, low-socioeconomic status, lack of social support, type of cancer, advanced stage, uncontrolled physical symptoms, the presence of treatment toxicity and comorbidities have been reported as predictor factors for depression (4). To diagnose and management of depression which is linked with poor quality of life and shortened survival is important (7).

The diagnosis of cancer is recognized as chronic stressor not only for patients and also for their caregivers and effects negatively their psychological, social and economic status (8). Informal caregiver as family members provide care to cancer patients. Caregivers had been reported that higher depression score compared the age matched general population (8). Studies have shown that the rate of distress and psychiatric disorders among family caregiver were similar to those of the patients (9). Depression moods of carers of cancer patients was reported up to 70% (10). While younger age caregivers had higher depression score, relationship between gender, educational status, marital status and depression was contradictory (11). A few studies have addressed depression

and the relationship between socio-demographical features of cancer patients and their family caregivers. To evaluate the factors predictors for depression of both cancer patients and their caregiver is important to allow more effective palliation and to improve survival of the patients.

Turkish family units are important in traditionally. People might feel responsible for looking after their family. The extended family included grandfather, grandson and their wives and the nuclear families included husband, wives and children are common in Turkey (12). One of the family member who lives with cancer patients takes all responsibility in diagnosis, treatment, follow-up and care of the patients. While generally family caregivers want to know diagnosis and decide treatment of the patients, they don't want patients to know all diagnosis and treatment detail sopsychological and social load of caregivers increase. Inhere we evaluated whether any the difference between depression scores of the patients and their caregivers. Furthermore we analyzed also any socio-demographic features or to know diagnosis ability of affect the depression scores. Regular physical activity is not habit for our population. On the other hand traditionally family, friend or neighbor visits are frequent. We evaluated also frequency of the daily social activities of both patients and their caregivers and their relationship between depression scores.

Material and Methods

This is prospective cohort study of the case and performed between April 2016 September 2016. Totally 302 cancer patients who had been treated in outpatient chemotherapy unit of Haydarpaşa Numune Education and Research Hospital in Istanbul and 302 caregivers of these patients were included. To be eligible for his study, patients had to have cancer and who had been treated with chemotherapy in our unit. Patients lived together with family members who were their primary caregivers were included. Patients and their caregivers completed BDI questionnaire at the same time if they had no concurrent malignancy. Subjects need to be understand or communicate for the content of the questionnaire and had no cognitive disorders and were older than 18 years of age and they could read and understand

Turkish. The participation was voluntary but all subjects provided informed consent for participation in the study. After the questionnaires were completed, they were evaluated by one oncologist and one psychologist. Before beginning the study, the permission from local ethical committee was obtained.

Demographic data including the age, gender, place of birth, marital status, education level, income, employment status, presence of chronic or psychiatric disease were recorded for both patients and their caregivers. The cancer type, stage of the disease and treatment modalities were obtained from the patients' files. The daily social activities of subjects included visit of family members, neighbourhood or friends, watching television, having a picnic, going to cinema, eating out, shopping, going to holiday, walking together or shopping were queried. The number of daily activities which were performed by both patients and their caregivers were classified as none, 1-3, 4-6, 7-8 and 9-10.

Subjects completed the Beck Depression Inventory (BDI) which is a 21-item, self-report rating inventory that measures characteristic attitudes and symptoms of depression (5). It takes approximately 10 minutes to complete, fifth – sixth grade reading level to adequately understand the questions (13). Turkish version of BDI which was pointed as reliable and valid for outpatient clinic by Hisli was used for our subjects (14). All items are scaled as 0-3. After subjects completed the questionnaire, the score for each of the twenty-one questions by counting the number to the right of each question they marked were added. The range of the total test was 0-63. The depression was classified as normal if the total score was between 0-10, 11-16 was minimal, 17-20 was borderline, 21-30 was intermediate, 31-40 was severe and >40 was extreme depression. The depression score of 17 as a cut-off point was used to diagnose the depression. If the depression score was between 0 and 16, it was accepted as normal, depression was diagnosed when the total score was ≥ 17 . Internal consistency for the BDI ranges from .73 to .92 with a mean of .86. (15). The BDI demonstrates high internal consistency, with

alpha coefficients of .86 and .81 for psychiatric and non-psychiatric populations respectively (15).

Statistical Analysis: Statistical analyses were performed using SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software. The relationship between the presence of depression and socio-demographical factors were analyzed by the chi-squared test and Fisher's exact test. Furthermore we analyzed any relationship between depression score and socio-demographical factors and daily-social activities of all subjects by Spearman correlation test. The comparison of the depression scores of patients and their caregiver was analyzed by Mann-Whitney U-test. Factors found to be significant by chi-square were also examined with logistic regression analysis to determine predictive factors for depression. The 95% confidence (CI) was used to quantify the relationship between survival time and each independent factor. All p values were two-sided in tests and p values less than or equal to 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Totally 604 subjects, 302 of them cancer patients and 302 were their caregiver were included in the study. The median age of the patients and caregivers were 54 and 42 years respectively. Over 60% of the patients and 48.7% of caregivers were female. Although over 95% of all subjects were placed in Istanbul, birth place of only 21.9% of the patients and 41.7% of the caregiver was Istanbul. Approximately one third of subjects were lived with spouse and children as nuclear family. Nearly 10% lived with extended family and 1.7% of patients lived alone. Most of the subjects graduated from primary or high school. 52% of the patients and 32% of the caregiver were unemployed. Nearly 95% of the patient knew their disease. Caregiver of patients were spouse (43.2%), children (44.9%), mother or father (3%) or sister (9%). Table 1 shows the socio-demographic features of both patients and their caregivers.

Table 1: The socio-demographic characteristic of the patients and patient caregivers

	Patients		Patients caregiver			
	Number	%	Median	Range	Number	%
Age			54	27-84		
Beck depression score			12.5	0-50		
Gender						
female	188	62.3			147	48.7
male	114	37.7			155	51.3
Place of residence						
İstanbul	291	96.4			296	98
out of İstanbul	11	3.6			6	2
Birth place						
İstanbul	66	21.9			126	41.7
out of İstanbul	236	78.1			176	58.3
Household composition						
spouse-children	231	76.5			194	64.8
Mother-father	5	1.7			51	16.9
Only mother or father	7	2.3			9	3
Extended family	31	10.3			35	11.6
alone	5	1.7			2	0.7
spouse	11	3.6			9	3
children alone	12	4			2	0
Educational level						
literate	58	19.2			13	4.3
primary school	164	54.3			125	41.4
high school	44	14.6			79	26.2
associate	12	4			18	6
university	23	7.6			54	17.9
graduate	1	0.3			13	4.3
Employment status						
student					20	6.6
officer	6	2			28	9.3
self-employment	30	9.9			79	26.2
worker	21	7			46	15.2
housewife	146	48.3			73	24.2
retired	86	28.5			49	16.2
unemployed	13	4.3			7	2.3
Income						
none	97	32.1			78	25.8
<1000	65	21.5			47	15.6
1000-2000	113	37.4			119	39.4
>2000	27	8.9			58	19.2

Marital status

single	10	3.3	60	19.9
married	250	82.8	226	74.8
widow	42	13.9	16	5.3

Chronic disease

present	72	23.8	43	14.2
absent	230	76.2	259	85.8

Psychiatric disease

present	19	6.3	12	4
absent	238	93.7	290	96

Does patient know his disease?

yes	286	94.7
no	16	5.3

Stage

I	11	3.6
II	53	17.5
III	108	35.8
IV	130	43

Operation

present	194	64.2
absent	108	35.8

Radiation

present	74	24.5
absent	228	75.5

Symptom

present	91	30.1
absent	211	69.9

Family history

present	69	22.8
absent	233	77.2

Family caregiver

spouse			131	43.2
mother or father			9	3
child			135	44.9
sister			27	9

Beck categorical values

normal	130	43	178	58.9
minumum	77	25.5	68	22.5
borderline	37	12.3	29	9.6
intermediate	42	13.9	18	6
severe	11	3.6	5	1.7
extreme	5	1.7	4	1.3

The median depression scores were 12.5(0-50) for patients and 8 (0-50) for their caregivers respectively and this value was statistically significant ($p<0.001$). Depression was more frequent in patients with advanced stage disease ($p=0.02$) and patients who didn't know their disease ($p=0.02$) and also performed infrequent daily social activities ($p=0.005$). For patients caregivers, low income ($p=0.001$), history of psychiatric disease ($p=0.03$), rare social activities ($p=0.002$) and sufficient knowledge about the disease of patients ($p=0.03$) were together with depression. Marital status, household composition, family history of malignancy for patients or caregiver position as family member were not found related with presence of depression. Table 2 shows the relation between depression and socio-demographical characteristics.

By using correlation analysis, stage of the cancer was positively correlated with depression among patients ($p=0.005$, $r=0.110$). On the other hand educational level ($p=0.005$, $r=-0.163$), occupational status ($p=0.008$, $r=-0.153$) and income ($p=0.001$, $r=-0.185$) were inversely correlated with depression among caregivers but the knowing the the diagnosis of the patients by caregiver was positively related with depression ($p=0.03$, $r=0.121$). Table 3 the results of the related factors with Beck depression scores.

The most common daily social activities of Turkish populations were visit of family, friends, neighbour, going to cinema, eating out, having a picnic, shopping, watching television, going to holiday, walking together (Table 4). The number of daily social activities of both patients and their caregiver were classified as none, 1-3, 4-6, 7-8 and 9-10 and table 5 shows this classification for both groups.

The presence of symptom ($p=0.01$) and family visit ($p=0.005$) were independent predicting factor for depression for patients. On the other hand family visit ($p=0.01$) and income ($p=0.05$) were important for caregiver depression by logistic regression analysis.

Discussion:

Cancer is life-threatening disease so psychiatric disorders like anxiety and depression have been common among cancer patients (16). The rate of the depression in cancer patients is four times higher than general population (17). The prevalence of depression was reported as 3% to 38% in cancer patients

and highest rate related with advanced stage, disability, unrelieved pain (17). One meta-analysis included 211 studies reported the depression rate in cancer patients was 8% to 24% (18). This variability is caused by depression was measured by different instruments in different cancer types or stages (19). BDI was assessed as screening method for depression and it was considered favourable, generalized and potentially useful across cancer types and disease stage (20). Several reviews reported that BDI has appropriate sensitivity and specificity (19,20). BDI is easy for use and quick to complete so we used this short test to determine depression score of both 302 patients and 302 their caregiver in the chemotherapy unit when they came to take chemotherapy. The median depression scores of patients were higher in patients compared than their caregivers (12.5 and 8 respectively). While 68.8% of the patients had depression, 18.6% of the healthy caregivers had intermediate or severe depression. Although traditional extended family still common in east part of Turkey, one third of our patients live in nuclear family in Istanbul so caregivers were mostly spouse (43.2%) or children (44.9%). Several factors have been reported as risk factors for depression like younger age, low socio-economical status, social isolation, past depression, advanced stage disease, toxic effect of chemotherapy regimen, presence of symptom, functional impairment (21). While in general population depression is more prevalent in women, depression rates are similar in both gender and age among cancer patients (17). Over 60% of our patients and 48.7% of caregiver were female and depression was not different between male or female group.

Walker et al. screened depression in 21151 cancer patients (6). Major depression was frequent in lung cancer, gynecological cancer, breast, colorectal and genitourinary cancer. Between these groups younger age and low social deprivation score were associated with more depression (6). And also oropharyngeal cancer, pancreatic, breast and lung cancer were reported more associated with depression (17). Advanced stage disease, lower performance, status have been reported to be related with severity of depression (16,22). Most of diagnosis in our patients were breast (44.7%), gastrointestinal system (37.7%), lung (5.3%), gynecological system (4%),

genitourinary system (2.4%), head and neck cancer (1.6%) and others in order of frequency. Although there was a no difference between cancer type and depression, advanced stage were associated with higher depression similar the literature. Breast cancer is common in our center and the prognosis of breast cancer is relatively better than other cancer types so depression was not different according to cancer types with infrequently seen head and neck or pancreatic cancer.

Different from us, Mitchell et al. reported that depression was not different between healthy control and cancer patients (3). They didn't investigate the effect of the treatment, symptoms, work status and also they analyzed depression 2 years after from the diagnosis. We evaluated patients while taking median 4 cycle of the chemotherapy after the diagnosis so the negative effect of treatment toxicity on depression was included. Salvo et al. analyzed 1439 cancer patients and they reported that 55% of at least mild depression. They found that low performance, female gender, cancer type such as lung cancer were significantly associated with severe depression and pain was not independent factor for depression (16). Psychological stress was reported as lower in breast cancer patients who had a job (23). Employed women had wider social environment so more self confidence. Socioeconomic status which was measured by annual income of family was important in determining quality of life of cancer patients (23). In our study, 52% of the patients and 32% of the caregiver were unemployed, but neither employment status nor the other social parameters like income, educational levels were related with depression score among patients. The presence of symptom and family visit were only two independent predicting factor for depression.

The diagnosis of cancer leads to serious psychiatric distress the affected person as well as their close family member (24). Primary caregivers with female gender, spousal relationship, older age, poorer health, caring advanced stage patients were found to be more tendency for depression (25). Because of the closest support, partners have vital role in the care of cancer patients (24). In most studies caregivers was female and they reported that higher level of stress compared the male caregivers (26). Inhere 77.4% of caregivers were spouse of the patients and nearly half of them

were female but no difference in respect to depression from the male caregiver were detected. Badr et al. analysed 49 patients with head and neck cancer who underwent radiotherapy and their caregivers. They found that both patients and their caregivers had similar patterns of changes in distress overtime but caregivers were more distressed than patients over the course of radiotherapy (27). It may be related head and neck radiotherapy disrupt daily activities more common than other cancer therapy which is more common in our center.

Grunfeld et al reported that cancer patients and their caregivers experienced similar level of depression (28). Heckel et al. analyzed 150 caregiver of cancer patients with one third of them had depression score of 16 or above. 83% of them was partner and 39% educated from secondary school and 36% from the university (10). Caregiver depression score was not related with patients' demographical features (10). Stadford et al also didn't find any relationship between caregivers' depression and patient depression and any clinical characteristics (29). As a family caregiver being older age and being a partner had negatively affect the quality of the life (24). Family caregivers play a vital role during treatment and follow-up time of cancer patients particularly in Turkey. Yesilbakan et al. evaluated symptom checklist of 80 cancer patients and their caregivers (30). Over 80% of the population was unemployed and 41% of them completed secondary school. Spousal relationship was common as 49% as caregiver. Among two groups depressive mood was higher among caregivers than cancer patients (30). We found that educational level, occupational status and income were inversely correlated with depression among caregivers. On the other hand marital status, household composition, caregiver position as family member were not found related with presence of depression.

Physical activity in cancer patients especially in breast cancer, has been shown to improve quality of life and reduce depression (31). Regular physical activity is not habit for our population. On the other hand traditionally family, friend or neighbor visits going to cinema, eating out, having a picnic, shopping, watching television, going to holiday, walking together are frequent. We evaluated also frequency of the daily social activities of both

patients and their caregivers and their relationship between depression scores. For both patients and their family caregiver increasing the daily social activities numbers were together with lower depression score.

Another issue, in our society, generally family caregivers want to know diagnosis and decide treatment of the patients, they don't want patients to know all diagnosis and treatment detail so psychological and social load of caregivers increase. Although nearly 95% of the patient knew their disease here, other 16 patients who didn't their diagnosis had worse depression score. In respect to family caregivers oppositely if they know their diagnosis detail, they had more depression. In all chemotherapy unit psychologist and work together multidisciplinary should be exist to explain diagnosis and oncological treatment plan, to patients and family caregiver together before starting the treatment. In addition nurses working in oncology unit should educate psychological guidance to interview patients caregiver also.

This is one of the few study to compare depression score of both patients and their caregivers. We think that this study is important to mention the relationship between socio-demographical features and daily-social activities of both patients and their caregivers reflecting the West part of the Turkey.

Acknowledgement: This manuscript was not supported with any financial or other relationships. This work has been previously or simultaneously submitted to an other scientific journal.

References

1. Addington-Hall J. The legacy of cancer on depression and anxiety. *Lancet Oncol.* 2013;14:675-6.
2. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: evidence-based clinical recommendations-a study by the Steering Committee of the European Association for 2005, Palliative Care J. Clin. Oncol. 2005;23:6240-6248.
3. Mitchell A.J. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 2011;12:160-174.
4. Dauchy S, Dolbeault S, Reich M. Depression in cancer patients. *EJC Suppl.* 2013;11:205-15.
5. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 1961; 4:561-571.
6. Walker J, Hansen CH, Martin P, et al. Prevalence, associations, and adequacy of treatment of major depression in patients with cancer: a cross-sectional analysis of routinely collected clinical data. *Lancet Psychiatry.* 2014;1:343-50.
7. Lie HC, Hjermstad MJ, Fayers P, Finset A, Kaasa S, Loge JH, on behalf of the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) Depression in advanced cancer – Assessment challenges and associations with disease load *Journal of Affective Disorders*, 2015;173:176-184.
8. Bevens M, Sternberg EM. Caregiving burden, stress, and health effects among family caregivers of adult cancer patients. *JAMA.* 2012;307:398-403.
9. Vickery L, Latchford G, Hewison J, Bellew M, Feber T. The impact of head and neck cancer and facial disfigurement on the quality of life of patients and their partners. *Head Neck* 2003;25:289-96.
10. Heckel L, Fennell KM, Reynolds J, et al. Unmet needs and depression among carers of people newly diagnosed with cancer. *Eur J Cancer.* 2015 Sep;51:2049-57.
11. Swore Fletcher BA, Dodd MJ, Schumacher KL, Miaskowski C. Symptom experience of family caregivers of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2008;35:E23-44.
12. Hacıoğlu N, Ozer N, Yılmazkarabulutlu E, Erdem N, Erci B. The quality of life of family caregivers of cancer patients in the East of Turkey. *European Journal of Oncology Nursing.* 2010;14: 211-217.
13. Groth-Marnat G. The handbook of psychological assessment (2nd ed.). 1990; New York: John Wiley & Sons.
14. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin Üniversite Öğrencileri için Geçerliliği ve Güvenirliliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:3-13.
15. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 1988;8: 77-100.
16. Salvo N, Zeng L, Zhang L, et al. Frequency of reporting and predictive factors for anxiety and depression in patients with advanced Cancer. *Clinical Oncology*, 2012; 24: 139e148.
17. Snyderman D, Wynn D. Depression in Cancer Patients *Prim Care Clin Office Pract*; 2009; 36 :703-719.
18. Krebber AM, Buffart LM, Kleijn G, et al. Prevalence of depression in cancer patients: a meta-analysis of diagnostic interviews and self-report instruments. *Psychooncology* 2014; 23: 121-30.
19. Wakefield CE, Butow PN, Aaronson NA, Hack TF, Hulbert-Williams NJ, Jacobsen PB; International Psycho-Oncology Society Research Committee. Patient-reported depression measures in cancer: a meta-review. *Lancet Psychiatry.* 2015;2:635-47.
20. Nelson CJ, Cho C, Berk AR, Holland J, Roth AJ. Are gold standard depression measures appropriate for use in geriatric cancer patients? A systematic evaluation of self-report depression instruments used with geriatric, cancer, and geriatric cancer samples. *J Clin Oncol* 2010; 28: 348-56.
21. Endicott J. Measurement of depression in patients with cancer. *Cancer* 1984; 53:2243-9.
22. Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Nakano T, Shima Y, Uchitomi Y. Major depression, adjustment

- disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors. *J Clin Oncol* 2004;22:1957-1965.
23. Ogce F, Ozkan S, Baltalarli B. Psychosocial stressors, social support and socio-demographic variables as determinants of quality of life of Turkish breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007 ;8:77-82.
 24. Sjolander C, Rolander B, Järhult J, Mårtensson J, Ahlstrom G. Health-related quality of life in family members of patients with an advanced cancer diagnosis: a one-year prospective study. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:89.
 25. Cunningham AJ, Edmonds CV, Jenkins GP, Pollack H, Lockwood GA, Warr D. A randomized controlled trial of the effects of group psychological therapy on survival in women with metastatic breast cancer. *Psychooncology* 1998;7:508-17.
 26. Kim Y, Baker F, Spillers BS. Cancer Caregivers' Quality of Life: Effects of Gender, Relationship, and Appraisal. *Journal of Pain and Symptom Management* 2007;34:294-304
 27. Badr H, Gupta V, Sikora A, Posner M. Psychological distress in patients and caregivers over the course of radiotherapy for head and neck Cancer. *Oral Oncology*, 2014; 50: 1005-1011
 28. Grunfeld E, Coyle D, Whelan T, et al. Family caregiver burden: results of longitudinal study of breast cancer patients and their principal caregivers. *Canadian Medical Association Journal* 2004;170: 1795-1801.
 29. Stafford L, Judd F. Partners of long-term gynaecologic cancer survivors: psychiatric morbidity, psychosexual outcomes and supportive care needs. *Gynecol Oncol* 2010;118:268-73.
 30. Yeşilbalkan OU, Okgün A. Patients' self reports and caregivers' perception of symptoms in Turkish cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2010;14:119-24.
 31. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2006 ;175:34-41.

Pulmonary Findings Of H1N1 Infection In Children With Malign Disease

H1N1 Enfeksiyonu Geçiren Kanserli Hastalarda Akciğer Bulguları

Aysenur Bahadır¹, Erol Erduran², Osman Bahadır³

Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Pediatric Hematology
Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Pediatrics
Karadeniz Technical University, School of Medicine, Department of Otorhinolaryngology

Dergiye Ulaşma Tarihi: 08.04.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 08.02.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.38257

ÖZET

Giriş: H1N1 influenza virusu, malign hastalıklarda ve kronik hastalıklarda immunsupresyona bağlı öldürücü olabilmektedir. Hastalar gribal enfeksiyon semptomları, yüksek ateş, ishal şikayeti ile daha çok başvurmakta, klinik tablo solunum yetmezliğine kadar gidebilmektedir. Bu çalışmada kanser tanısı ile izlenen H1N1 enfeksiyonu geçiren hastaların radyolojik bulgularının değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal Method: Ocak 2010- Ocak 2016 yılları arasında hematoloji-onkoloji kliniğinde kanser tanısı ile takip edilen 94 vakadan, H1N1 PCR'ı pozitif olan 10 vaka çalışmaya dahil edildi. Vakalar absolü nötrofil sayısına göre; $\geq 500 /\mu\text{L}$ üstü absolü nötrofil sayısı olanlar Grup A (beş vaka) ve $< 500 \mu\text{L}$ altı absolü nötrofil sayısı olanlar grup B (beş vaka) olmak üzere ikiye ayrıldı. Hastaların akciğer grafileri ve toraks bilgisayarlı tomografi sonuçları değerlendirildi.

Sonuçlar: On hastadan sekizi aktif kemoterapi alıyordu. Başlangıçta tüm hastaların akciğer grafisi normaldi. Grup A'da bir, grup B'de beş hasta olmak üzere altı hastanın (%60) akciğer grafi bulgularında bilateral pulmoner infiltrasyon izlendi. En sık akciğer alt zonlarında tutulma mevcuttu ve en belirgin akciğer grafi bulgusu yama şeklinde konsolidasyondur. Grup A'da iki, grup B'de beş hastada olmak üzere on hastadan yedisinde (%70) toraks bilgisayarlı tomografide buzlu cam alanları ve konsolidasyon gözlemlendi. Grup A'da bir vaka, grup B'de ciddi nötropeni olan üç vaka olmak üzere toplam dört vaka (%40) solunum yetmezliğinden kaybedildi.

Tartışma: H1N1 influenza virus enfeksiyonu geçiren hastalarda hastanın klinik bulgusu olmasına rağmen erken dönemde akciğer grafi bulguları sıklıkla normal olabilmektedir. Klinik tablo ilerledikçe radyolojik bulgu belirginleşmektedir. Bu nedenle yüksek doz kemoterapi tedavisi alan ya da tedaviye dirençli malign hastalarda gribal enfeksiyon semptomları saptandığında akla H1N1 influenza virus enfeksiyonu gelmeli ve tedaviye hemen başlanmalıdır. Erken tedaviye başlanması bu hastalarda hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: H1N1 influenza enfeksiyonu, radyolojik bulgular, malign hastalık

ABSTRACT

Introduction: H1N1 influenza virus may be fatal due to immunosuppression in malignant diseases and chronic diseases. Patients frequently present with influenza-like symptoms, high fever, and diarrhea, and the clinical course may be aggressive, possibly ending in respiratory failure. The purpose of this study was to examine the radiological findings of patients who were diagnosed with cancer and had H1N1 infection.

Material and Method: Ten cases with a positive H1N1 PCR among 94 patients who were followed-up with a diagnosis of cancer at the hematology and oncology clinic between January 2010 and January 2016 were included in the study. Cases were divided into two groups according to the absolute neutrophil count, having a neutrophil count $\geq 500 /\mu\text{L}$ in Group A (five patients) and neutrophil count $< 500 \mu\text{L}$ in Group B (five patients). Chest x-ray and thoracic computed tomography of the patients were evaluated.

Results: Eight of ten patients received active chemotherapy. Chest x-rays of all patients were initially within normal ranges. Bilateral pulmonary infiltration was observed in the findings of chest x-ray in six patients (60%), one in Group A and five in Group B. The most frequent involvement was at the lower zones of the lungs. The most obvious chest x-ray finding was a patch-shaped consolidation. Seven out of ten patients (70%), two in group A and five in group B, had a ground glass appearance and consolidation in thoracic computed tomography. A total of four cases (40%) died due to respiratory failure, one in group A and three with severe neutropenia in group B.

Discussion: Early chest x-ray findings might frequently be normal in patients who have H1N1 influenza virus infection at the moment, although they have clinical signs. Radiological findings become more significant with the advancement of the clinical picture. Therefore, H1N1 influenza virus infection should be considered when

symptoms of influenza infection are encountered in patients who are receiving high dose chemotherapy or who have a malignant disease resistant to therapy, and treatment should be started immediately. The immediate initiation of treatment may be lifesaving in this group of patients.

Keywords: H1N1 influenza infection, radiologic findings, malign disease

Introduction

The first case of the 2009 H1N1 virus surfaced in Mexico in April. Subsequently, the virus spread quickly through many countries. The World Health Organization escalated the pandemic to alert phase 6 in early June 2009 (1). The pandemic H1N1 virus caused severe illness and death in previously healthy young and middle aged persons (2). The signs and symptoms of the H1N1 virus are fever, cough, sore throat, body aches, headache, chills, fatigue, nausea, vomiting and/or diarrhea (3,4).

H1N1 influenza can cause lethal diseases in patients undergoing high dose chemotherapy, having resistance or uncontrolled malign disease and primary or secondary immune deficiency, pregnant women, and elderly individuals. People at high risk should receive an antiviral agent (oseltamivir) as soon as the flu symptoms appear (4, 5).

The most common cause of death in H1N1 influenza is respiratory failure. The radiologic findings of patients with H1N1 virus infection are multifocal patchy peripheral, rounded, peribronchial and ground glass opacities (GGO), and pleural effusions (5, 6, 7).

The purpose of this report is to discuss the radiological findings of pandemic H1N1 virus in children with malign diseases.

Material and Method

Ten cases with a positive H1N1 PCR among 94 patients who were followed-up with a diagnosis of cancer at the hematology and oncology clinic between January 2010 and January 2016 were included in the study.

The 10 patients were divided into two groups. Group A consisted of five patients whose absolute neutrophil count of ≥ 500 / μ L. Group B consisted of the remaining five patients in which absolute neutrophil count of < 500 / μ L in initial laboratory testing. The initial chest radiographs on admission were obtained

in all patients. The follow-up chest radiographs and subsequent computed tomography (CT) examinations were performed within 2-5 days in which clinical course got worsen and respiratory distress developed. The abnormalities were characterized as consolidation (opacification obscuring the underlying vessels), ground-glass opacity (GGO; increased attenuation without obscuring the underlying vessels), nodules.

Neutropenic fever was firstly considered in these malign patients. Therefore, these patients were initially treated with broad-spectrum systemic antibiotic (ceftazidime 100-150 mg/kg/day, amikacin 15 mg/kg/day) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF 5-10 μ g/kg/day). Amphotericin B was added in patients whose fever was persistent despite antibiotics and abnormal radiological findings occurred. Oseltamivir (according to weight of children < 15 kg 2x30mg, 15-23kg 2x45mg, 23-40kg 2x60mg, > 40 kg 2x75mg) was also started because of presence of resistant fever, frequent cough, watery and mucusless diarrhea, and coinciding pandemic H1N1.

The nasopharyngeal swab for H1N1 influenza was performed because of flulike symptoms and coinciding pandemic H1N1. H1N1 was confirmed with real-time reverse transcription polymerase chain reaction.

Results

The study population numbered 10 malign patients. The clinical characteristics of the patients are shown in Table1. The presenting symptoms in all patients were fever greater than 38° C, cough, diarrhea, and nasal discharge. Physical examinations revealed nasal and postnasal serous to purulent discharge, hyperemic mucosa on nasal cavity and oropharyngeal wall. Chest auscultations in all patients did not reveal any findings on admission.

Table 1: Clinical characteristics of 10 patients infected with H1N1

	GROUP A					GROUP B				
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8	Patient 9	Patient 10
Histopathologic diagnosis	ALL	ALL	NBL	NHL	MDS	ALL	ALL	ALL	AML	ALL
Age (year)	4	5	4.5	17	17	14	3.5	8	15	15
Sex	male	male	male	female	female	female	female	male	female	female
WBC (/μL)	2700	1200	2900	27200	7200	3600	1400	300	200	600
ANC (/μL)	1200	600	1000	19400	1900	480	170	0	0	0
Chest radiograph	Normal	Normal	Normal	minimal nodular infiltration and patch opacities	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation	Bilateral pulmonary consolidation
Computerized Tomography	No	No	No	GGO	GGO	No	No	GGO	GGO	GGO
Mechanical ventilation	No	No	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes
Outcome	Recovered	Recovered	Recovered	Recovered	Died	Recovered	Recovered	Died	Died	Died

ALL: Acute lymphoblastic leukemia, AML: Acute myeloid leukemia NBL: Neuroblastoma, NHL: Non-Hodgkin lymphoma, MDS: Myelodysplastic syndrome
WBC: White blood count ANC: Absolute neutrophil count GGO: Ground Glass Opacities

Of these malign patients in Grup A there were two patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL), one patient with neuroblastoma (NBL), one patient with non-hodgkin lymphoma (NHL), one patients with myelodisplastik syndrome (MDS). Of these patients, 3 patients were undergoing chemotherapy. Their ages ranged from 4 years to 17 years. Three were males and two were females. The initial chest radiographic images were normal. In Grup A, the follow-up chest radiographic images of two patients within 2-5 days were abnormal. But, it was developed minimal nodular infiltrate and patch opacities in patients with NHL and bilateral involvement on chest radiographic image in patient with MDS within 2 to 5 days. At the following of these two patients, respiratory distress developed and the findigs on chest radiographic increased and concurrent CT evaluation showed GGO. Subsequent CT evaluation of two patients in group A showed GGO and focal consolidation most commonly found in the central and lower lung zones on the right and upper and lower lung zones on the left. All patients were confirmed to have H1N1. Three patients in group A were treated with multiple broad-spectrum antibiotics and with oseltamivir. Antifungal therapy was also added according to CT findings in two patients in group A. Antifungal therapy was ended when H1N1 was confirmed. In group A, four patients completely cured Patient 5 with rhabdomyosarcoma received chemotherapy 5 years ago. This patient was also being followed with diagnosis of MDS for nearly a year and receiving support of a red blood cell and platelet transfusions about every 10 days. On the 15th day of admission acute respiratory distress syndrome (ARDS) developed in patient with MDS. The patient then mechanically ventilated and later died at the follow-up.

In Grup B there were 4 patients with ALL and 1 patient with Acute myeloid leukemia (AML). All patients received active chemotherapy. Two patients were resistant to treatment. One patient was high risk ALL. One of the patients was male, the others were female and their ages varied between 3.5-15 years. ANS numbers were between 0-480. Patients initially had normal chest radiographic findings, but within 2-5 days bilateral pulmonary infiltration was observed on chest x-ray of all patients. At the follow-up of three patients (Patient 8, Patient 9, Patient 10), subsequent CT

evaluation showed GGO after development of respiratory distress and progression of chest x-ray findings. Subsequent CT evaluation of three patients in group B showed GGO and focal consolidation most commonly found in the central and lower lung zones on the right and upper and lower lung zones on the left. The extent of disease was greater in group B patients. Both chest radiography and CT showed extensive bilateral lung disease involving four or more lung zones in all patients. The lung abnormalities were initially most commonly found in the lower lung zones. The predominant chest radiographic finding was patch consolidation. The CT examinations showed predominantly a combination of GGO and consolidation (Figure 1, 2).

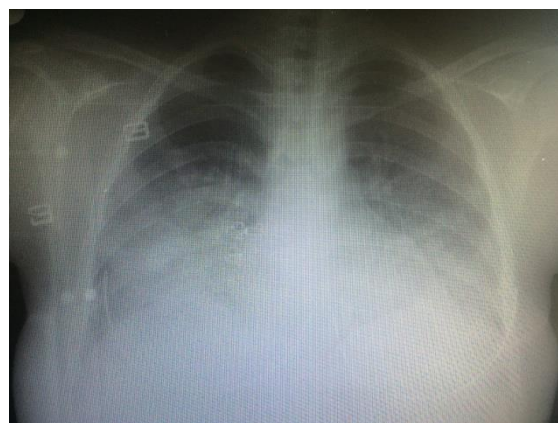


Figure 1, chest radiograph, patient 5 showed bilateral nodular infiltration, patch opacities a.



Figure 2: chest computerized tomography, patient 5 showed bilateral pulmonary ground glass opacities and focal consolidation

All patients were confirmed to have H1N1. Two patients group B were treated with multiple broad-spectrum antibiotics and with oseltamivir. Antifungal therapy was ended when H1N1 was confirmed.

Patient 8 with resistant ALL was hospitalized with complaints of fever and cough on the second day after ending his chemotherapy. Patient 9 with relapse AML was hospitalized with complaints of fever, cough and diarrhea after an aggressive multiagent chemotherapy. Patient 10 with high risk ALL was hospitalized with complaints of fever, cough and diarrhea for three days while she was treated with aggressive multiagent chemotherapy. ARDS developed within 5-15 days in three patients (patient 8,9,10) in group A despite multiple broad-spectrum antibiotics, oseltamivir, and antifungal therapy. These patients required mechanical ventilation. The disease was severe and all patients died.

Statistical analysis could not be performed because the number of cases was not sufficient between two groups. But, mortality rate was higher in Group B, which is neutropenic.

Discussion

Pandemic (H1N1) 2009 in the general pediatric population can have a wide range of presentation. One case series described the clinical spectrum of 43 children with pandemic (H1N1) 2009. The most common symptoms at presentation was fever (n=41, 95%) and following cough (n=40, 93%) (8). In our study, the common clinical symptoms were fever, dry cough, fatigue and diarrhea.

The H1N1 virus commonly affects young to middle-aged patients, more than half the patients were 13-47 years and 90% of patients were <52 years of age. Otherwise, seasonal influenza commonly affects elderly and young children (2). The patients who are at a higher risk, such as pregnant women, children from six months to 19 years of age, chronic medical or immunosuppressive conditions (e.g. undergoing chemotherapy) suffer severe illness caused by this virus (4). Six pregnant women died due to pneumonia and subsequent acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation (9). Our patients, aged from 3.5 to 17 years, who had malign diseases undergoing high dose chemotherapy and resistance leukemia, died due to ARDS.

Agarvall et al (10) tried to evaluate the imaging appearances both of the mild and the severe forms of the illness. Their findings indicated that the initial chest radiographic images were normal in more than half of

patients with H1N1 infection, most of whom were out-patients. They determined that the predominant chest radiographic findings were GGO alone or with patch consolidation, which is the second most common predominant radiologic finding. They also observed that the most frequent pattern of radiologic abnormality was bilateral alveolar disease with lower and central lung preponderance. In hospitalized patients, the abnormalities progressed to severe air-space disease (10). Similarly, the predominant chest radiographic finding was patch consolidation. Consolidation and GGO were the most common findings on the chest CT examination in all cases of severe neutropenic patients.

Perez-Padilla et al (2) described 18 fatal cases of H1N1 as having abnormal chest radiography and 11 patients as having bilateral patch air-space disease affecting the basal segments and involving three to four lung segments (2).

Mollura et al (5) reported that a fatal case of H1N1 displayed a pattern of rounded peripheral GGO on the chest CT. They also emphasized that the imaging findings of their case suggest a differential diagnosis of atypical infections (viral infections, Mycoplasma, Chlamydia, or Legionella infections), septic emboli, ARDS, cryptogenic organizing pneumonia, eosinophilic pneumonitis and hypersensitivity pneumonitis. Moreover, they observed that the CT findings of the patient was different from hydrostatic or cardiogenic pulmonary edema, which usually shows a perihilar distribution of confluent GGO associated with pleural effusion (11,12).

Increasing recognition of the halo sign and air-crescent sign by improved CT technology has greatly facilitated the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised patients. Although these radiological features are characteristic, they are not diagnostic of invasive pulmonary aspergillosis (13,14,15).

We did not initially suspect H1N1 infection in patients with severe neutropenia since the clinical findings related to H1N1 were not so distinct. Three of our patients received intensive chemotherapy and later developed neutropenic fever. Therefore, we started the treatment of severe neutropenic sepsis and continued it. Furthermore, the lung and CT findings were reported as aspergillosis. These

patients were started on oseltamivir ampicir due to the presence of H1N1 pandemic influenza. However, we lost our patients despite the treatment since they underwent intensive chemotherapy and had severe neutropenia. Hence, we consider that H1N1 treatment should be started immediately by paying more attention to pandemic periods, taking into account that clinical manifestations of H1N1 can be confused with other illnesses, particularly aspergillosis.

Conclusion, H1N1 influenza should be considered in patients undergoing high dose chemotherapy and having resistance malign disease with complaints of cough, fever, diarrhea, and flu-like symptoms. We suggest that the mortality rate is high in patients with malign diseases with severe neutropenic in initial hemogram, and in patients undergoing intensive chemotherapy and having resistance malign disease. However, we observed in this study that H1N1 influenza infection in patients with cancer may not have initially obvious radiographic findings. In addition, it was observed that the most predominant radiological findings were patch consolidation on chest radiographic and consolidation and GGO on the lower zone of thorax CT when clinical signs progressed.

Conflict of interest statement: None

References

1. World Health Organisation. New influenza A (H1N1) virus: global epidemiological situation June 2009. *Wkly Epidemiol Rec.* 2009;84:249-260
2. Perez-Padilla R, de la Rosa- Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009;361:680-689
3. Kuzdan C, Soysal A. H1N1 Infection in Children. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2010;6(4):68-77
4. Cerit G N, Özkiraz S, Asri Ş, Çetinkaya R. Risk Factors of Severe Outcomes Among Patients Admitted to Hospital with Pandemic (H1N1) Influenza. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2011;9(3):196-201
5. Mollura DJ, Asnis DS, Crupi RS, et al. Imaging findings in a fatal case of pandemic swine-origin influenza A (H1N1). *AJR* 2009;193:1500-1503
6. Abu Bakar N, Ehsan N. Chest Radiograph Findings In Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus (S-OIV) Infection: A UKMMC Experience. *Med J Malaysia Vol 70 No 2 April 2015*
7. Iovine NM, Morris JG, Fredenburg K, et al. Severity of Influenza A(H1N1) Illness and Emergence of D225G Variant, 2013–14 Influenza Season, Florida, USA. *Emerging Infectious Diseases.* Vol. 21, No. 4, April 2015
DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2104.141375>.
8. Larcombe PJ, Moloney SE, Schmidt PA. Pandemic (H1N1) 2009: A clinical spectrum in the general paediatric population. *Arch Dis Child* (10.1136/adc.2009.176859) November 10, 2009
9. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451-458
10. Agarwall PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in Novel Swine-Origin influenza A(H1N1) virus infection. *AJR* 2009;193:1488-1493
11. John SD, Ramanathan J, Swischuk LE. Spectrum of clinical and radiographic findings in pediatric mycoplasma pneumoniae. *RadioGraphics* 2001;21:121-131
12. Webb RW, Higgins CB, Remy J, et al. Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology, 1st ed. Philadelphia: PA Lippincott Williams, 2005
13. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19: 253-259
14. Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, Couaillier JF. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:54-61
15. Grene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44:373-379

Survival Analysis in Breast Cancer Patients: Frailty Models

Meme Kanseri Hastalarda Yaşam Analizi: Frailty Modeli

İsa Dede¹, Şirin Çetin²

¹Antakya Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Antakya

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun

Dergiye Ulaşma Tarihi: 26.09.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 24.07.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.54254

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Meme kanseri hastalarına ait heterojen yaşam verilerinin modellenmesi ve sağkalım süresini etkileyen faktörlerin belirlenmesi.

YÖNTEM ve GEREÇLER: 181 meme kanseri hastasından retrospektif olarak elde edilen yaşam verilerinin zayıflık modeli ile analizi yapıldı.

BULGULAR: Analize alınan 181 meme kanserli hastanın ortanca genel sağkalımı 74 ay (%95 güven aralığı; 61.88-86.78) olarak bulundu. Tümör boyutu, lenf nodu sayısı, hormon reseptörünün negatifliği başarısızlığı etkileyen önemli bir faktör olarak bulundu ($p<0.05$). Ayrıca cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki sürenin uzatılması yaşam süresini etkileyen bir faktör olarak bulundu ($p=0.002$). Herhangi bir meme kanseri hastasının belirlenen bir zamanda, tüm hastalar için belirlenen riskten yaklaşık 3 kat daha fazla risk taşıyabileceği bulundu ($p<0.001$).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Yapılan analiz sonucunda meme kanseri hastalarının yaşam süresini etkileyen tümör boyutu, lenf nodu büyüklüğü, hormon reseptörünün negatifliği ve cerrahi müdahale ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen zamanın uzatılması gibi faktörlerin yanı sıra yaşam süresini etkileyen çevresel ya da genetik gizli faktörlerin olduğu söylenebilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin herhangi bir meme kanseri hastasında 3 kat daha fazla risk olasılığı taşıdığını ifade edebiliriz.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, Yaşam Analizi, Zayıflık Modeli

ABSTRACT

INTRODUCTION: Modelling of heterogeneous survival data of breast cancer patients and the determination of the factors affecting the time of survival.

METHODS: Retrospectively obtained survival data of 181 breast cancer patients were analyzed by means of the model of frailty models.

RESULTS: The median of survival time of 181 breast cancer patients analyzed was determined as 74 months (95 % CI, 61.88 to 86.78). Size of the tumor, number of lymph nodes and the negativity of hormone receptor ($p<0.05$) were found as important factors influencing the failure. In addition, the time between the chemotherapy and surgical operations influence the failure directly ($p=0.002$). It is found that a breast cancer patient is under 3 times more risk than any other patients ($p<0.001$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The analysis findings have put forward that there may also be some latent genetic or environmental factors influencing the survival time of the breast cancer patients in addition to factors such as the size of the tumor, size of the lymph node, the negativity of hormone receptor and the time between the chemotherapy and surgical operations and these latent factors may increase the risk level three fold.

Keywords: Breast Cancer, Survival Analysis, Frailty Model

Giriş

Meme kanseri heterojen tipte bir kanser türüdür. Meme kanseri kadınlarda kanser olgularının %23'ünü ve kanser ölümlerinin %14'ünü oluşturmaktadır (1). Literatürde meme kanserinin farklı tedavi seçeneklerine

yanıtlarını belirleyen çok sayıda özellik belirtilmiş ve tümör çapı, tümör grade'i, hasta yaşı, hormon reseptörlerinin durumu ve aksiler lenf nodlarının tutulması temel prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı meme kanserli hastaların yaşam süresini etkileyen prognostik faktörleri araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Hatay Devlet Hastanesi'nin 181 meme kanseri hastasından retrospektif olarak alınan verilerin analizinde SPSS 21.0 ve Stata 14 demo sürümü kullanılmıştır (2). Bu çalışmada, hastalığın primer tedaviden sonra ilk nükse kadar geçen toplam süre "hastaliksız sağkalım süresi" olarak alındı. Hastalığın nüksetmesi "başarısızlık" olarak ifade edilmiş ve hastalığı nüksetmeyen hastalar "durdurulmuş" olarak tanımlandı. Hastaların başarısızlık veya durdurulmuş süreleri sağkalım süreleri (minimum 1 ay, maksimum 120 ay) olarak ifade edilmiştir. Çalışmada hastaların demografik özellikleri (çocuk sayısı, yaş, menopoiz durumu, eğitim durumu, sigara öyküsü, tümör lokalizasyonu, tümör grade'i, tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, hormon profili, C-ERB B2 durumu, tanı konması ile tedavi başlangıcı arasında geçen süre, metastaz bölgeleri gibi parametrelerin sağkalım süreleri üzerine etkileri araştırıldı. Değerlendirmeler retrospektif olarak hastaların kanser tanı ve takip kartlarından yapıldı ve ortalama hastaliksız sağkalım süresi hesaplandı.

Hormon reseptörleri (östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR)) pozitifliği hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilidir. Önceleri biyokimyasal testler tercih edilirken günümüzde immunohistokimyasal testler kullanılmaktadır. ER pozitifliği; tümör hücrelerinin %1 veya daha fazlasının pozitif nükleer boyanma göstermesi olarak kabul edilir (3). Araştırmamızda tümör örnekleri her ikisinin negatif olması durumunda hormon reseptör (HR) negatif olarak değerlendirilirken, herhangi birinin pozitif olması durumunda da HR pozitif olarak alındı.

C-ERB B2 (HER-2/NEU) onkogeni 185 Kda'lık transmembran glukoproteini kodlar. Glukoprotein intrasellüler tarafında tirozin kinaz aktivitesi vardır. C-ERB B2 epidermal büyüme faktörü ailesindendir. Bu reseptörler epidermal ileti yollarının aktivasyonunda önemli bir role sahiptir. Epidermal yollar epitel hücresinin büyümesini ve diferansiyasyonunu kontrol eder. C-ERB B2 onkogeninin over ekspresyonu invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %30'unda mevcuttur. HER-2/NEU aktivitesinin ölçümü çeşitli metodlar ile yapılır. Fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) metodu HER-2/NEU amplifikasyonunu tespit edebilir. HER-2/NEU RNA overekspresyonu ise Northern Blot veya

reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanabilir. Bunun yanında HER-2/NEU protein ürünleri Western Blot, enzime bağlı immunosorbent assay (ELISA) veya immunohistokimyasal (İHK) ile değerlendirilebilir (4). Bizim çalışmamızda İHK ve FISH yöntemi kullanıldı. İHK ile skor 0: membran boyanması yok, skor 1: tüm membranı çevreleyen %10'dan az boyanma, skor 2: invaziv karsinom hücrelerinin en az %10'unda sitoplazmik membranı tümüyle çevreleyen orta şiddette boyanma veya % 30'dan daha az kuvvetli boyanma, skor 3: en az % 30'unda sitoplazmik membranı çevreleyen kuvvetli boyanmadır. Skor 0 ve 1 İHK olarak negatiftir, in situ hibridizasyon gerekmez. Skor 2 İHK olarak şüpheli pozitifdir, in situ hibridizasyon önerilir. Skor 3 İHK olarak pozitifdir, in situ hibridizasyon önerilmez (5). TNM evrelemesi olarak American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2010 evrelemesi kullanıldı. T1: tümör boyutu 2 cm'den küçük, T2: tümör boyutu 2 cm ve 5 cm arası, T3: tümör boyutu 5 cm'den büyük, T4: tümör herhangi bir boyutta, göğüs duvarına invazyonu veya deri tutulumu olması olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda N1: aksillada 1-3 lenf nodu tutulumu, N2: 4-9 lenf nodu tutulumu, N3: 10 ve daha fazla lenf nodu tutulumu olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya aldığımız 181 hastanın 26 hasta evre 1, 61 hasta evre 2, 69 hasta evre 3, 25 hasta da evre 4 hasta grubunda idi. Evre 1,2,3 olan hastalar adjuvan tedavi ile tedavi edildi. Evre 4 olan metastatik hastalar kemoterapi, hormonal tedavi ve semptomlarına göre palyatif radyoterapi ile tedavi edildi.

Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarına ait yaşam verisinin analizinde modelleme sürecinin amacı, hazard fonksiyonunu etkileyen değişkenlerin sağkalım süresini nasıl etkilediğini belirlemek olduğundan veriyi analiz etmek için sağkalım analizinde en sık kullanılan model Cox regresyon olarak adlandırdığımız yarı parametrik modeli kullanmayı hedefledik. Ancak bu modeli kullanabilmek için orantılı hazard varsayımının, hazard oranının zamana karşı sabit olması varsayımını sağlaması gerekmektedir (6). Bu varsayımın sağlanıp sağlanmadığı Schoenfeld artıkları ile yaşam sürelerinin rankının korelasyon testi kullanılarak incelenebilir. Bu teste göre, orantılı hazard varsayımının sağlanması için

korelasyonun sıfıra yakın olması beklenilir (7). Çalışmamızda “orantılı hazard varsayımı sağlanmaktadır” şeklinde kurulan yokluk hipotezi reddedilmiştir. O halde analizimizde Cox regresyon modelini kullanmak mümkün değildir. Literatürde orantılı hazard varsayımı sağlanmıyorsa yaşam verilerinin modellenmesi için yarı parametrik modellerden orantısızlığa neden olan değişken kullanılarak tabakalandırma yapılarak tabakalandırılmış Cox regresyon modeli kullanılabileceği gibi, parametrik regresyon modelleri ya da bireyler arasındaki heterojenliği ortaya çıkarmak için parametrik regresyon modellerinden zayıflık modeli kullanılabilir (8). Zayıflık modeli hastalar arasındaki heterojenliği açıklamak için ölçülemeyen rastgele etkiyi hazard fonksiyonuna dahil eder (9). Zayıflık modeli hazard fonksiyonu üzerinde gözlenemeyen etkiyi modellemek için kullanılır (10,11). Ayrıca araştırmamızda sağkalım süresi analizi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular

Cox regresyon modelinin orantılı hazard varsayımını sağlayıp sağlamadığı Schoenfeld artıkları ile yaşam sürelerinin rankının korelasyon testi ve grafik kullanılarak incelendi (Şekil 1). Tümör boyutu değişkeni için orantılı hazard varsayımının sağlanmadığı görüldü ($p=0.0002$).

Varsayım sağlanmadığında literatürde tanımlanan farklı sağkalım modelleri vardır. Çalışmamızda bu modellerden zayıflık modeli kullanıldı. Yaşam analizinde hastalar arasındaki gözlenemeyen ölçülemeyen heterojenliği ortaya çıkarmak ve modele dahil etmek için zayıflık modeli kullanılmaktadır. Bu çalışmada meme kanseri hastaları arasındaki gözlenemeyen etkiyi açıklamak için zayıflık modeli ile analiz yapıldı. Öncelikle zayıflık modelinde hangi parametrik regresyon modelinin kullanılacağına karar vermek için meme kanseri verileri parametrik regresyon modellerinden Üstel, Weibull, Log-lojistik, Log-normal, Gompertz regresyon modelleri kullanıldı. Modellerin anlamlılığını test etmek için olabilirlik oran test istatistiği kullanıldı ve tüm modellerin istatistiki olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$). Model seçiminde ise AIC ve BIC kriter değerlerine bakılarak karar verildi.

Tablo 2’de yer alan sonuçlara göre en uygun modelin en küçük AIC ve BIC

değerlerine göre Log-Normal regresyon olduğuna karar verildi. Uygun modelin Log-Normal dağılım olduğuna karar verildikten sonra Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal modeli ile analize devam edildi ve analizin sonuçları tablo 3’te verildi.

Gamma zayıflık terimi ile kurulan modelin anlamlılığı olabilirlik oran testi ile değerlendirildiğinde $p<0.001$ bulunduğundan zayıflık teriminin model üzerinde etkiliği olduğu sonucuna varıldı. Bu sonuç bize yaşam süresinde etkili bir gizli faktör ya da faktörlerin olduğunu ifade eder. Diğer bir ifade ile zayıflık terimi heterojenliğin ölçüsü olup karekökünün üstel ifadesi heterojenliğin etkisini göstermektedir. $\exp(\sqrt{1.28}) = 3.1$ bu değer herhangi bir meme kanseri hastasının belirlenen bir zamanda, tüm hastalara ait riskten yaklaşık 3 kat daha fazla ya da yaklaşık 3 kat daha az risk taşıyabileceğini ifade eder. Tablo 3’teki p değerleri incelendiğinde tümör boyutu, lenf nodu sayısı, hormon reseptörleri ve cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen süre faktörlerinin yaşam süresini etkileyen önemli risk faktörleri olduğu %95 güven seviyesinde bulundu. Tümör boyutunun başarısızlığı etkileyen önemli bir faktör olduğu görülmektedir ($p<0.001$). Lenf nodu sayısının çok olması durumu başarısızlığı etkileyen önemli bir faktördür ($p<0.001$). Cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki süre başarısızlığı etkileyen bir faktördür ($p=0.002$). Hormon reseptörünün negatifliği başarısızlığı etkileyen bir faktör olarak bulundu ($p=0.02$). Oysaki; yaş değişkeni ($p=0.15$), tümör olan bölgenin vücudun sağ ya da sol tarafında olması ($p=0.09$), tümör çapı ($p=0.48$) gibi faktörlerin yaşam süresi üzerinde etkisi istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Tümör boyutu büyük olan hastaların yaşam süresi tümör boyutu küçük olan hastalara göre yaklaşık 3.7 ($\exp(1.33)=3.7$) kat daha kısadır. Lenf nodu sayısı fazla olan hastaların yaşam süresi lenf nodu sayısı az olan hastalara göre yaklaşık 4.3 ($\exp(1.47)=4.3$) kat daha kısadır. Hormon reseptörü negatif olan hastaların pozitif olan hastalara göre yaşam süresi yaklaşık 3.1 ($\exp(0.76)=3.1$) kat daha kısadır. Çalışmamız, cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasındaki süre uzadıkça hastanın daha riskli olduğunu ve bu süreyi geciktiren hastaların bu süreyi geciktirmeyen hastalara göre yaklaşık 3.06 ($\exp(1.12)=3.06$) kat daha fazla risk taşıdığını göstermektedir.

Analize alınan 181 meme kanserli hastanın ortanca genel sağkalımı 74 ay (%95 güven aralığı; 61.88-86.78) olarak bulundu. Hastaların genelinde elde edilen Kaplan-Meier sağkalım eğrisi şekil 2’ de gösterildi.

Tartışma ve Sonuç

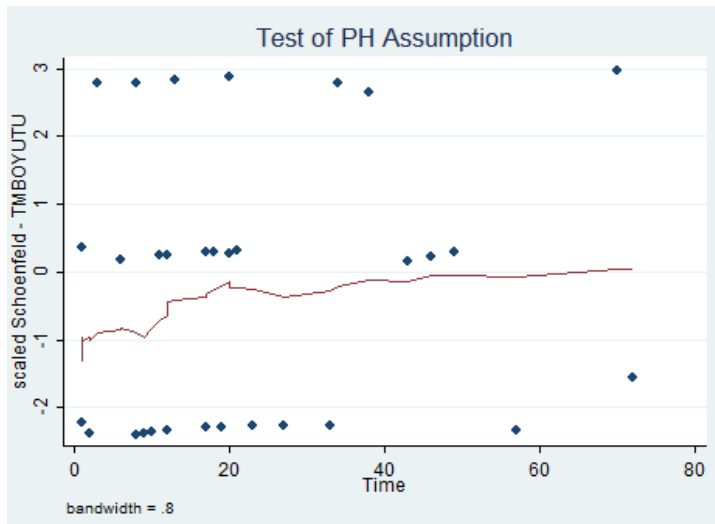
Chang ve ark, meme kanseri araştırmasında Bcl-2 ekspresyonu ve hormon reseptörü faktörlerinin sağkalımı etkilediğini ispatlamışlardır (12). Gioia ve ark, ca 15-3’ü araştırdıkları makalede tümör çapı, metastatik lenf nodu (LN) sayısı, negatif hormon reseptörü durumu ve HER-2/NEU pozitifliği gibi kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (13). Robertson ve ark, meme kanserli hastalarda yapılan çalışmada primer tümörün sağkalımı belirleyen önemli bir faktör olduğunu bulmuşlardır (14). Sezgin ve ark, metastatik meme kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada sağkalımı etkileyen faktörlerin hormon reseptör negatifliği, düşük performans durumu ve metastaz varlığı olduğunu bildirmişlerdir (15). Bizim araştırmamızda ise

tümör boyutu, metastatik lenf nodu sayısı, hormon reseptörleri ve cerrahi işlem ile kemoterapi başlama tarihi arasında geçen süre faktörlerinin yaşam süresini etkileyen önemli risk faktörleri olduğu bulundu. Faradmal ve ark, yaptıkları çalışmada meme kanseri hastalarında zayıflık modeli ile Cox regresyon modeli karşılaştırmışlar ve zayıflık modelinin heterojenliği ortaya çıkardığını ifade etmişlerdir (16). Bizim araştırmamız ise Cox regresyon modeli varsayımı sağlanamadığı için analiz zayıflık modeli ile yapıldı. Bu çalışmada Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal modeli ile yapılan analiz sonucunda meme kanseri hastalarının yaşam süresini etkileyen tümör boyutu, lenf nodu büyüklüğü, hormon reseptörünün negatifliği ve cerrahi müdahale ile kemoterapi başlama tarihi arası geçen zamanın uzatılması gibi faktörlerin yanı sıra çevresel ya da genetik gizli faktörlerin olabileceği söylenebilir. Bu gizli faktör ya da faktörlerin herhangi bir meme kanseri hastasında 3 kat daha fazla risk taşıdığını ifade edebiliriz.

Bundan sonraki çalışmalarımızda tekrarlayan metastaz hastalarının başarısızlıklarını modellemeyi düşünmekteyiz.

Conflict of interest:None

Çıkar Çatışması: Yok



Şekil 1: Tümör boyutu değişkeninin Schoenfeld grafiği

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri ve prognostik faktörleri

Değişkenler	Değişken düzeyleri (Ortalama, $\pm$ Standart Hata)	N (%)	Durdurulmuş Olay Sayısı (%)	Başarısız Olay Sayısı (%)
Hastanın Yaşı	48,79 $\pm$ 0,88			
Menopoz Durumu	Premenopozal	103 (56.90)	75 (72.80)	28 (27.20)
	Postmenopozal	78 (43.10)	58 (74.40)	20 (25.60)
Tümör Lokalizasyonu	Sol MRM	96 (53.00)	66 (68.80)	30 (31.30)
	Sağ MKC	85 (47.00)	67 (78.80)	18 (21.20)
Tümör Boyutu	< 2 cm	53 (29.30)	28 (52.80)	25 (47.20)
	2-5 cm	95 (52.50)	79 (83.20)	16 (16.80)
	> 5 cm	33 (18.20)	26 (78.80)	7 (21.20)
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	0	60 (33.10)	39 (65.00)	21 (35.00)
	1-3	35 (19.30)	30 (85.70)	5 (14.30)
	4-9	62 (34.30)	46 (74.20)	16 (25.80)
	≥ 10	24 (13.30)	18 (75.00)	6 (25.00)
HR	Negatif	51 (28.20)	38 (74.50)	13 (25.50)
	Pozitif	130 (71.80)	95 (73.10)	35 (26.90)
C-ERB B2	Negatif	110 (60.80)	84 (76.40)	26 (23.60)
	Pozitif	71 (39.20)	49 (69.00)	22 (31.00)

HR: Hormon Reseptörü

Tablo 2: Parametrik regresyon modelleri için AIC ve BIC değerleri

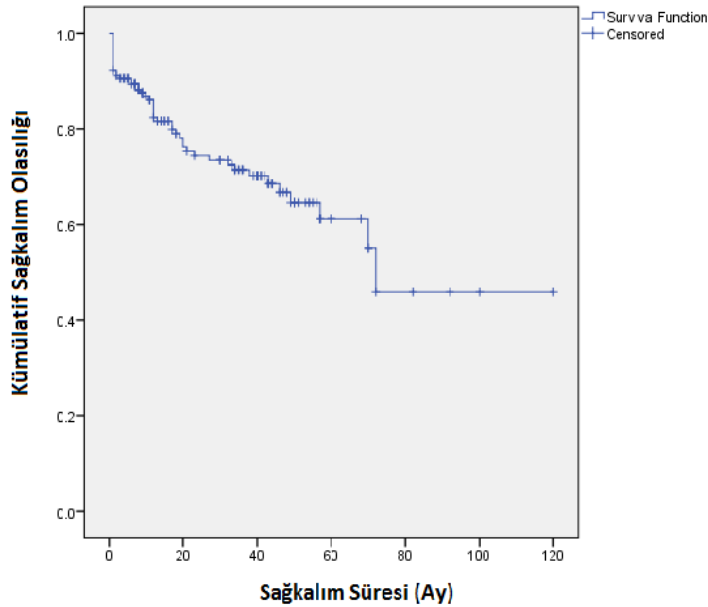
Kriter	Üstel	Weibull	Log-lojistik	Log-Normal	Gompertz
AIC	344.10	334.22	332.61	328.81	339.18
BIC	350.50	343.82	342.20	338.41	348.77

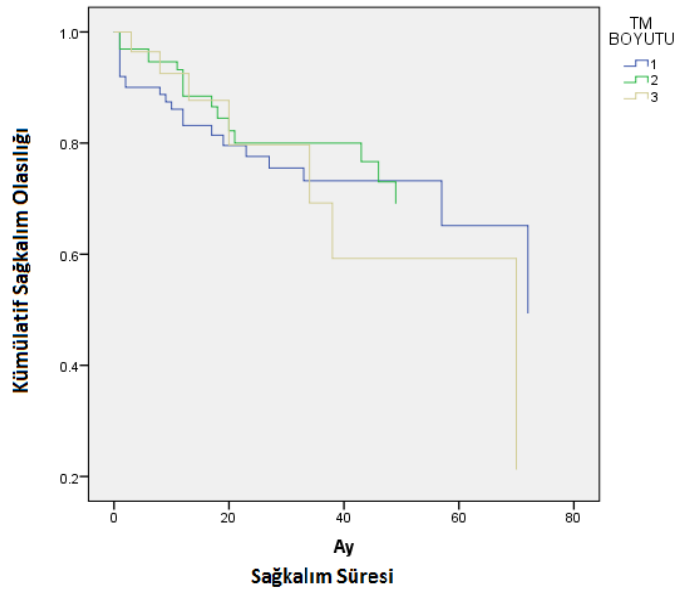
AIC: Akaike bilgi kriteri BIC: Bayesci bilgi kriteri

Tablo 3: Gamma zayıflık terimi içeren Log-Normal model ile analiz

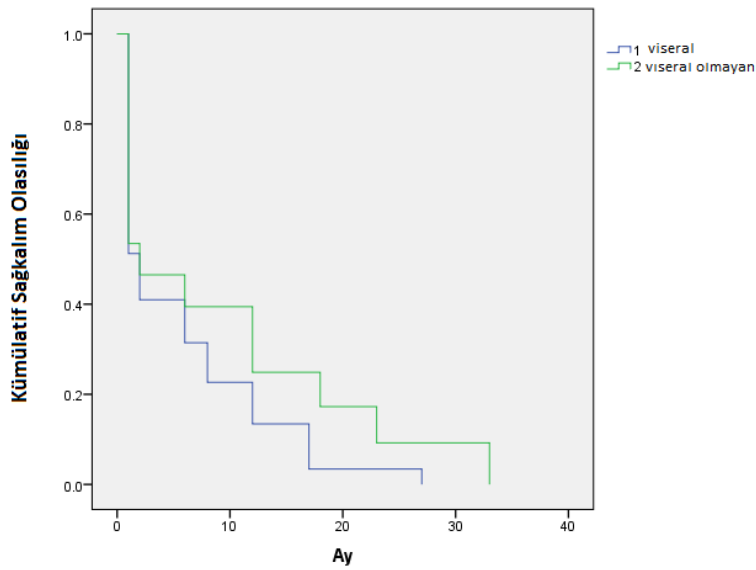
Değişkenler	β	Standart Hata	p	Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Yaş	0.02	0.01	0.15	-0.007	0.04
Tümör Boyutu	1.33	0.33	<0.001	0.67	1.98
Metastatik Lenf Nodu	1.47	0.38	<0.001	0.72	2.22
Tümör Olan Bölge	0.52	0.31	0.09	-0.08	1.13
Tümör Çapı	-0.28	0.40	0.48	-1.06	0.50
HR	0.76	0.34	0.02	0.09	1.43
CERBB2	-0.38	0.49	0.43	-1.35	0.58
Metastaz Bölgesi	0.16	0.63	0.79	-1.08	1.41
Cerrahi ile Kemoterapi Arasında Geçen Süre	1.12	0.36	0.002	0.41	1.83
Zayıflık Terimi (θ)	1.28		<0.001		

HR: Hormon Reseptörü

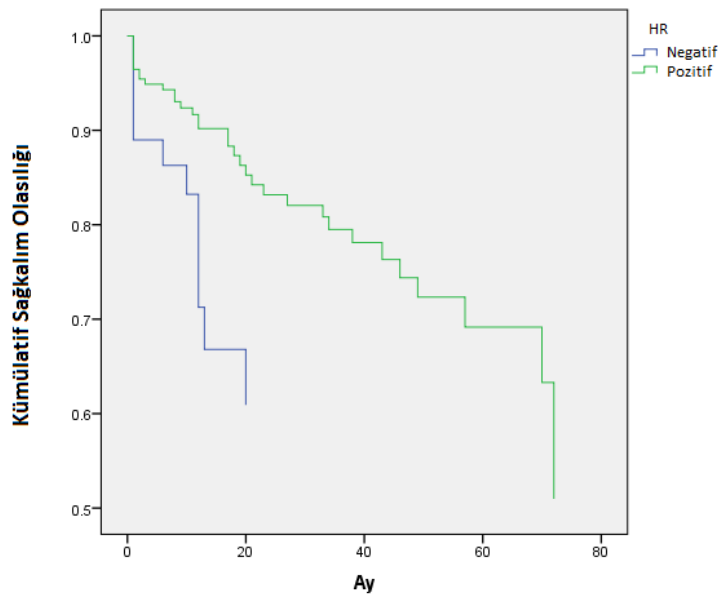
**Şekil 2:** Meme kanserli tüm olguların Kaplan Meier sağkalım eğrisi



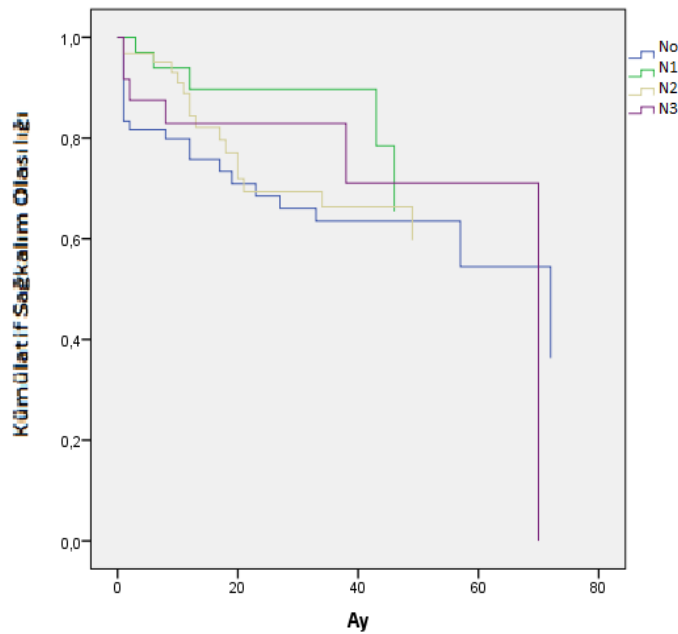
Şekil 3: Tümör boyutu (0-2), (2-5), (5 ve daha büyük) olan üç grubun sağkalım eğrileri



Şekil 4: Metastazı visseral ve visseral olmayan iki grubun sağkalım eğrileri



Şekil 5: HR pozitif ve negatif olan iki grubun karşılaştırılması



Şekil 6: Metastatik lenf nodu sayısı N0: 0, N1: 1 ve 3 arası, N2: 4 ve 9 arası, N3: 10'dan büyük

Referanslar

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.
2. Statistics with Stata (updated for version 9) / Lawrence Hamilton; Thomson Books/Cole; 2006.
3. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, et al. American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. J Clin Oncol. 2010; 28:2784-2795.
4. Paik S, Bryant J, Tan-Chiu E et al. Real world performance of HER2 testing- national

- surgical adjuvant breast and bowel project experience. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (11):855-857.
5. Eliyatkin N, Zengel B, Aktaş S. Meme kanserinde HER-2/NEU (C-ERB-B2) durumunun önemi: Hangi yöntemle değerlendirmek daha uygun? *J Breasts Health* 2013;9:175-81.
 6. Persson, I. Essays on the Assumption of Proportional Hazards in Cox Regression. *Uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:161225/Fultext01*. 2002;11-24
 7. Song, H.H. and Lee, S. Comparison of goodness of fit tests for the Cox proportional hazards model. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*. 2000;29(1):187-206.
 8. Hanagal DD. Modelling survival data using frailty model (1nd ed). London; Chapman & Hall/CRC; 2011:71-96.
 9. Karasoy D, Tutkun NA. Yaşam Çözümlemesi (Birinci Basım). Nobel Akademik Yayıncılık; 2016:53-69.
 10. Perperoglou A, Keramopoulos A, Van Houwelingen HC. Approaches in modelling long-term survival: an application to breast cancer. *Stat Med*. 2007;26(13):2666-2685.
 11. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis: a self-learning text (2nd ed). New York; Springer; 2005:257-327.
 12. Gioia DD, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer. *Clin Chim Acta*.2015;440:16-22.
 13. Chang J, Clark GM, Allred DC, Mohsin S, Chamness G, Elledge R M. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: Importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003; 97(3):547-53
 14. Robertson JF, Dixon AR, Nicholson RI, Ellis IO, Eltson CW, Blamey RW. Confirmation of a prognostic index for patients with metastatic breast cancer treated by endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22(3):221-7.
 15. Sezgin C, Zekioğlu O, Gökmen E. Türk Onkoloji Dergisi, İlk tanıda metastatik meme kanseri ile başvuran hastaların sağkalımını etkileyen prognostik faktörler. 2006;21(1):20-25
 16. J. Faradmal, A. Talebi, A. Rezaianzadeh, and H. Mahjub. Survival analysis of breast cancer patients using cox and frailty models, *Journal of Research in Health Sciences*, 2012;12(2): 127–130.

Oral cancer prevention and early detection awareness of Ankara dentists

Ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusunda Ankara'daki diş hekimlerinin farkındalığı

Güzin Neda Hasanoğlu Erbaşar¹, Cansu Alpaslan²

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara

²Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 11.01.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 28.04.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.44977

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Tüm dünyada diş hekimlerinin ağız kanserine ilişkin farkındalığına ve tutumlarına yönelik çeşitli anket çalışmalarının yürütülmüş olmasına rağmen, Türkiye’de günümüze kadar bu konuyla ilgili herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bu anket çalışmasında Ankara’daki diş hekimliği fakültelerinde eğitim gören stajyer diş hekimlerinin, araştırma görevlilerinin ve serbest diş hekimlerinin ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusundaki bilgilerinin ve farkındalıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmada katılımcılara Horowitz ve arkadaşları tarafından geliştirilen anket formu Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. Anket formu, katılımcıların ağız kanseri muayenesine ilişkin uygulamalarına ve hastalardaki risk faktörlerinin değerlendirilmesine ve ağız kanseri konusundaki eğitim seviyelerine dair düşüncelerine yönelik sorulardan oluşmuştur. Elde edilen veriler, lisanslı SPSS 11,5 istatistiksel veri analiz programına aktarılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya 118’i stajyer diş hekimi, 145’i araştırma görevlisi, 74’ü serbest diş hekimi toplam 337 katılımcı dahil edilmiştir. Çalışmadan elde edilen veriler incelendiğinde Ankara’daki diş hekimlerinin 40 yaş üzerindeki hastalara ağız kanseri muayenesi yapma oranının oldukça düşük olduğu; hastaların tıbbi anamnezini alırken ağız kanseri için risk oluşturan faktörleri değerlendirdikleri ancak risk oluşturmeyen faktörler konusunda bilgi yetersizlikleri bulunduğu görülmüştür. Ayrıca diş hekimlerinin yaklaşık yarısı ağız kanseri konusunda aldıkları üniversite eğitimini de zayıf bulmaktadır.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Diş hekimleri ağız kanseri muayenesi yapmaları için teşvik edilmeli ve hekimlerin konuyla ilgili eksikliklerini gidermek için demonstrasyon şeklinde eğitim etkinlikleri hazırlanmalıdır. Ayrıca hem lisans düzeyinde hem de sürekli eğitim etkinlikleri çerçevesinde ağız kanseri risk faktörlerini belirleme ve ortadan kaldırma konusunda diş hekimlerinin hastalarına hizmet sunabilecek eğitimi almaları için gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: ağız kanseri, erken teşhis, önleme, farkındalık, anket

ABSTRACT

INTRODUCTION: Several surveys have been conducted all over the world to evaluate dentists’ awareness and behaviors towards oral cancer, but there is no study that assesses the Turkish dentists’ awareness related to oral cancers. The aim of this survey was to investigate the knowledge and awareness of trainee dentists, research assistants and general dental practitioners in Ankara regarding prevention and early detection of oral cancer.

METHODS: Turkish translation of the questionnaire that developed by Horowitz and colleagues was used in this study. This questionnaire was designated to evaluate dentists’ practices about oral cancer, the screening for risk factors in patients and opinions about their education in oral cancer. Statistical analysis of obtained data was carried out with the use of the SPSS 11.5 for Windows. The significance level was determined as p<0.05.

RESULTS: A total of 337 participants included to the survey; 118 of those were trainee dentists, 145 were research assistants, and 74 were general dental practitioners. When the data were examined; the frequency of oral cancer examination in age of 40 and above was found very low by Ankara dentists, it was also identified that they were proficient in assessing the risk factors for oral cancer when taking a medical history of their patient but their knowledge about non-risk factors showed deficiencies. Besides approximately half of the participants rated their undergraduate training as poor.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Dentists should be encouraged to perform oral cancer examination and demonstration based courses should be arranged to overcome their deficiencies related to oral cancer. Moreover, necessary regulations as a part of both undergraduate training and continuing education programs about detection and prevention of the oral cancer risk factors should be carried out in order to dentists can provide these services to their patients.

Keywords: oral cancer, early detection, prevention, awareness, questionnaire

Giriş

Ağız kanseri dudak, dil, ağız tabanı, damak, dişeti, alveoler mukoza, yanak mukozası veya orofarinks etkileyen kanser türüdür (1). Dünya genelinde her yıl 19.000'den fazla ağız ve farinks kanseri teşhis edilmekte olup bu malignansiler 240.000'den fazla ölüme yol açmaktadır (2,3). GLOBOCAN'ın son verilerine göre ise 2012 yılında Türkiye'de 1910 yeni ağız kanseri vakası teşhis edilmiş ve 792 ölüm meydana gelmiştir (4).

Ağız kanseri vakalarının yaklaşık yarısı ile bu kanserlerle ilişkili ölümlerin büyük çoğunluğu 65 yaş ve üstü bireylerde görülmektedir (1). Ancak ağız kanserlerinin gençlerde oluşma eğilimi de her geçen gün artış göstermektedir (5,6). Tütün ve alkol kullanımı ağız kanserinin en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (1,7). Ayrıca epidemiyolojik ve deneysel araştırmalar insan papilloma virüslerinin (HPV) de ağız kanseri patogeneğinde rolü olduğunu göstermiştir.

Ağız kanseri risk faktörlerinin ortaya çıkartılması, hastanın bu konuda bilgilendirilmesi ve özellikle de yüksek risk grubundaki hastalarda ağız kavitesinin periyodik muayenesi diş hekiminin sorumlulukları arasında yer almaktadır. Diş hekimleri malignant ve malignansi olasılığı olan ağız lezyonlarının teşhisinden sorumlu olmasına rağmen, çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar diş hekimlerinin ve dişhekimliği öğrencilerinin ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi ile ilgili prosedürleri düzenli olarak uygulamadıklarını ortaya koymaktadır (1,8). Ağız boşluğu vücudun en kolay ulaşılabilen, herhangi bir cihaz gerektirmeden sadece göz ile muayenesi yapılabilen bir bölgesi olmasına karşın, ağız kanseri yalnızca %26-48 oranında erken teşhis edilebilmektedir (9).

Elde edilen veriler, lisanslı SPSS 11,5 istatistiksel veri analiz programına aktararak

Tüm dünyada diş hekimlerinin ağız kanserine ilişkin farkındalığına ve tutumlarına yönelik pek çok anket çalışmasının yürütülmüştür. Fakat Türkiye'de günümüze kadar bu konuyla ilgili herhangi bir araştırma yapılmamıştır. Bu çalışma ile Ankara'daki diş hekimliği fakültelerinde eğitim gören stajyer diş hekimlerinin, araştırma görevlilerinin ve serbest diş hekimlerinin ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusundaki bilgilerinin ve farkındalıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda Horowitz ve ark (1) tarafından geliştirilen anket formu Türkçeye çevrilerek uygulanmıştır. Anket çalışması öncesinde lokal komisyon çalışma onayı alınmıştır. Öncelikle diş hekimlerine anket çalışması hakkında ön bilgi verilmiş; çalışmaya dahil olmayı kabul eden katılımcılara toplam 38 soru yöneltilmiş ve bu soruların kendilerine en uygun şekilde cevaplandırılması istenilmiştir.

Anket formu, katılımcıların demografik özelliklerine, ağız kanseri muayenesine ilişkin uygulamalarına ve hastalardaki risk faktörlerinin değerlendirilmesine, ağız kanseri lezyonlarının belirti, bulgu ve karakteristikleri hakkındaki bilgilerine ve ağız kanseri konusundaki eğitim seviyelerine dair düşüncelerine yönelik sorulardan oluşmuştur. Katılımcıların görüşlerini ölçebilmek için bazı soruların evet-hayır-bilmiyorum veya kesinlikle katılıyorum-katılıyorum-katılmıyorum-kesinlikle katılmıyorum bilmiyorum şeklinde cevaplandırmaları istenmiştir. Son olarak katılımcıların ağız kanseri konusunda sürekli eğitim kurslarına yönelik istekleri ve tercihleri incelenmiştir.

değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde; tanımlayıcı istatistiklerden, frekans/ oran

dağılımlarından ve değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için çapraz tablolamalardan yararlanılmıştır.

Sonuçlar

Çalışmamıza 118'i stajyer diş hekimi, 145'i araştırma görevlisi, 74'ü serbest diş hekimi olmak üzere toplam 337 katılımcı dahil edilmiştir (Tablo 1). Katılımcıların haftalık baktıkları ortalama hasta sayısı 29'dur. Katılımcıların baktığı hastaların ortalama %79'unun sosyal sağlık sigortası bulunmaktadır. Katılımcıların baktığı hastaların yaş dağılımına göre oranları; 18-39 yaş arası %41, 40-64 yaş arası %42 ve 65 yaş ve üstü %17'dir.

Hastaların Ağız Kanseri Risk Faktörleri

Açısından Değerlendirilmesi:

Katılımcıların neredeyse tümü tıbbi anamnez alırken hastanın şu anki tütün kullanımını (%97,6), ailesinde kanser hikayesinin olup olmadığını (%92,6) ve geçmişteki tütün kullanımını (%92) değerlendirdiğini belirtmiştir. Diş hekimlerinin %83,3'ünün hastaların şu anki alkol kullanımını ve %71,2'sinin de geçmiş alkol kullanımını dikkate aldığı görülmüştür. Gerçek risk faktörlerine ilişkin; katılımcıların %94,1'i tütün ürünlerinin kullanımını, 89,9'u ailedeki kanser geçmişini, %88,7'si önceki ağız kanseri lezyonlarını, %78,9'u alkol kullanımını ve %69,1'i ilerlemiş yaşı doğru şekilde tanımlayabilmiştir. Buna karşın katılımcıların yalnızca %31,8'i meyve ve sebzelerin az tüketiminin ağız kanseri için risk faktörü olduğunu belirtmiştir (Şekil 1). Risk oluşturmeyen faktörler değerlendirildiğinde ise diş hekimlerinin %84,6'sı obezitenin, %64,4'ü sıcak yiyecek ve içeceklerin, %54,6'sı baharatlı yiyeceklerin ağız kanseri için risk oluşturmadığını ifade etmiştir. Katılımcılardan yalnızca %39,2'si kötü ağız hijyeninin ve %25,2'si uygunsuz protezlerin ağız kanseri için risk teşkil etmediğini belirtmiştir (Şekil 2).

Ağız Kanseri Muayenesi:

Çalışmaya katılan tüm diş hekimlerinin %56,4'ü ilk veya kontrol randevusunda hastalarına ağız kanseri muayenesi yaptığını ifade ederken; ilk randevuda bu muayeneyi yapan hekimlerin oranı %19,9'dur. Katılımcıların %89,9'u 40 yaş ve üstü hastalara yılda bir kez ağız kanseri muayenesi yapılması gerektiğini ifade etmiştir. Ancak katılımcıların sadece %3,3'ünün kırk yaş üstü tüm hastalarına ilk randevuda ağız kanseri muayenesi yaptığı öğrenilmiştir. İlk randevularında 40 yaş üstü hiçbir hastasına ağız kanseri muayenesi yapmayan diş hekimlerinin oranı ise %59,1'dir. İlk ve kontrol randevularında ağız kanseri muayenesi yapılan hastaların yaş grupları ile belirtilen hekim grupları arasındaki oran dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir. Çalışmamızda dişsiz hastalarına ağız kanseri muayenesi yapan diş hekimlerinin oranı %19'dur (Şekil 4). Tüm dişsiz hastalarına ilk randevuda ağız kanseri muayenesi yapan katılımcıların oranı ise %5,3'tür. Çalışmamızda lenf nodu palpasyonu ile ağız kanseri muayenesi yapılan yetişkin hastaların oranı %32,3 olarak bulunmuş iken 18 yaş üzerindeki tüm hastalarına ilk randevuda lenf bezi muayenesi yapan diş hekimlerinin oranı %11,6'dır. Katılımcıların %32,6'sı ise hiçbir hastasına lenf bezi muayenesi yapmadıklarını belirtmiştir. 40 yaş üstü hastalara, ağız kanseri muayenesi yapılmama sebebi olarak katılımcıların %34,4'ü yeterli tekniğe sahip olunmamasını; %16,9'u ise muayene işleminin çok zaman almasını göstermiştir.

Tüm katılımcılar arasında, geçmiş 12 ay boyunca şüpheli ağız lezyonları için biyopsi yapılan hastaların oranı %1,5'tir. Katılımcıların %75,7'si geçmiş 12 ay boyunca hiçbir hastasına biyopsi yapmamıştır. Tüm katılımcıların %97,9'u şüpheli lezyon teşhis ettikleri hastaları uzmanlara yönlendirdiklerini ifade etmişlerdir. Geçmiş 12 aylık zamanda şüpheli oral lezyonların teşhisi için uzmanlara yönlendirilen ortalama hasta sayısı 2,13'tür.

Katılımcıların ağız kanseri konusunda bilgi düzeylerini ölçmek amacıyla ağız kanserinde erken dönemde ortaya çıkan en yaygın semptomun ne olduğu sorulmuştur. Katılımcıların %35'i soruyu ülserasyon olarak yanıtlarken, %34,1'i erken dönem ağız kanseri hastalarının asemptomatik olduğunu ifade etmişlerdir (Tablo 2).

Diş hekimlerine ağız kanseriyle ilgili aldıkları üniversite eğitimini nasıl değerlendirdikleri sorulduğunda; 2000 yılından sonra mezun olan diş hekimlerinin %54,4'ü çok iyi ve iyi olarak, %41,3'ü ise zayıf ve çok zayıf olarak yanıtlamıştır. Aynı soruyu 2000 yılından önce mezun olan diş hekimlerinin %21,2'si iyi, %69,3'ü ise zayıf ve çok zayıf olarak yanıtlamıştır.

Çalışmamıza katılan diş hekimlerinin %52,3'ü ağız kanseri muayenesi yapabilecek düzeyde eğitim aldıklarını belirtmiştir. Bu oran öğrencilerde %52,4, araştırma görevlilerinde %68,5, serbest diş hekimlerinde ise %28,3'tür. Tüm katılımcıların %76,8'i ise hastaların boynundaki lenf nodlarının palpe edebilecek düzeyde eğitim aldıklarını ifade etmişlerdir.

Ağız Kanseri Konusunda Sürekli Eğitim İhtiyacı:

Bu anket çalışmasında katılımcıların ağız kanserinde sürekli eğitim konusundaki ilgileri de değerlendirilmiştir. Tüm katılımcıların %63,5'i gelecek dönemlerdeki sürekli eğitim programına ilgileri olduğunu belirtirken, %18,7'si ise bu eğitimlere ilgi duymadıklarını ifade etmiştir. Sürekli eğitim için demonstrasyon kursları (%23,1) ve uzmanlarla konferans görüşmeleri (%20,5) en çok tercih edilen yaklaşımlardır.

Ağız kanseri konusunda bir eğitim programına en son ne zaman katıldıkları sorulduğunda diş hekimlerinin %41,5'i şu ana kadar hiçbir ağız kanseri konulu eğitim kursuna katılmadıklarını; %26,1'i ise geçmiş 12 ayda bu konuyla ilgili bir eğitime katıldığını belirtmiştir (Tablo 3).

Tartışma

Bu anket çalışması, ağız kanserinin önlenmesi ve erken teşhisi konusunda diş hekimlerimizin farkındalığını araştıran Türkiye'de yapılmış ilk çalışma olup; elde edilen verilere göre Ankara'daki diş hekimlerinin 40 yaş üzerindeki hastalarına ağız kanseri muayenesi yapma oranının oldukça düşük olduğu; hastaların tıbbi anamnezini alırken ağız kanseri için risk oluşturan faktörleri değerlendirdikleri ancak risk oluşturmeyen faktörler konusunda bilgi yetersizliklerinin bulunduğu görülmüştür.

Çalışmamızda Ankara Diş hekimleri Odası aracılığı ile Ankara'daki diş hekimlerine e-posta yoluyla anket göndererek çok daha fazla sayıda katılımcıya ulaşılması hedeflenmiş olmasına rağmen diş hekimlerinden hiçbir geri dönüş alınamamıştır. Bu nedenle tüm anketlerin el ile dağıtılarak doldurulması sağlanmıştır. Sayısal açıdan yeterli olmasa da bu dağılım Ankara'daki diş hekimlerinin genel eğilimini yansıtabilecek durumdadır. Diğer ülkelerdeki ilgili anket çalışmalarına bakıldığında da benzer sayıda diş hekiminin araştırmalara dahil edildiği görülmektedir (2,5,7).

Diş hekimlerinin ağız kanseri muayenesi ve erken teşhisi konusundaki sorumluluklarının yanı sıra hastalarını risk faktörleri açısından bilgilendirme sorumlulukları da bulunmaktadır. Ancak popülasyonun tamamında ağız kanseri taraması yapmak oldukça pahalı olacağından, taramanın öncelikle yüksek risk grubundaki kişilere yönelik olması önerilmektedir. Bu nedenle, ağız kanseri risk faktörlerinin bilinmesi ve risk grubundaki hastaların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Araştırmamıza katılan diş hekimlerinin büyük kısmı ağız kanseri için risk oluşturan faktörleri tanımlayabilmiştir. Ancak kötü ağız hijyeni ve uygunsuz protezler gibi risk oluşturmeyen faktörler çok daha az sayıda katılımcı tarafından doğru şekilde tanımlanabilmiştir. Farklı ülkelerde gerçekleştirilmiş araştırmalarda da bu sonuçlara paralel olarak; katılımcıların çok büyük yüzdesinin ağız kanseri için risk oluşturan faktörleri doğru şekilde tanımlayabildiği ancak risk oluşturmeyen faktörler konusunda yetersiz bilgiye sahip olduğu rapor edilmiştir (2, 10-12).

Çalışmamıza katılan diş hekimlerinin %89,9'u 40 yaş üstü bireylere yılda 1 kez ağız kanseri muayenesi yapılması gerektiğini ifade etmesine rağmen katılımcıların yarısından fazlasının 40 yaş üstü hiçbir hastasına ağız kanseri muayenesi yapmadığını öğrenilmiştir. Bu oran Amerika ve İngiltere genelinde ise %81 ila 93 arasında değişmektedir (1,5,7,13). Ayrıca araştırmamızda tüm dişsiz hastalarına ilk randevusunda ağız kanseri muayenesi yapan diş hekimlerinin oranı %5,3 olarak bulunmuştur. Applebaum ve ark (7) tarafından Massachusetts'te yapılan araştırmada bu oran %88 olarak rapor edilmiştir ki bu farklılık oldukça çarpıcı boyuttadır. Çalışmamızda

izlenen bu düşük muayene oranları; ülkemizdeki diş hekimi başına düşen hasta sayısının İngiltere ve Amerika'dan daha fazla olması (14) ve/veya diş hekimlerinin klinik iş yoğunluğunda ağız kanseri muayenesine zaman ayırmak istememeleri ile açıklanabilir.

Ağız kanseri muayenesinin önemli bir komponentini de lenf bezi muayenesi oluşturmaktadır. Fakat çalışmamızda katılımcıların yalnızca üçte birinin ağız kanseri muayenesi esnasında lenf nodlarını palpe ettiği öğrenilmiştir. Horowitz'in (1) çalışmasında şekilde lenf bezi muayenesinin yapılma oranı %35 civarında rapor edilmiştir. Diş hekimlerinin lisans düzeyinde konuyla ilgili aldıkları eğitimin eksik olması, bilgilerini sürekli eğitim programlarıyla güncel tutmamaları ve/veya ağız kanseri muayenesinde yeterli tekniğe sahip olmamaları lenf bezi muayenesinin yapılmama sebepleri arasında gösterilebilir. Bu bilgilerle örtüşecek şekilde Ankara'daki diş hekimlerinin yalnızca %52,3'ü ağız kanseri muayenesi yapabilecek düzeyde eğitim aldıklarını düşünmektedir. Özellikle serbest diş hekimleri bu konuda yetersiz olduklarını belirtmektedir. Mezuniyet yılı esas alınarak incelendiğinde ise; 2000 yılından önce mezun olan diş hekimlerinin büyük çoğunluğunun ağız kanseri muayenesi konusunda üniversitede aldıkları eğitimi zayıf buldukları görülmüştür. İngiltere'de yapılan benzer araştırmada da pratisyen diş hekimlerinin %41'i ağız kanserinin tanınması konusunda mezuniyet öncesi derslerin yetersiz olduğunu ifade etmiştir (5). Diş hekimlerinin mezuniyet sonrasında düzenli olarak ihtiyaç duydukları alanlarda çeşitli eğitim etkinliklerinde yer almaları, bilgilerini güncellemeleri ve profesyonel gelişimlerine katkı sağlamaları bu meslek için zorunludur. Çalışmamıza dahil olan diş hekimlerinin

%41,5'i mezuniyet sonrasında ağız kanseri konusunda herhangi bir eğitim faaliyetinde yer almadıklarını bildirmişlerdir. Bununla birlikte katılımcıların %60'dan fazlası bu konudaki sürekli eğitim programlarına ilgi duyduğunu da ifade etmiştir. New York eyaletinde bir yönetmelikle tüm diş hekimlerinin sürekli eğitimin bir parçası olarak en az 2 saat ağız kanserinin önlenmesi ve erken tanısı konusunda eğitim almaları zorunlu tutulmaktadır (15). Eğitim faaliyetleri yanında, farkındalık kampanyaları da hem kamuoyu hem de diş hekimleri tarafından ağız kanserine gereken önemin verilmesini sağlayacaktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Diş Hekimleri Derneği ve CDx Laboratuvarları birlikte ağız kanserinin erken teşhisinin önemini vurgulamak için ulusal düzeyde ağız kanseri farkındalık kampanyası yapmışlardır. Diş hekimlerinin %25'i bu kampanyadan sonra ağız lezyonlarına daha fazla dikkat ettiklerini, %39,6'sı hastalarına ağız kanseri konusunda bilgi verdiklerini, %8,6'sı son 6 ayda daha fazla lezyon teşhis ettiklerini bildirmişlerdir (16).

Ülkemizde üniversitelerin ve meslek kuruluşlarının, ağız kanseri konusunda diş hekimlerinin isteklerini karşılayacak biçimde yaygın eğitim etkinlikleri sunmaları ve hekimleri eksikliklerini gidermek için bu programlara katılmaları hususunda teşvik etmeleri gerekmektedir. Ayrıca gerek lisans düzeyinde gerekse sürekli eğitim programları çerçevesinde diş hekimlerinin ağız kanseri risk faktörlerini belirleme ve ortadan kaldırma konusunda hastalarına hizmet sunabilecek eğitimi almaları için gereken düzenlemelerin yapılması önem taşımaktadır. Ağız kanseri ile ilişkili mortalite ve morbidite oranlarının ancak iyi eğitilmiş ve bilgili diş hekimleri ile azaltılabileceği unutulmamalıdır.

Conflict of interest: None

Çıkar Çatışması: Yok

Tablo 1: Katılımcıların demografik özellikleri

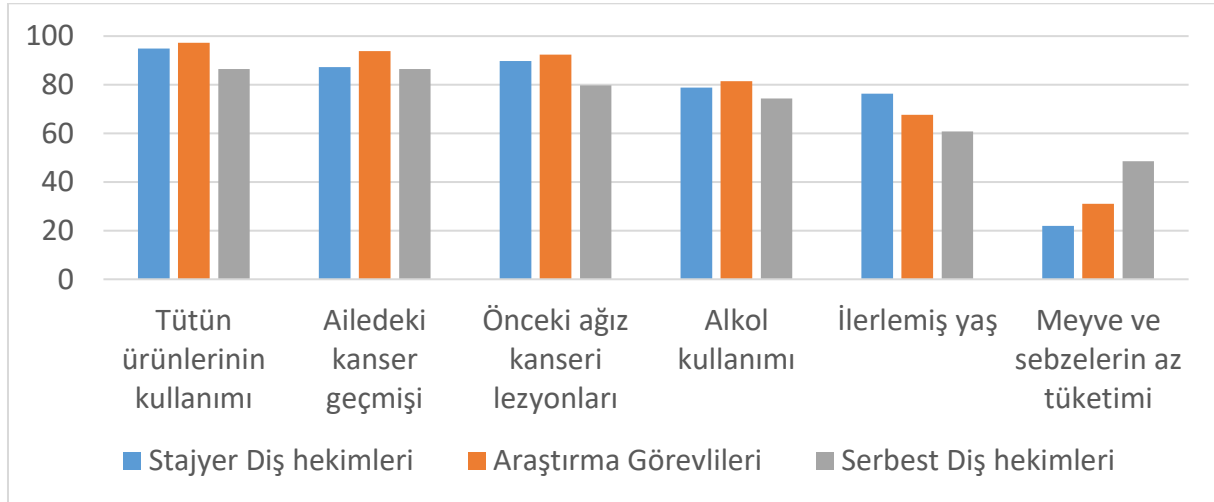
Cinsiyet	
Erkek	%45,5
Kadın	%54,5
Mezuniyet Zamanı	
2000 yılından önce	%25,5
2000 yılından sonra	%74,5
Çalışma şekli	
Stajyer Öğrenci	%35
Araştırma Görevlisi	%43
Serbest Dış hekimi	%22

Tablo 2: Ağız kanserinin erken dönemde en yaygın izlenen semptomlarına katılımcılar tarafından verilen cevapların dağılımı

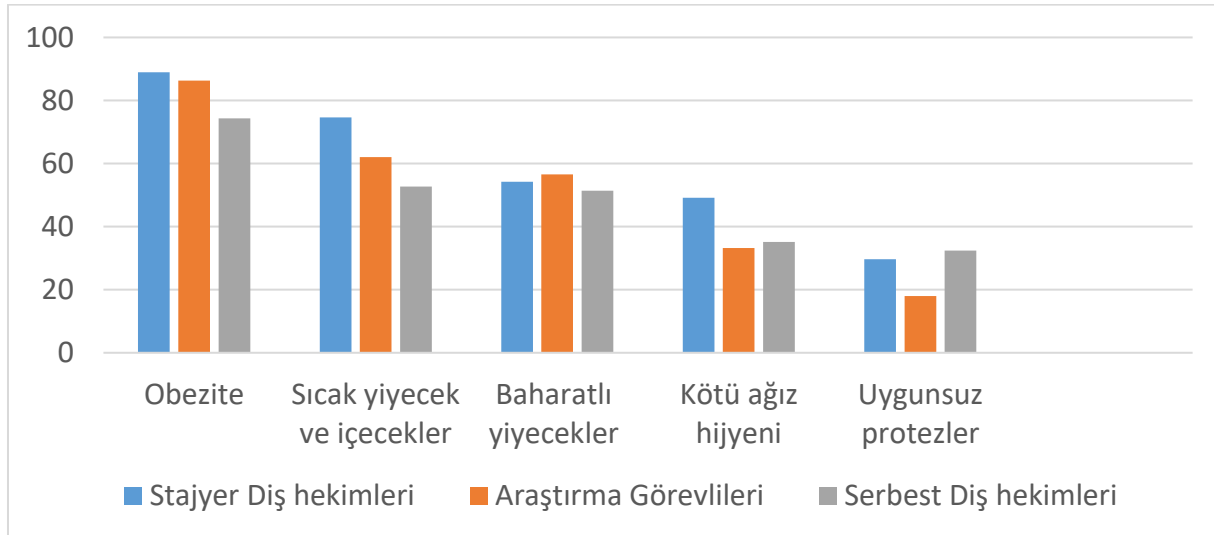
	Stajyer Dış hekimleri (%)	Araştırma Görevlileri (%)	Serbest Dış hekimleri (%)
Ağrı	14,4	4,8	4
Ülserasyon	32,2	38,6	32,4
Şişlik	2,5	14,4	27
Asemptomatik	35,6	35,8	28,3
Bilmiyorum	2,5	6,2	8,1

Tablo 3. Çalışmaya dahil olan dış hekimlerinin ağız kanseri konusunda bir eğitim etkinliğine katılma oranları

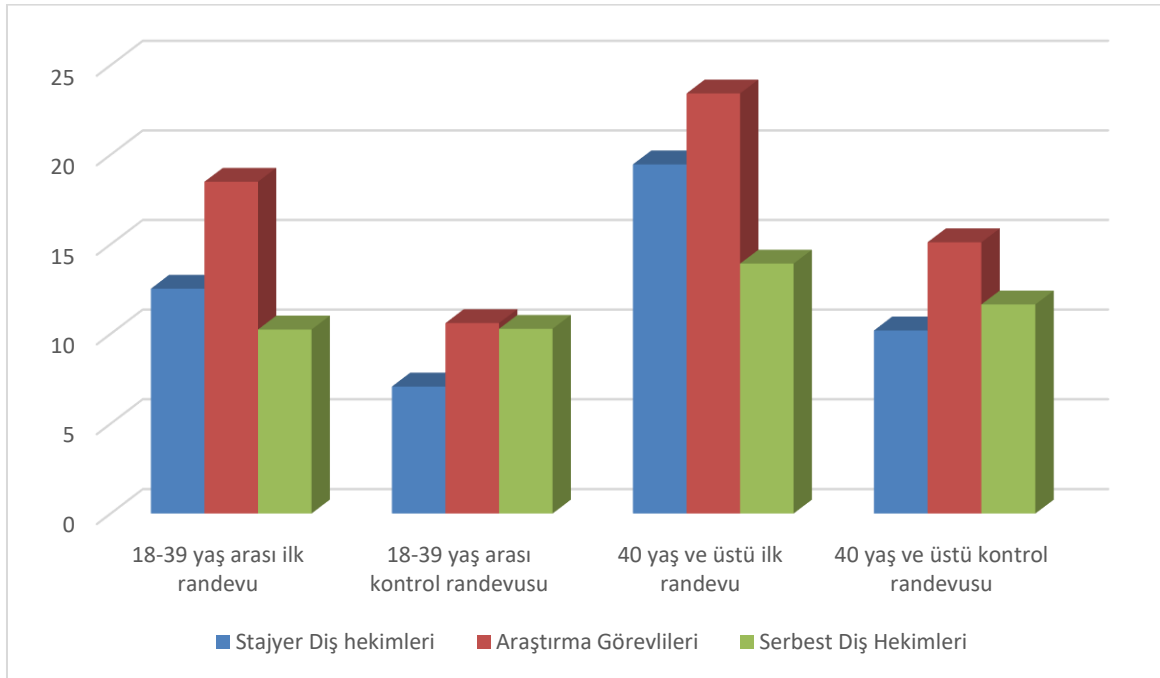
Geçen yıl	%26,1
2-5 yıl önce	%14,8
5 yıldan daha önce	%3,6
Hiçbir zaman katılmayanlar	%41,6



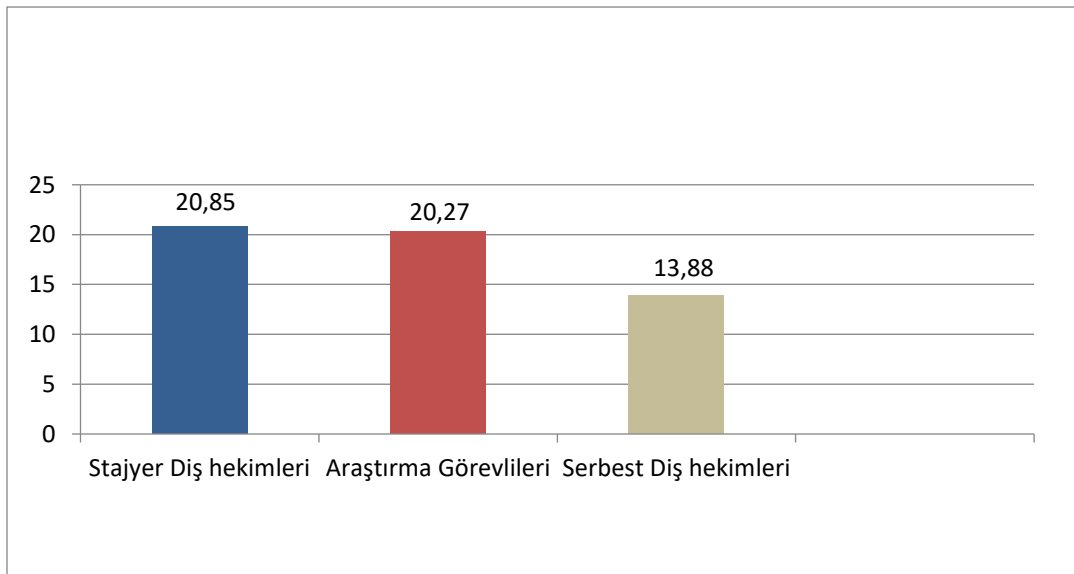
Şekil 1: Katılımcıların ağız kanserinde gerçek risk oluşturan faktörlere yönelik bilgi seviyesi



Şekil 2: Katılımcıların ağız kanserinde risk oluşturmayan faktörlere yönelik bilgi seviyesi



Şekil 3. Belirtilen yaş gruplarında ilk ve kontrol randevularında ağız kanseri muayenesi yapılan ortalama hasta yüzdeleri



Şekil 4. Ağız kanseri muayenesi yapılan dişsiz hastaların oranı

Referanslar

1. Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS, Yellowitz JA. Oral pharyngeal cancer prevention and early detection. Dentists' opinions and practices. J Am Dent Assoc 2000;131(4):453-62.
2. Razavi SM, Zolfaghari B, Foroohandeh M, Doost ME, Tahani B. Dentists' knowledge, attitude, and practice regarding oral cancer in Iran. J Cancer Educ 2013;28(2):335-41.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359-86.

4. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx.
5. Kujan O, Duxbury AJ, Glenny AM, Thakker NS, Sloan P. Opinions and attitudes of the UK's GDPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. *Oral Dis* 2006;12(2):194-9.
6. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51(1):15-36.
7. Applebaum E, Ruhlen TN, Kronenberg FR, Hayes C, Peters ES. Oral cancer knowledge, attitudes and practices: a survey of dentists and primary care physicians in Massachusetts. *J Am Dent Assoc* 2009;140(4):461-7.
8. Carter LM, Ogden GR. Oral cancer awareness of general medical and general dental practitioners. *Br Dent J* 2007;203(5):E10; discussion 248-9.
9. Pitiphat W, Diehl SR, Laskaris G, et al. Factors associated with delay in the diagnosis of oral cancer. *J Dent Res* 2002;81(3):192-7.
10. Yellowitz JA, Horowitz AM, Drury TF, Goodman HS. Survey of U.S. dentists' knowledge and opinions about oral pharyngeal cancer. *J Am Dent Assoc* 2000;131(5):653-61.
11. Clovis JB, Horowitz AM, Poel DH. Oral and pharyngeal cancer: knowledge and opinions of dentists in British Columbia and Nova Scotia. *J Can Dent Assoc* 2002;68(7):415-20.
12. Hertrampf K, Wiltfang J, Koller M, Klosa K, Wenz HJ. Dentists' perspectives on oral cancer: a survey in Northern Germany and a comparison with international data. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(2):144-52.
13. Gajendra S, Cruz GD, Kumar JV. Oral cancer prevention and early detection: knowledge, practices, and opinions of oral health care providers in New York State. *J Cancer Educ* 2006;21(3):15762.
14. http://www.tdb.org.tr/tdb/v2/basin_icerik.php?yer_id=5&id=15.
15. <http://nysdflearning.org/courses.html>.
16. Stahl S, Meskin LH, Brown LJ. The American Dental Association's oral cancer campaign: the impact on consumers and dentists. *J Am Dent Assoc* 2004;135(9):1261-7.

Kaposi's Sarcoma Epidemiology, Risk Factors, Staging and Treatment: AN OVERVIEW

Kaposi Sarkoma Epidemiyolojisi, Risk Faktörleri, Evrelemesi ve Tedavi Seçenekleri: DERLEME.

Yusuf Karakaş¹, Sercan Aksoy¹, H. İbrahim Güllü¹

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18.09.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 08.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.59023

ÖZET

Kaposi sarkomu immun disfonksiyon ve muhtemel viral etiyojolojiye bağlı oluşan anjioproliferatif bir hastalıktır. Kaposi sarkomu etiyojolojilerine göre 4 alt tipe ayrılır. Hastalığın tedavi seçenekleri ve klinik seyri açısından alt tipler bizlere fikir verir. Ülkemizde ve dünyada nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle şu an için randomize kontrollü çalışmaları bulunmamaktadır. Kaposi sarkomundaki bilgilerimiz genelde retrospektif ve faz II çalışmalara dayanmaktadır. Bu derlememiz kaposi sarkomunun epidemiyolojisi, risk faktörleri ve son tedavi stratejilerini içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kaposi sarkomu, risk faktörleri, tedavi

ABSTRACT

Kaposi's sarcoma (KS) is an angioproliferative disease, with a viral etiology and a multifactorial pathogenesis that depends on an immune dysfunction. It is divided into four types according to the aetiology. There was no randomized controlled trials due to very rare disease. Thus clinical guidelines has not been established properly. This review summarized epidemiology, risk factor, and recent treatment strategies in Kaposi sarcoma patients.

Keywords: Kaposi sarcoma, risk factors, treatment

History and Classification

Moritz Kaposi (1827-1902), a Hungarian dermatologist, gave his name to disease who described three fatal cases of multiple idiopathic pigmented hemangiosarcoma in old men at the University of Vienna in 1872 . KS is rare disease. The most of the cases seen in Europe, North America, African young – children, renal allograft recipients, receiving other immunosuppressive agents, and HIV infected patients[1].

Kaposi Sarcoma Classification: After the definition provided be Dr. Kaposi, clinicians have defined four different types.

Classic Type: This type originally described by Kaposi, is typically found in old Mediterranean men, it has been diagnosed worldwide and usually follows a benign course.

Endemic Form (African): Occurs more often among african men aged 25 to 40 years and children of both sexes, the mean age of the affected children is 3 years [2].

Iatrogenic type: This is associated with immunosuppression such as organ transplant recipients, long time corticosteroid using for various disorder, and patients immunosupressed as a result of any therapeutic regimens, including chemotherapy [3, 4].

Epidemic type (HIV-associated): An epidemic of KS appeared among young men who had sex with men in developed countries. Also heterosexual men and women may have KS in Africa[5].

The different epidemiologic and clinical aspects of these four types are summarized in the table 1.

Table 1: Clinical aspects of Kaposi sarcoma types.

Type	Predominant risk groups	Cutaneous presentation	Visseral involvement	Clinical course
Classic (sporadic)	3:1 male:female ratio Age>60 years Mediterranean, Eastern European or Middle East	Distal lower extremities	Uncommon	Usually indolent, Rarely aggressive or disseminated
Endemic (African)	Male adults, Children both sexes Equatorial Africa	Various: may be similar to classic or more locally aggressive, lower extremity lymphedema in adults. Cutaneous disease often absent in children	Internal organs involved in a subset of adults. But common in children especially lymph nodes and viscera.	Indolent to locally invasive in adults Occasional rapid progression with visceral disease in adults Aggressive in children
Iatrogenic	Exogenous immunosuppression, solid organ transplantation, steroid using Older age>50 years	Distal lower extremities, may be disseminated	Relatively common	May regress with modification of immunosuppression May be aggressive
Epidemic (AIDS-associated)	Men who have sex with men (developed countries) heterosexual men and female in Africa	Localized or disseminated	Common with poor HIV control	Aggressive or indolent May regress with effective HIV treatment

UpToDate Graphic 76370 Version 3.0

Risk Factors:

Human Herpes Virus 8 (HHV-8): Is a gamma herpes virus associated with Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma, lymphoproliferative disease that are most commonly observed in immunocompromised individuals [6]. HHV-8 has been detected more than 95% of patients for all types of KS [7]. HHV-8 found in body secretions such as saliva and semen, may spread through kissing or sexual intercourse, similarly with other herpesviruses [8]. HHV-8 is a oncogenic DNA viruses, expresses viral genes that perturb p53 protein function and thereby mediate viral oncogenesis[9].

Also anti- HHV antibodies and viremia may be important for KS. A comparison of age

and sex-matched HHV-8 infected Italians with and without Classic KS showed that HHV-8 DNA detection in peripheral blood mononuclear cells and high HHV-8 lytic and latent antibody titers were significantly associated with development of classic KS [10]. More recently, it has been suggested that a certain subtype of HHV-8, strain A, may be associated with higher blood viral loads and more aggressive disease behavior than strain C, which was associated with slowly progressive disease [11].

But not all infected persons develop the disease. For example, in the Mediterranean area, Classic KS develops annually in only 0,03% of HHV-8 infected men and only 0,01% of HHV-8 infected women over age 50 [12].

Other findings suggest that host genetic factors may affect the risk of Classic KS at least in part by influencing the ability to develop antibodies to HHV-8 and ultimately, control HHV-8 infection [13]. In the recent data, all types of KS have a common etiology in HHV-8 infection but all HHV-8 infected persons do not have disease due to different genetic, immunologic and environmental factors [14].

Immune Deficiency: The role of immunosuppression is well defined in iatrogenic and HIV-associated types. KS prevalence is higher in post-transplant and AIDS patients, being 500 times and 20.000 times, respectively, greater than in the general population [14]. However, there is evidence that more subtle degrees of immune suppression may be present in people with Classic KS. The significant decrease in the number of total and B-lymphocytes has been linked to progression of Classical KS from early stages to more advanced disease [15]. Also an increased risk of Classic KS has been reported among individuals with history of topical corticosteroid use (OR 2,73, 95% CI 1,35-5,51)[13]. This suggests that local perturbations in cutaneous immune function may be an important predisposing factor for Classic KS.

Local immunodeficiency is another cause of KS. In endemic KS, there is relationship between KS and podoconiosis (non-filarial elephantiasis) [16]. Also a body region where there is chronic lymph stasis leads to an immune stasis. The link between the impairment of lymph circulation and regional immune dysfunction in classical KS was first proven in 1984 [17].

Environmental factors: Related to skin hygiene or skin disease may influence the development of KS. Also in endemic KS, walking barefoot on volcanic soils exposes pores and sweat glands in bare feet permitting abrasions and allowing aluminosilicates and possibly iron oxides to be taken up by lymphatics. The silicates can cause an obstacle to lymph flow, inflammation of regional lymph nodes, and disruption of the immune control in the feet and legs [16].

Miscellaneous: There is a statistically significant reduction in KS risk among smokers [18], particularly those with more intensive (more packs per day) and more cumulative (more pack-years) history of tobacco abuse [18-20]. It has been suggested that the protective

effect of smoking may be mediated by a decrease in the production of inflammatory cytokines [13, 16, 17].

A case control study documented a 3.65-fold increased risk of Classic KS among patients with chronic edema of lower extremities, and among those with diabetes mellitus (OR 4,73) [19].

CLINICAL FEATURES

Cutaneous KS: Although KS can involve any site in the body, cutaneous disease is most common and is the usual initial presentation of KS. Lesions of KS appear most often on the lower extremities, face (especially the nose), oral mucosa, and genitalia. The dermatology literature contains reference to at least 10 different morphologic variants of the cutaneous lesions of KS [21]. KS is characterized by the appearance of purplish, reddish blue or dark brown-black macules, plaques and nodules on the skin. Nodular lesions may ulcerate and bleed easily. The lesions are not painful or pruritic and usually do not produce necrosis of overlying skin or underlying structures. The skin lesions range in size from very small to several centimeters in diameter, and they can remain unchanged for months to years, or grow rapidly within a few weeks and disseminate.

Visceral KS: KS involvement has been observed in almost all visceral sites, including lymph nodes, the liver, pancreas, heart, the testes, bone marrow, bone and skeletal muscle [22, 23]. The most frequent sites of non-cutaneous disease are the oral cavity, gastrointestinal tract, and respiratory system. However, visceral involvement as the initial manifestation of KS is relatively uncommon. Also, now visceral disease appears to be much less frequent in HIV-associated KS that receive anti-retroviral therapy [24].

Oral cavity involvement occurs in KS. The intraoral site most commonly affected is the palate and gingiva [25]. Intraoral lesions are easily injured which can result in pain, bleeding, ulceration, or secondary infection.

Gastrointestinal tract involvement may be asymptomatic or may cause weight loss, abdominal pain, gastrointestinal bleeding, and diarrhea [26, 27]. Gastrointestinal KS lesions are typically hemorrhagic nodules and they may occur in any portion of the gastrointestinal tract [22]. However biopsies may not demonstrate KS because the lesions tend to be submucosal.

Pulmonary involvement is common in epidemic (AIDS-associated) KS. The affected patients may have the symptoms of dyspnea, fever, cough, hemoptysis, chest pain or may be asymptomatic. The radiological findings are variable and can include nodular lesion, interstitial infiltrates, pleural effusion, hilar and mediastinal adenopathy.

Diagnosis: Presumptive diagnosis of KS can often be made based upon the characteristic appearance of, purplish, reddish blue, dark brown patches, plaques or nodules. This should be confirmed by a biopsy whenever possible. The microscopic features of all four different types of Kaposi sarcoma do not differ. All forms show evidence of angiogenesis, inflammation and spindle cell proliferation. In addition to observing typical histological features on standard microscopy, PCR (polymerase chain

reaction) can be performed on the skin lesions to detect amplified HHV-8 DNA sequences, and immunohistochemical staining of biopsy specimens can also be performed to detect the presence of HHV-8 latency-associated nuclear antigen (LANA-1) within the spindle cells, thus confirming the diagnosis [28].

Staging: There is no commonly used or universally agreed upon staging system for KS. The American Joint Committee on Cancer TNM staging system, which is the standard staging for all cancer types, does not include KS. But in contrast to HIV associated KS, the most commonly utilized staging system for HIV associated KS was developed by the AIDS Clinical Trial Group (ACTG) of the National Institute of Health [29] and summarized in Table 2.

Table 2: Utilized staging system for AIDS- associated epidemic KS:

T (Extent of tumor)	T0 Disease limited to the skin or with minimal involvement of the oral cavity	T1 More extensive oral cavity involvement, other visceral disease
I (Immune status)	I0 CD4 >200 cells/microL	I1 CD4 <200 cells/microL
S (severity of systemic illness)	S0 No history of opportunistic infections or thrush No "B" symptoms- unexplained fever, night sweats, <10 percent involuntary weight loss, or diarrhea persisting more than two weeks. Karnofsky performance status >70	S1 History of opportunistic infections or thrush B symptoms Karnofsky performance status <70 Other HIV-related illness (neurologic disease, lymphoma)

AIDS Clinical Trials Group Oncology committee[29].

A proposed staging system for Classic Kaposi's sarcoma is:

Stage I (Macronodular Stage) - Small lesions (macules) confined to the lower extremities

Stage II (Infiltrative Stage) - Larger lesions (plaques) confined to the lower extremities

Stage III (Florid Stage) – Multiple larger lesions (plaques and nodules) confined to the lower extremities

Stage IV (Disseminated Stage) – Multiple large lesions extending beyond the lower extremities

The stages I or II disease had a slower rate of progression, fewer complication and lower occurrence of gastrointestinal/visceral involvement. However, stage III or IV disease had more rapid disease progression and more frequent gastrointestinal, visceral involvement.

Patient evaluation: The initial evaluation of KS patients consists of physical examination and special attention to affected areas.

Asymptomatic patients with classic KS rarely require radiologic evaluation because of the chronic and indolent course. Screening for distant organ involvement is not needed due to the low frequency of radiological evident disease. If mucosal involvement of the gastrointestinal tract is present, it cannot be visible in radiologic studies. Evaluation of visceral involvement is guided by symptomatology and basic laboratory testing. Testing the stool for occult blood is the simplest way to screen for gastrointestinal involvement. Endoscopy is usually reserved for patients who detected occult blood in stool or have gastrointestinal symptoms. Also chest X-ray is useful to screen for pulmonary lesions. Bronchoscopy should be reserved for those with an abnormal radiograph and persistent respiratory symptoms. CT scanning of the chest, abdomen, and, pelvis is typically not necessary.

Treatments: There are no any prospective randomized trials to investigate treatment options for KS. The relative scarcity of the disease and advanced age of the affected individuals who had many comorbidities limit treatment options and the ability to participate in clinical trials.

The goal of KS specific therapy in all patients with KS is symptom palliation and improved quality of life. In patients with limited KS and either no immune dysfunction or post-transplant history, observation is reasonable. Indications to administer specific systemic KS therapy includes cutaneous disease which is rapidly progressive, bulky, causes pain or lymphedema, impairs function or causes psychological distress. Visceral disease generally requires KS specific therapy [30].

Observation without specific treatment is an option for patients who have a limited number of asymptomatic lesions that do not impair function. However disease progression eventually occurs in most patients [31]. Symptoms related to limited lower extremity edema can be alleviated in many patients with elastic compression stocking [32].

Local treatment:

Surgery: If there is a single symptomatic lesion, excision alone may provide sustained local control [31, 33, 34], but new lesions commonly develop at other sites.

Radiation therapy: All forms of KS are very sensitive to radiotherapy. Durable local lesion

control and symptom relief can be achieved in over 90 percent of cases. Excellent palliation has been obtained with doses at 20 Gy or slightly higher. However, because of the multifocal disease involvement and the tendency for new lesions to develop in non-irradiated areas, it raises questions about the place of radiation therapy. Therefore there is no consensus in radiotherapy.

Cryotherapy: Liquid nitrogen cryotherapy is sometimes used for local control of small Classic KS lesions [35]. There is no information about local cryotherapy on long term diseases control. The main effect is cosmetic improvement and it is often used by dermatologists.

Intralesional therapy: Intralesional injection of chemotherapy such as low dose vinblastin (0, 1 mL of 0,1mg/mL) leads to local regression of cutaneous KS [36].

Also intralesional injection of interferon alfa has been reported to induce regression of classical KS lesions [37]. IFN-alfa was used in these studies; two or three times per week therefore interferon is not suitable for use in patients with multiple cutaneous lesions.

Topical therapy: Topical imiquimod demonstrated an objective response in patients with KS [38, 39]. Topical 9-*cis*-retinoic acid is approved by the FDA for KS, and is associated with up to a 45% response in treated lesions [40].

9-*cis*-retinoic acid gel (0,1%) is an FDA-approved topical treatment for cutaneous KS. A single case report of an elderly patient with classic KS noted a good local control of multiple treated cutaneous lesions. However the patient continued to develop new lesions in untreated skin [40].

Electrochemotherapy: Is another viable option that is a type of chemotherapy approach aimed at treatment of cutaneous and subcutaneous tumor nodules of different histologies. Electrochemotherapy, via cell membrane permeabilising electric pulses, potentiates the cytotoxicity of non-permeant or poorly permeant anticancer drugs with high intrinsic cytotoxicity, such as bleomycin or cisplatin, at the site of electric pulse application [41-43].

Systemic treatments: Systemic therapies are often required for patients with widespread, bulky or rapidly progressive lesions, moderate

to severe symptomatic edema or visceral organ involvement [44, 45].

Chemotherapy: It is difficult to make recommendations for preferred treatments on basis of response rates, duration benefits, or adverse effects because of absence randomized trials [46].

Most clinicians consider pegylated liposomal doxorubicin to be a first line therapy unless there is a cardiac contraindication despite the lack of randomized trials demonstrating superiority. The benefit of first line pegylated liposomal doxorubicin, 20 mg/m², every three weeks, was addressed in a retrospective analysis with classic KS patients [47]. Liposomal anthracyclines have a longer plasma half-life than non-liposomal formulations. Liposomal formulations have less toxicity in non-target organs than conventional anthracyclines. Liposomal anthracyclines can reliably shrink tumors, lessen edema, and cause the color of lesions to fade. Also response rates range from 30 to 60 percent [48-50].

The efficacy of taxanes (paclitaxel or docetaxel), as agents with antiangiogenic properties and interference with normal breakdown of microtubules, has been described previously in the treatment of KS. Although paclitaxel is potentially more toxic than the liposomal anthracyclines, it has efficacy as a second-line treatment for KS [51-55], and may be an alternative for initial therapy of patients with advanced, symptomatic KS. Paclitaxel and docetaxel can be associated with significant and severe toxicities. Albumin-bound paclitaxel (nab-paclitaxel) a novel solvent-free taxane, has demonstrated higher response rates and improved tolerability [56]. As known, classic KS predominantly affects elderly people, many of whom do not tolerate aggressive chemotherapy regimes. Therefore nab-paclitaxel may have a good and rapid efficacy with lower toxicities in these patients.

Several authors have used single agent vinblastine given as a weekly dose of 0.1 mg/kg and doses of vinblastine were titrated in patients according to white blood count. The most patients usually had good response and they required prolonged courses of therapy.

In a cohort study, aldoxorubicin that is a novel prodrug of doxorubicin that binds to albumin and released in the acidic environment associated with solid tumors. Aldoxorubicin was well tolerated and therapeutically active,

including reductions in both pathological and radiographic disease with nine HIV-associated advanced KS patients. Aldoxorubicin may offer an alternative to current therapy for KS [57].

Etoposide is another drug may be effective in KS. The single-arm study including 30 patients with non-metastatic, local advanced showed that overall response rate was 87%. Treatment was well tolerated but haematological toxicity was the principal dose limiting side effect [58].

Immunomodulators: IFN- α (interferon- α) is approved for treatment of HIV-associated KS in the US. However anti-tumor activity of IFN- α is not known in KS. The benefit of IFN- α may involve direct antiproliferative effects, antiviral effects, inhibition of angiogenesis, and modulation of host immune responses [59]. But there is no consensus on IFN- α dosage, frequency and duration.

Thalidomide has anti-angiogenic, anti-tumor and immunomodulatory effects, and the drug is active in epidemic HIV-associated KS and was shown to have a 35%-47% overall response rate, but thalidomide can be associated with neurologic side effects [60, 61]. Second and third generation immunomodulatory derivatives of thalidomide, lenalidomide, and pomalidomide are currently being evaluated for the treatment of KS.

Iatrogenic type KS (organ transplantation, chronic steroid using) may respond to reduction or discontinuation of the immunosuppressive regimen. This should be the first therapeutic maneuver in iatrogenic KS. The decreasing immunosuppressive therapy was associated with the disappearance of mucocutaneous disease and visceral involvement in some patients [62, 63]. In addition, the substitution of sirolimus for cyclosporin in renal transplant recipients has been associated with regression of KS lesions [64, 65].

Everolimus is the derivative of sirolimus and works similarly to sirolimus as an inhibitor of mammalian target of rapamycin (mTOR). Clinical response and tolerance to everolimus was evaluated in phase II trial. But everolimus did not demonstrate any advantage in KS [66]. Interleukin-12 (IL 12) is identified and cloned from Epstein-Barr virus-transformed B-cell lines. Although originally defined as a natural killer stimulating factor, IL 12 acted early in immunity to promote T-helper cell development and enhance survival of cytotoxic T cell.

Efficacy in patients with HIV related KS was noted [67].

Anti-retroviral treatments:

Epidemic (HIV- associated) KS treatment is totally different from other types. Combination antiretroviral therapy (ART) is recommended for all patients with HIV associated KS [44, 45, 68, 69]. If patients do not have more advanced diseases or rapid progression, firstly we can treat HIV associated patients with ART. The introduction of ART has been associated with a substantial decrease in the incidence, severity and visceral involvement of newly diagnosed HIV associated KS [70, 71]. The beginning of treatment may worsen the patient's symptoms. This entity is called IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome). IRIS describes a collection of host responses that can occur following the initiation of ART and it has been associated with the progression of KS within three to six weeks after starting ART [72, 73]. Chemotherapy may be considered in addition to ART. There are two small randomized trials that have looked at the role of chemotherapy plus ART and ART alone. The overall response rate of the KS was significantly better for patient in chemotherapy plus the ART group, but there was no overall survival difference between the groups [74, 75].

Also we know that HHV-8 is an etiologic agent of virally associated tumors such as Kaposi sarcoma. Various modalities have been used to prevent and treat HHV-8 related disease. Current strategies include against HHV-8 replication, reconstituting the immune system in immune deficient patients and chemotherapy. The effect of antiviral agents on HHV-8 replication has not been extensively studied and we do not know the effect of HHV-8 treatment on KS. Several antiviral agents, including ganciclovir, cidofovir, and foscarnet have been

shown to inhibit HHV-8 replication in vitro. But acyclovir does not appear to have this effect like others [76].

Anti-angiogenesis treatments:

Several approaches targeting angiogenesis and the tumor microenvironment have been evaluated prospectively in the therapy of HIV-associated KS. Matrix metalloproteinase (MMPs) are highly expressed in KS lesions and may contribute to angiogenesis via degradation of the extracellular matrix. A phase II study of the MMPs inhibitor demonstrated a 41% overall response rate [77].

Activation of c-kit and platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) have effects on angiogenesis and growth of KS cells. Imatinib is a partial selective blocker of both PDGFR and c-kit. In a phase II study with HIV associated KS, imatinib induced partial response in one third of patients [78]. In another phase II study, the monoclonal anti-VEGF antibody, bevacizumab had an overall response rate of 31 % [79]. Angiogenesis inhibitors may have a role in combination therapy, and the combination of bevacizumab with liposomal doxorubicin is being evaluated (NCT00923936).

Sorafenib is a inhibitor of several tyrosine kinase, such as vascular endothelial growth factor receptor, PDGFR. The effects of sorafenib in Kaposi's sarcoma is being investigated in clinical trials.

There are very few randomized clinical trials due to rare incidence of Kaposi sarcoma. Therefore there has been no evidence to identify effective new therapies. The phase II/III studies have been summarized in Table 3. Novel treatment strategies in Table 3 can be administered to patients who completed conventional therapies.

Table 3: A summary of recent studies related to Kaposi sarcoma.

Trial	Phase	Patients	Treatment	Results	Side effects
Intralesional Bevacizumab in the upper airway[80]	II	HIV associated 7 patients 7 controls	ART+intralesional bevacizumab vs ART	Intralesional Bevacizumab had no impact	Well tolerated
Imatinib [78]	II	AIDS associated 30 patient	ART + imatinib	33,3% partial 20% stable 23,3% progressive response	Well tolerated
Electrochemotherapy and IV bleomycin[42]	II	18 refractory patients with isolate cutaneous lesions (no visceral disease)	Electrochemotherapy + bleomycin	66% complete response	Well tolerated
Intravenous Bevacizumab + ART[79]	II	17 HIV-infected patients who progressed under ART	Intravenous Bevacizumab + ART	19% CR 12% PR 56% stable 13% progression	Well tolerated but therapy included hypertension, neutropenia, and headache
ART vs ART+chemotherapy in therapy-naïve HIV infected patients[74]	III	59:ART+chemotherapy 53:ART alone	ART+chemotherapy (bleomycin, doxorubicin, vincristin, etoposid) vs ART	Response rate was better in combined arm p=0,005, but no survival advantage	Well tolerated
Oral etoposid as first line therapy in classic type[58]	Single arm study	30	Oral etoposid	10%CR 77% PR 13% SD	Well tolerated but haematological toxicity was dose-limiting
Electrochemotherapy in the treatment cutaneous lesions[43]	II	23	Electrochemotherapy with unresectable, not treatable by radiotherapy or intralesional vincristine therapy	65 % CR 87% local control	Well tolerated

Oral valganciclovir therapy in patients with classic Kaposi sarcoma [81]	Pilot study	5	Valganciclovir doses used for cytomegalovirus infection	valganciclovir was not active against KS	Well tolerated
Treatment of HIV associated Kaposi's sarcoma with aldoxorubicin[57]	I/II	9	Aldoxorubicin	6/9 significant reduction in both pathological and radiographic	Well tolerated
Pomalidomide in the treatment of Kaposi sarcoma in individuals with or without HIV[82]	I/II	currently recruiting participants	pomalidomide	No study results NCT01495598	
The role of everolimus (RAD001) in endemic or classic Kaposi's sarcoma[66]	II	11	Everolimus	No advantage, could be responsible for progression	Increased HHV-8 viral load
Weekly nab-paclitaxel in elderly patients with classic KS	II	6	Nab-paclitaxel	All patient improved 33% PR, 66%CR	Grade III neutropenia:50% Thrombocytopenia %17

ART: Anti-retroviral treatment

CR: Complete response

PR: Partial response

SD: Stable disease

Role of the funding source: There was no funding source for this study. The corresponding author had full access to all the data and the final responsibility to submit publication.

Conflict of interest: The authors have declared no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Ruocco E, Ruocco V, Tornesello ML, Gambardella A, Wolf R, and Buonaguro FM. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*, 2013. **31**(4): p. 413-422.
2. Oettle A. Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's sarcoma as evidence of environmental or genetic causes. *Acta-Unio Internationalis Contra Cancrum*, 1962. **18**: p. 330.
3. Stribling J, Weitzner S, and Smith GV. Kaposi's sarcoma in renal allograft recipients. *Cancer*, 1978. **42**(2): p. 442-446.
4. Safai B, Mike V, Giraldo G, Beth E, and Good RA. Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies possible etiopathogenic implications. *Cancer*, 1980. **45**(6): p. 1472-1479.
5. Hymes K, Greene J, Marcus A, et al. Kaposi's sarcoma in homosexual men—a report of eight cases. *The Lancet*, 1981. **318**(8247): p. 598-600.
6. Kaplan LD. Human herpesvirus-8: Kaposi sarcoma, multicentric Castleman disease, and primary effusion lymphoma. *ASH Education Program Book*, 2013. **2013**(1): p. 103-108.
7. Buonaguro FM, Tornesello ML, Beth-Giraldo E, et al. Herpesvirus-like DNA sequences detected in endemic, classic, iatrogenic and epidemic Kaposi's sarcoma (KS) biopsies. *International journal of cancer*, 1996. **65**(1): p. 25-28.

8. Casper C, Carrell D, Miller K, et al. HIV serodiscordant sex partners and the prevalence of human herpesvirus 8 infection among HIV negative men who have sex with men: baseline data from the EXPLORE Study. Sexually transmitted infections, 2006. **82**(3): p. 229-235.
9. Si H and Robertson ES. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-encoded latency-associated nuclear antigen induces chromosomal instability through inhibition of p53 function. Journal of virology, 2006. **80**(2): p. 697-709.
10. Brown EE, Whitby D, Vitale F, et al. Virologic, hematologic, and immunologic risk factors for classic Kaposi sarcoma. Cancer, 2006. **107**(9): p. 2282-2290.
11. Mancuso R, Biffi R, Valli M, et al. HHV8 a subtype is associated with rapidly evolving classic Kaposi's sarcoma. Journal of medical virology, 2008. **80**(12): p. 2153-2160.
12. Vitale F, Briffa DV, Whitby D, et al. Letter to the editor. International journal of cancer, 2001. **91**(4): p. 588-591.
13. Brown EE, Fallin MD, Goedert JJ, et al. Host immunogenetics and control of human herpesvirus-8 infection. Journal of Infectious Diseases, 2006. **193**(8): p. 1054-1062.
14. Schwartz RA, Skin cancer: recognition and management. 2008: John Wiley & Sons.
15. Stratigos AJ, Malanos D, Touloumi G, et al. Association of clinical progression in classic Kaposi's sarcoma with reduction of peripheral B lymphocytes and partial increase in serum immune activation markers. Archives of dermatology, 2005. **141**(11): p. 1421-1426.
16. Ziegler J. Endemic Kaposi's sarcoma in Africa and local volcanic soils. The Lancet, 1993. **342**(8883): p. 1348-1351.
17. Ruocco V, Astarita C, Guerrero V, et al. Kaposi's sarcoma on a lymphedematous immunocompromised limb. International journal of dermatology, 1984. **23**(1): p. 56-60.
18. Hoover DR, Black C, Jacobson LP, et al. Epidemiologic analysis of Kaposi's sarcoma as an early and later AIDS outcome in homosexual men. American journal of epidemiology, 1993. **138**(4): p. 266-278.
19. Anderson LA, Lauria C, Romano N, et al. Risk factors for classical Kaposi sarcoma in a population-based case-control study in Sicily. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2008. **17**(12): p. 3435-3443.
20. Goedert JJ, Vitale F, Lauria C, et al. Risk factors for classical Kaposi's sarcoma. Journal of the National Cancer Institute, 2002. **94**(22): p. 1712-1718.
21. Schwartz RA. Kaposi's sarcoma: an update. Journal of surgical oncology, 2004. **87**(3): p. 146-151.
22. Ioachim HL, Adsay V, Giancotti FR, Dorsett B, and Melamed J. Kaposi's sarcoma of internal organs. A multiparameter study of 86 cases. Cancer, 1995. **75**(6): p. 1376-1385.
23. Caponetti G, Dezube BJ, Restrepo CS, and Pantanowitz L. Kaposi Sarcoma of the musculoskeletal system. Cancer, 2007. **109**(6): p. 1040-1052.
24. Bower M, Dalla Pria A, Coyle C, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(5): p. 409-414.
25. Nichols CM, Flaitz CM, and Hicks MJ. Treating Kaposi's Lesions in HIV-Infected Patient. The Journal of the American Dental Association, 1993. **124**(11): p. 78-84.
26. Danzig JB, Brandt LJ, Reinus JF, and Klein RS. Gastrointestinal malignancy in patients with AIDS. American Journal of Gastroenterology, 1991. **86**(6).
27. Laine L, Amerian J, Rarick M, Harb M, and Gill PS. The response of symptomatic gastrointestinal Kaposi's sarcoma to chemotherapy: a prospective evaluation using an endoscopic method of disease quantification. American Journal of Gastroenterology, 1990. **85**(8).
28. Hbid O, Belloul L, Fajali N, et al. Kaposi's sarcoma in Morocco: a pathological study with immunostaining for human herpesvirus-8 LNA-1. Pathology, 2005. **37**(4): p. 288-295.
29. Krown SE, Metroka C, and Wernz J. Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. Journal of Clinical Oncology, 1989. **7**(9): p. 1201-1207.
30. Bhutani M, Polizzotto MN, Uldrick TS, and Yarchoan R. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-associated malignancies: epidemiology, pathogenesis, and advances in treatment. in Seminars in oncology. 2015. Elsevier.
31. Brenner B, Rakowsky E, Katz A, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: comprehensive clinical guidelines. International journal of oncology, 1999. **14**(6): p. 1097-1199.
32. Brambilla L, Tourlaki A, Ferrucci S, Brambati M, and Boneschi V. Treatment of classic Kaposi's sarcoma-associated lymphedema with elastic stockings. The Journal of dermatology, 2006. **33**(7): p. 451-456.
33. Zurrida S, Bartoli C, Nolé F, et al. Classic Kaposi's sarcoma: a review of 90 cases. The Journal of dermatology, 1992. **19**(9): p. 548-552.
34. Weintraub C and Skudowitz R. Excision of 1,674 classic Kaposi's sarcomas. South African journal of surgery. Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie, 2002. **40**(2): p. 80-80.
35. Webster GF. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Dermatologic surgery, 1995. **21**(3): p. 205-208.
36. Odom RB and Goette DK. Treatment of cutaneous Kaposi's sarcoma with intralesional vincristine. Archives of dermatology, 1978. **114**(11): p. 1693-1694.
37. Trattner A, Reizis Z, David M, Ingber A, Hagler J, and Sandbank M. The therapeutic effect of intralesional interferon in classical Kaposi's sarcoma. British journal of dermatology, 1993. **129**(5): p. 590-593.

38. Schartz NEC, Chevret S, Paz C, et al. Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008. **58**(4): p. 585-591.
39. Goiriz R, Rios-Buceta L, DE ARRIBA AG, Araguees M, and Garcia-Diez A. Treatment of classic Kaposi's sarcoma with topical imiquimod. *Dermatologic Surgery*, 2009. **35**(1): p. 147-149.
40. Morganroth GS. Topical 0.1% alitretinoin gel for classic Kaposi sarcoma. *Archives of dermatology*, 2002. **138**(4): p. 542.
41. Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M, Rudolf Z, Pucihar G, and Snoj M. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2008. **34**(2): p. 232-240.
42. Latini A, Bonadies A, Trento E, et al. Effective treatment of Kaposi's sarcoma by electrochemotherapy and intravenous bleomycin administration. *Dermatologic therapy*, 2012. **25**(2): p. 214-218.
43. Curatolo P, Quaglino P, Marengo F, et al. Electrochemotherapy in the treatment of Kaposi sarcoma cutaneous lesions: a two-center prospective phase II trial. *Annals of surgical oncology*, 2012. **19**(1): p. 192-198.
44. Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV medicine*, 2008. **9**(6): p. 336-388.
45. Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, and Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014. **8**.
46. Régnier-Rosencher E, Guillot B, and Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2013. **68**(2): p. 313-331.
47. Di Lorenzo G, Kreuter A, Di Trollo R, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *Journal of Investigative Dermatology*, 2008. **128**(6): p. 1578-1580.
48. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. *Journal of clinical oncology*, 1998. **16**(7): p. 2445-2451.
49. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. Journal of Clinical Oncology*, 1998. **16**(2): p. 683-691.
50. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1996. **14**(8): p. 2353-2364.
51. Welles L, Saville MW, Lietzau J, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. **16**(3): p. 1112-1121.
52. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology*, 1999. **17**(6): p. 1876-1876.
53. Tulpule A, Groopman J, Saville MW, et al. Multicenter trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer*, 2002. **95**(1): p. 147-154.
54. Lee F, Thornton K, and Williams B. Low dose weekly paclitaxel is an effective first line treatment for patients with symptomatic AIDS-KS. in *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2003.
55. Lim ST, Tupule A, Espina BM, and Levine AM. Weekly docetaxel is safe and effective in the treatment of advanced-stage acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi sarcoma. *Cancer*, 2005. **103**(2): p. 417-421.
56. Yardley DA. nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery. *Journal of Controlled Release*, 2013. **170**(3): p. 365-372.
57. Parsons C, Chawla S, Dinh H, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with aldoxorubicin. in *ASCO Annual Meeting Proceedings*. 2015.
58. Tas F, Sen F, Keskin S, and Kilic L. Oral etoposide as first-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi's sarcoma (CKS): a single-arm trial (oral etoposide in CKS). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2013. **27**(6): p. 789-792.
59. Krown SE. AIDS-associated Kaposi's sarcoma: Is there still a role for interferon alfa? *Cytokine & growth factor reviews*, 2007. **18**(5): p. 395-402.
60. Fife K, Phillips RH, Howard MR, Bower M, and Gracie F. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV8 titre. *International journal of STD & AIDS*, 1998. **9**(12): p. 751-755.
61. Little RF, Wyvill KM, Pluda JM, et al. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2000. **18**(13): p. 2593-2602.
62. Penn I. SARCOMAS IN ORGAN ALLOGRAFT RECIPIENTS1, 2. *Transplantation*, 1995. **60**(12): p. 1485&hyphen.
63. Frances C. Kaposi's sarcoma after renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 1998. **13**(11): p. 2768-2773.
64. Campistol JM, Gutierrez-Dalmau A, and Torregrosa JV. Conversion to sirolimus: a successful treatment for posttransplantation Kaposi's sarcoma12. *Transplantation*, 2004. **77**(5): p. 760-762.
65. Dantal J and Souillou J-P. Immunosuppressive drugs and the risk of cancer after organ

- transplantation. *N Engl J Med*, 2005. **352**(13): p. 1371-1373.
66. Porcher R, Kerob D, Dupin N, et al. Multicentric phase II clinical trial evaluating the role of everolimus (RAD001) in endemic or classic Kaposi's sarcoma (C06-46). in ASCO Annual Meeting Proceedings. 2011.
 67. Yarchoan R, Pluda JM, Wyvill KM, et al. Treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma with interleukin-12: rationale and preliminary evidence of clinical activity. *Critical reviews in immunology*, 2007. **27**(5): p. 401.
 68. Dezube BJ, Pantanowitz L, and Aboulafia DM. Management of AIDS-related Kaposi sarcoma: advances in target discovery and treatment. *AIDS READER-NEW YORK-*, 2004. **14**(5): p. 236-255.
 69. Krown SE. Highly active antiretroviral therapy in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: implications for the design of therapeutic trials in patients with advanced, symptomatic Kaposi's sarcoma. *Journal of clinical oncology*, 2004. **22**(3): p. 399-402.
 70. Grabar S, Abraham B, Mahamat A, Del Giudice P, Rosenthal E, and Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *Journal of clinical oncology*, 2006. **24**(21): p. 3408-3414.
 71. Mocroft A, Kirk O, Clumeck N, et al. The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994–2003. *Cancer*, 2004. **100**(12): p. 2644-2654.
 72. Bower M, Nelson M, Young A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with Kaposi's sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. **23**(22): p. 5224-5228.
 73. Leidner RS and Aboulafia DM. Recrudescence of Kaposi's sarcoma after initiation of HAART: a manifestation of immune reconstitution syndrome. *AIDS Patient Care & STDs*, 2005. **19**(10): p. 635-644.
 74. Mosam A, Shaik F, Uldrick TS, et al. A randomized controlled trial of highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy and chemotherapy in therapy-naïve patients with HIV-associated Kaposi sarcoma in South Africa. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2012. **60**(2): p. 150-157.
 75. Martín-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *Aids*, 2004. **18**(12): p. 1737-1740.
 76. Kedes DH and Ganem D. Sensitivity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus replication to antiviral drugs. Implications for potential therapy. *The Journal of clinical investigation*, 1997. **99**(9): p. 2082.
 77. Dezube BJ, Krown SE, Lee JY, Bauer KS, and Aboulafia DM. Randomized phase II trial of matrix metalloproteinase inhibitor COL-3 in AIDS-related Kaposi's sarcoma: an AIDS Malignancy Consortium Study. *Journal of clinical oncology*, 2006. **24**(9): p. 1389-1394.
 78. Koon HB, Krown SE, Lee JY, et al. Phase II trial of imatinib in AIDS-associated Kaposi's sarcoma: AIDS Malignancy Consortium Protocol 042. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. **32**(5): p. 402-408.
 79. Uldrick TS, Wyvill KM, Kumar P, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with HIV-associated Kaposi's sarcoma receiving antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. **30**(13): p. 1476-1483.

Bladder invasive transitional cell carcinoma, which improves from cystitis cystica and glandularis; is cystitis cystica and glandularis a precancerous lesion ?

Sistitis sistika ve glandularisi takiben gelişen mesane invaziv değişici hücreli karsinomu; sistitis sistika ve glandularis prekanseröz bir lezyon mudur?

Eşref Oğuz Güven¹, İsmail Selvi¹, Erdem Öztürk¹, Erman Damar¹, Füsün Ardıç Yükrük², Fatih Hızlı¹, Halil Başar¹

¹Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

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

Dergiye Ulaşma Tarihi: 19.02.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 12.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.81300

ÖZET

Sistitis sistika ve glandularis, mesane epitelyumunun kronik inflamasyon veya obstruksiyonuna sekonder olarak oluşan benign proliferatif bir lezyondur. Sıklıkla asemptomatik olarak seyretmekle beraber nadiren rekürren gross hematüri, irritatif veya obstruktif üriner semptomlara da yol açabilmektedir. İntestinal metaplazi ve mesane karsinomu ile ilişkisi, prekanseröz bir lezyon olup olmadığı halen tartışmalı olmakla beraber, pek çok araştırmada mesanede karsinom ile eş zamanlı birlikteliği tespit edilmiştir. Bu vakada daha önceden T1 evre mesane ürotelyel karsinomu olduğu bilinen bir hastada, takip eden süre içerisinde sistitis sistika ve glandularis gelişen ve bunun zemininde kas invaze mesane ürotelyum karsinomu oluşan bir olgu sunulmuştur. Her ne kadar literatürde, kısa dönemli takiplerde karsinoma progresyon gösterdiğine dair kanıtlar olmasa da bu olguda 3 ay gibi kısa bir dönemde karsinom gelişmiş, ancak bunun bir progresyon mu yoksa senkron bir birliktelik mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Anahtar Kelimeler: Mesane prekanseröz lezyon, sistitis glandularis, sistitis sistika

ABSTRACT

Sistitis cystica and glandularis are benign proliferative lesions secondary to chronic inflammation or obstruction of bladder epithelium. It is often asymptomatic, but rarely can lead to recurrent gross hematuria, irritative or obstructive urinary symptoms. Concurrent with intestinal metaplasia and bladder carcinoma, whether it is a precancerous lesion or not, is controversial, and in many studies concurrent presence of carcinoma in bladder has been detected. In this case, we present a patient with T1 stage urothelial carcinoma of the bladder who developed cystitis and glandularis within the following period and progression to muscle invasive bladder urothelial carcinoma. Although there is no evidence in the literature that it progresses to carcinoma in short-term follow-up, in this case carcinoma develops as short as 3 months, but it is unclear whether it has a progression or a synchronous association.

Keywords: Bladder precancerous lesion, cystitis cystica, cystitis glandularis

Giriş

Otopsi çalışmalarında prevelansının %60 olduğu saptanmış olan sistitis sistika, Von Brunn adalarının kistik dilatasyonu ile karakterize, benign karakterli ürotelyal bir lezyondur. Bu adalar çoğunlukla glandüler yapılar içerdiğinden, bu durumda sistitis glandularis olarak adlandırılmaktadır. Sistitis sistika, sistitis glandularis ve von brunn adası hiperplazisi genellikle birlikte bulunur ve her yaşta görülebilirler (1).

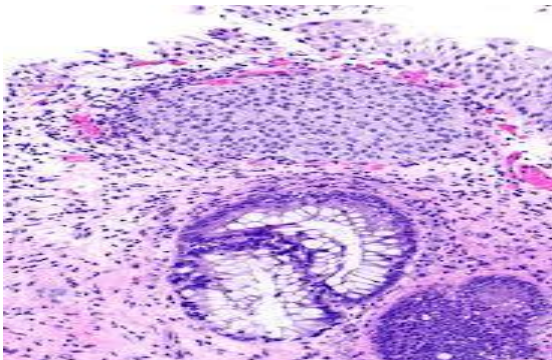
Sistitis glandularis (CG), mesane transizyonel hücrelerinin glandüler metaplaziye gitmesi ile karakterize nadir görülen bir proliferatif mesane hastalığıdır. Sistitis Sistika et Glandularis (CCEG) ilk kez Morgagni tarafından 1761'de tanımlanmıştır (2). 1950'de Immergut ve Cottler yaptıkları bir çalışmada, mesane adenokarsinomu gelişiminde CCEG'in etkili olabileceği yönünde görüş bildirmişlerdir (3). O tarihten sonra yapılan çeşitli çalışmalarda, CCEG bir adenokarsinom prekürsörü olarak ileri sürülmüştür (4). İntestinal tip CG ve diffüz lezyonlar premalign olarak tanımlansa da, bazı

çalışmalara göre CCEG, klinik olarak önemsiz, kronik ve sessiz bir histolojik lezyondur. Smith ve ark.' na göre CCEG, malignite için artmış bir risk faktörü değildir (5).

Olgu

73 yaşında bir erkek hastaya dış merkezde 2009 yılında mesane tümörü tanısıyla transüretral rezeksiyon (TUR-M) yapılmış ve patoloji sonucu T1G3 gelmesi üzerine 6 kür intrakaviter BCG tedavisi uygulanmıştır. Ekim 2012'de sağ yan ağrısı ve hematüri nedeniyle yapılan incelemelerde, kontrastsız bilgisayarlı tomografide (BT) sağ üreter alt kesimde parsiyel obstruksiyon yaratan 11 mm çapında taş saptanmıştır. Sağ üretere üreterorenoskopi (URS) yapılan hastada üst üriner sistemden sitoloji de alınmış, sonucu normal gelmiştir.

Ocak 2014'te infravezikal obstruksiyon nedeniyle prostat dokusuna TUR yapılmış, patoloji sonucu benign adenomatöz hiperplazi şeklinde yorumlanmıştır. Nisan 2014'te hematüri nedeniyle yapılan sistoskopiye mesane kubbesinde adenokarsinomu düşündürecek görüntüde şüpheli lezyonlar olması üzerine TUR-M yapılmış, patoloji sonucu sistitis sistika-glandularis olarak gelmiştir (Resim 1). Şubat 2015'teki kontrol ultrasonografide (USG) mesane içinde patolojik oluşum saptanmamıştır. Mayıs 2015'te hematüri olması üzerine yapılan sistoskopiye şüpheli vejetatif lezyonlar gözlenmesi üzerine yapılan TUR-M patolojisi kas invaze low grade ürotelyal karsinom şeklinde gelmiştir. Hastanın özgeçmişinde sigara kullanımı olmayıp diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı mevcuttur.



Resim 1: TUR-M patolojisine göre sistitis sistika - sistitis glandularis bulgusunu kuvvetlendiren glandüler alanları

Tartışma

Sistitis glandularis, üriner mesane epitelinin mukoza ve submukozasının içindeki mukus üreten glandların nadir görülen bir metaplazik proliferatif hastalığıdır. Kronik inflamasyon varlığında mesane ürotelyumda hiperproliferasyon başlar, ürotelyal nest yapıları lamina propria içerisinde görünür hale gelir, kistik ve glandüler lezyonlara diferansiyasyon başlar. Mikroskopik bir bulgu olmasına rağmen nadiren büyük görünür makroskopik boyutlara ulaşabilmektedir. Bu lezyonların mesane adenokarsinomuna progresyonu halen şüphelidir. Benzer şekilde bunlara erken agresif tedavi yaklaşımları da tartışmalıdır. Görünür bir lezyon yokluğunda, tedavi irritatif faktörlerin eradikasyonuna dayanan medikal yaklaşımlardır. Cerrahi yaklaşım, rekürren hematüri varlığı, mesane çıkım obstruksiyonu yaratan psödoneoplastik bir lezyon oluşumu varsa önerilmektedir. Çeşitli çalışmalar transüretral rezeksiyonu ve adenokarsinomatoz değişiklikler saptanana kadar sistoskopik takibi önermektedir. Bazıları ise agresif tedavileri savunmaktadır.

Etyolojide mesanenin kronik irritasyonuna yol açabilecek tekrarlayan kateterizasyonlar, taş, kronik inflamasyon kadar, mesane ekstrofisi, nörojenik mesane, pelvik lipomatozis de ilişkili tutulmaktadır. Ayrıca avitaminosis, alerji, hormonal imbalans, karsinojenik ilaçlar, Ig A ilişkili immün mekanizmaların da rol oynayabileceği söylenmektedir (6).

CG olguları genellikle asemptomatik seyretmektedir. Semptomatik hastalarda ise genellikle başvuru yakınması gross hematüri, kronik sistit ve irritatif işeme semptomlarıdır. Çok büyük boyutlara ulaştığında ise obstruktif üriner semptomlar verebilmekte, hatta mesane boynu ve trigonda lokalize olursa hidronefroza da yol açabilmektedir. Hatta bazen CG lezyonlarının mesanede nöroanatomik değişiklikler yaratarak üst üriner traktı da etkileyebileceği bildirilmiştir.

Yuksel ve ark.'nın çalışmasında, CG tanısı almış ancak ilerleyen dönemde çeşitli merkezlerde transüretral rezeksiyon, parsiyel sistektomi, intravezikal mitomisin ve BCG uygulamaları yapılmasına rağmen bu modalitelere dirençli hale gelmiş ve ciddi makroskopik hematüri, irritatif üriner

semptomları olan bir hastada 6 ay boyunca oral steroid tedavisi (ilk 3 ay 10 mg/gün oral prednizolon, semptomlar için ayrıca propiverin hidroklorür ve profilaktik antibiyotik; son 3 ay ise 5 mg/gün oral prednizolon) dramatik bir iyileşme yaratmıştır (7).

Histolojik olarak incelendiğinde, CG lezyonları lamina propriadaki glandların proliferasyonundan oluşur. Glandlar goblet hücresi içeren kolumnar epitelyum tarafından çevrilmiştir. Musin üretimi ve stroma içerisine fokal musin ekstrasvazasyonu tanımlanmıştır. Belirgin nükleer hiperkromazi, pleomorfizm, psödostratifikasyon yoktur. Glandların etrafında akut veya kronik inflamasyonla uyumlu yapısal değişiklikler mevcuttur (1).

İntestinal tip CG(CGIT) ayırıcı tanısında, adenokarsinom, endoservikosis ve nefrojenik adenom yer almaktadır (8). İntestinal tip CG'da adenokarsinomdan farklı olarak, atipik epitelyal hücreler, desmoplazi, detrusor kas invazyonu yoktur. Nükleer mitoz, fokal detrusor invazyonu nadiren gözlenir, fakat bu bulguların derecesi de adenokarsinomda görüldenden çok daha azdır.

Endoservikosis, baskın olarak endoservikal tip epitelyum ile karakterize glanduler bir mesane lezyonudur. Genellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda gözlenmektedir. Endoservikosis detrusör kas yapısı içermekle birlikte, CGIT hemen her zaman lamina propria ile sınırlıdır.

Nefrojenik adenom ise, manipulasyon yapılmış veya travmatize mesanelerde gözlenen, çoğunlukla yetişkinlerde olan bir başka lezyondur. Sıklıkla kronik sistit ile ilişkilidir. CCEG'den farklı olarak transizyonel epitelyum ile çevrili değildir.

CCEG'in klinik açıdan doğal seyri halen net değildir. Shaw ve ark. 1958'de ilk kez kronik üriner sistem enfeksiyonu olan bir hastada saptanan CCEG'in adenokarsinoma progresyonunu tarifledi (9). Susmano ve ark. da sonraki yıllarda CCEG'den adenokarsinoma dönüşüm yapan iki olgu açıkladı (10). 1980'de ilk kez, CCEG ve pelvik lipomatozis olan bir hastada mesane adenokarsinom gelişimi açıklandı (11). Bunu takip eden çok sayıda çalışmada CCEG bir premalign lezyon olarak görüldüğünden, yıllık sistoskopik takip ve random mesane biyopsisi önerilmeye başlandı (12).

Buna karşılık, Ito ve ark. 'nın yaptığı 125 olguluk bir otopsi serisinde sağlıklı

mesanelerin %40-92'sinde histolojik olarak CG varlığı saptandı (13). Bu nedenle intestinal metaplaziyi mesane kanseri için bir faktörü olarak değerlendirmemektedirler. Literatürde sistitis glandularisin bir premalign lezyon olarak gösterildiği 16 olgu vardır (11,12). Bu 16 olgunun 10'unda CG ve senkron adenokarsinom birlikteliği mevcut olduğundan, Smith ve ark.'na göre, bunun bir risk faktörü olarak gösterilmesinin ne derece doğru olduğu tartışmalıdır (5).

Yı ve ark.'nın, 1994 ile 2010 yılları arasında takip ettikleri, 155 tipik CG, 11 intestinal tip CG tanısı alan toplam 166 hastanın 15'inde (%9) eş zamanlı mesane karsinomu mevcuttur. Ancak takip boyunca her iki CG alt grubunda da yeni bir karsinom geliştiği saptanmamıştır. Bu da kısa dönemde sistitis glandularisin malignite için artmış bir risk faktörü olmadığını, kısa periyotlarla tekrar kontrol sistoskopi yapılmasının gereksiz olduğunu, ancak kısa bir takip uygulandığı için,uzun dönem sonuçları hakkında tahmin yapılamayacağını bildirmiştir (14).

İntestinal metaplazi (IM), tek başına veya CCEG ile ilişkili olarak saptanmaktadır. Mikroskopik olarak, goblet hücre varlığı mevcut olup morfolojik olarak kolonik mukozayı andıran bir görünüme sahiptir. Mesanede IM varlığında, CDX2 ve CK20 ile immünoreaktif olarak pozitif sonuç vermektedir. Bu markırlar CCEG'de ise sıklıkla negatiftir. CCEG ile ilişkili olan IM bazı araştırmacılar tarafından "intestinal tip CG" olarak da isimlendirilmektedir. CCEG sıklıkla benign, reaktif bir durum olsa da, pelvik lipomatozis ve mesane adenokarsinomu ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (12). Çin'de yapılan son çalışmaların birinde, CG tanısı olan hastalarda %21'lik bir oran ile maligniyete progresyon izlenmiştir (14). Sağlıklı hayvan modellerinde yapılan başka bir çalışmada ise üreteriyumda proliferatif değişikliklerin yaygın olduğu, ancak bunların hiçbir neoplastik değişiklik ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir (12).

Smith ve ark. 'nın yaptığı 136 hastayı içeren çalışmada, CCEG ve IM olan gruplarda benzer oranlarda (%33'e karşı %37) tesadüfi karsinom tanımlanmıştır. Ancak bunlar ile mesane karsinomu gelişimi arasında etyolojik açıdan bir ilişki net olarak kurulamamıştır. Tek bir olguda, önceki biyopsi bulguları CCEG olan hastada üreteriyal kanser gelişmiştir, ancak bu

hastada daha önce üst üriner trakt kanseri (ÜÜTK) nedeniyle parsiyel nefrektomi öyküsü de bulunmaktaydı. Ve ÜÜTK tanısı ile mesane kanseri tanısı arasında 3 aylık bir süre mevcuttu. Bu bulgu da CCEG'nin bir prekürsör gibi davranmasından ziyade, mevcut ÜÜTK'ne bağlı mesanede bir de novo karsinom geliştiği savını güçlendirmektedir (5).

Pelvik lipomatozis (PL) tanısı seyrek ve kitlenin dıştan bası ile mesane boynunda obstruksiyon oluşturduğu, kronik üriner staza yol açtığı, buna bağlı olarak da mesanede proliferatif değişiklikler oluşturduğu ve bunların radyolojik olarak tanımlanabileceği görüşü ön plandadır. Bazı vaka serilerinde, PL ile CCEG arasında %75 oranında bir ilişki gösterilmiştir (15). Ancak Smith ve ark.'nın çalışmasında, bu ilişki ortaya konulamamıştır. İntravenöz pyelografi (IVP), BT, magnetik rezonans (MR) gibi abdominal görüntülemelerde mesane şekil anomalileri, aşırı pelvik yağ depozisyonu bulguları saptanamamıştır (5).

Smith ve ark. sadece 23 hastada (%33) uzun dönem sistoskopik değerlendirme ve sitoloji çalışıldığı, bunların ise hiçbirinde yeni bir mesane karsinomu saptanmadığını

belirtmekle beraber çalışmalarının retrospektif oluşu, az sayıda hasta grubunda yapılmış olması ve nispeten kısa takip süreleri nedeniyle konu üzerinde daha fazla sayıda ve prospektif çalışmalar yapılması gerektiği inancındadırlar (5).

Sonuç

CCEG ve IM olguları, sıklıkla mesane karsinomu ile eş zamanlı tesadüfi olarak saptanabilmektedir. Her ne kadar bugüne kadar yapılan uzun dönem takiplerde bu lezyonlar preneoplastik olarak desteklenemese de daha uzun takip süreli, daha geniş hasta gruplarında, prospektif olarak çalışılmaya büyük ihtiyaç vardır. Aralarında mesane karsinomuna gidişi ciddi oranda etkileyen bir ilişki saptanması halinde, bu durum CCEG veya intestinal tip CG tanısı alan hastalarda ilk andan itibaren daha yakın sistoskopik gözlemler ve sitolojik incelemelerle mesane karsinomuna gidişi kontrol altına alabilecek ve hastanın genel sağ kalımına ve hastalıksız sağ kalımına dramatik düzeyde katkı sağlayabilecektir.

Çıkar Çatışması: Yok

Conflict of interest: None

Referanslar

1. Wiener DP, Koss LG, Sablay B, Freed SZ. The prevalence and significance of Brunn's nests, cystitis cystica and squamous metaplasia in normal bladders. *J Urol*. 1979;122(3):317-21.
2. Morgagni G and Alexander B. The Seats and Causes of Diseases Investigated by Anatomy. Vol 3. 2nd edition. London, A. Millar; and T. Cadell, his successor and Johnson and Payne, London, pp 835, 1769.
3. Immergut S, Cottler ZR. Mucin producing adenocarcinoma of the bladder associated with cystitis follicularis and glandularis. *Urol Cutaneous* 1950;54:531-34
4. Nesbit RM: Is cystitis cystica an innocent or a malefic lesion? *J Urol* 1956;75:443-47
5. Smith AK, Hansel DE and Jones JS: Role of cystitis cystica et glandularis and intestinal metaplasia in development of bladder carcinoma. *Urology* 2008;71:915-18
6. Capozza N, Collura G, Nappo S, et al. Cystitis glandularis in children. *BJU Int* 2005;95:411-3.
7. Yuksel OH, Urkmez A, Erdogru T, et al. The role of steroid treatment in intractable cystitis glandularis: A case report and literature review. *Can Urol Assoc J* 2015;9:5-6
8. Young RH, Bostwick DG. Florid cystitis glandularis of intestinal type with mucin extravasation: a mimic of adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1462-68
9. Shaw JL, Gislason GJ, Imbriglia JE. Transition of cystitis glandularis to primary adenocarcinoma of the bladder. *J Urol* 1958;79:815-22
10. Susmano D, Rubenstein AB, Dakin AR, Lloyd FA. Cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder. *Urology* 1971;105:671-74
11. O'Brien AM, Urbanski SJ. Papillary adenocarcinoma in situ of bladder. *J Urol* 1985;134:544-46
12. Gordon NS, Sinclair RA, Snow RM. Pelvic lipomatosis with cystitis cystica, cystitis glandularis and adenocarcinoma of the bladder: first reported case. *Aust NZ J Surg* 1990;60:229-32
13. Ito N, Hirose M, Shirai T, Tsuda H, Nakanishi K, Fukushima S. Lesions of the urinary bladder



- epithelium in 125 autopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 1981;31:545-57
14. Yı X, Lu H, Wu Y et al. Cystitis glandularis: A controversial premalignant lesion. *Oncology Letters* 2014;8:1662-64
15. Klein FA, Smith MJ, Kasenetz I. Pelvic lipomatosis: 35-year experience. *J Urol* 1988;139:998-1001

Hemoptysis as a presentational finding of intrathoracic paravertebral mass of extramedullary erythropoiesis in a patient with β -thalassemia intermedia

Beta talasemi intermedia tanılı bir hastada ekstramedüller eritropoeze ikincil intratorasik paravertabral kitlelerin başvuru bulgusu olarak hemoptizi

Turan Bayhan¹, Şule Ünal¹, Tuncay Hazirolan², Fatma Gümrük¹

¹Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hematolojisi Bölümü

²Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümü

Dergiye Ulaşma Tarihi: 21.09.2016 Dergiye Kabul Tarihi: 15.12.2016 Doi: 10.5505/aot.2017.88597

ÖZET

İntratorasik ekstramedüller eritropoez beta talasemi intermedianın nadir ama iyi bilinen bir komplikasyondur. İntratorasik ekstramedüller eritropoezi olan hastalar genellikle asemptomatiktir. Burada beta talasemi intermedia tanısıyla izlenirken hemoptizi ile başvuran ve sonrasında intratorasik ekstramedüller eritropoez kitleleri tespit edilen bir erişkin vaka sunulmaktadır. Torakal ekstramedüller eritropoez kitleleri olan beta talasemi hastalarında hemoptizi ile başvuru daha öncesinde bildirilmemiştir. Hastanın eritrosit transfüzyon programına alınması ve hidroksiüre tedavisinin başlanması ile hem hemoptizi şikâyeti kaybolmuş hem de kitleleri küçülmüştür. Beta talasemi intermedia tanılı hastalarda hemoptizi intratorasik ekstramedüller eritropoezin bir bulgusu olarak akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Beta talasemi intermedia, ekstramedüller eritropoez, hemoptizi

ABSTRACT

Intrathoracic extramedullary erythropoiesis (EME) is a rare but well-known complication of β -thalassemia intermedia. Patients with intrathoracic EME are generally asymptomatic. Herein, we report an adult patient with β -thalassemia intermedia who was diagnosed to have intrathoracic EME masses and presented with hemoptysis. Upto our knowledge, hemoptysis has not been reported previously as a presentational complaint among patients with β -thalassemia who have thoracic EME masses. Initiation of chronic transfusion programme and hydroxurea treatment caused regression in the masses, in addition to disappearance of the complaint of hemoptysis. Hemoptysis should be kept in mind as a rare finding of EME in β -thalassemia intermedia.

Keywords: Beta thalassemia intermedia, extramedullary erythropoiesis, hemoptysis

Introduction

Extramedullary erythropoiesis (EME) generally occurs secondary to conditions with high turn-over in bone marrow like chronic hemolysis and ineffective erythropoiesis. Extramedullary erythropoiesis develops as a compensatory mechanism to supply the increased demand for erythrocyte production. Patients with β -thalassemia major are treated with regular erythrocyte transfusions due to low levels of hemoglobin and their erythropoiesis is suppressed. However, patients with β -thalassemia intermedia are morerisky to develop EME because of their lower needs for transfusions and unsuppressed erythropoietic activity (1). The masses of EME are usually

asymptomatic (2). Herein, we report an adult patient with β -thalassemia intermedia and intrathoracic paravertebral masses who presented to our outpatient clinic with mild to moderate hemoptysis as the sole complaint.

Case

A 36-year-old man with β -thalassemia intermedia presented with hemoptysis. He was diagnosed to have β -thalassemia intermedia at four years of age and underwent splenectomy at five years of age. Anti-arrhythmic treatment was initiated because of atrioventricular dissociation at 17 years of age. He didn't require any transfusion after splenectomy. The course was uncomplicated until the admission

with mild to moderate hemoptysis of approximately 100 ml of hemoptysis. Hemoptysis occurred spontaneously without dyspnea or chest pain. On physical examination he had no dyspnea, chest sounds were normal and no rales were heard at auscultation. Thoracic magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple paravertebral masses like with the greatest diameter of 11.4 cm (Figure 1A). Echocardiography revealed no pulmonary hypertension that could explain the hemoptysis. He was put on regular erythrocyte transfusion programme and additionally hydroxyurea was initiated in order to cause regression in the paravertebral mass of EME. Hemoptysis did

not recur during the follow-up of seven months and the control MRI revealed decrease in dimensions of EME masses to 7x7.5 cm (Figure 1B).

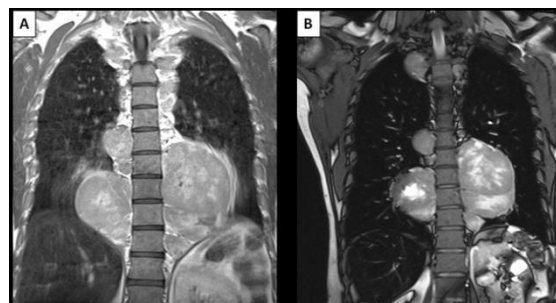


Figure 1A-B

Discussion

Extramedullary erythropoiesis leads to development of erythropoietic masses commonly in liver, spleen and lymph nodes (3). These masses can be detected in thorax rarely. Intrathoracic EME masses usually present in the lower paravertebral area with multiple and bilateral distribution. They have distinctive radiologic appearance and characteristic topography that make differential diagnosis easy (4). Besides, high vascularity of EME masses may end-up with hemorrhage subsequent to biopsy which encourages noninvasive diagnostic procedures, instead of interventional diagnostic procedures (2).

Patients with intrathoracic EME masses are usually asymptomatic. In some patients these masses can be detected incidentally (2, 5). However, pleural effusions, hemothorax, and neurologic deficiencies secondary to spinal cord compression have been reported (2, 3). In the review of the English literature, we found nine reports of intrathoracic EME masses presented with hemothorax development and of these reports six of the patients had thalassemia as the underlying cause of EME (6, 7). However, upto our knowledge, hemoptysis has not been reported as a presentational finding of thoracic EME mass.

In our patient the intrathoracic masses had no anatomical relationship with the pulmonary vasculature. EME develops from stem cells that extruded through the thin cortex of vertebral bodies and ribs (6), thus EME

occurs out of lung parenchyma and vasculature. Due to high vascularity of EME masses they might cause hemothorax outside the lung parenchyma (6, 7). Interestingly, our patient presented with hemoptysis without hemothorax. We can explain pathophysiology of hemoptysis with compression of paranchymal small vessels by EME masses. Mild clinical presentation of hemoptysis also may be secondary to damage of paranchymal small vessels because directly hemorrhage from EME masses might have provoked more severe hemoptysis.

Treatment modalities for EME are surgery, regular transfusions, hydroxyurea, radiotherapy, or combination of them. Regular erythrocyte transfusion programme is the first line treatment of EME (5). Radiotherapy can be chosen in conditions when rapid response is needed like spinal cord compressions with considering its toxic effects. Surgical removal of masses also should be reserved for acute and progressive situations because of risk for hemorrhage (6). Hydroxyurea is a well-known myelosuppressive agent that has been used in patients with sickle cell anemia and β -thalassemia intermedia/major. Effectiveness of hydroxyurea has been shown in regression of masses of EME in β -thalassemia intermedia (5).

In our patient there was an uncomplicated course and regression of the masses was achieved with the introduction of the combined use of regular transfusions and hydroxyurea.

Conclusion

Hemoptysis may be a rare presentational finding of thoracic EME masses in patients with β -thalassemia intermedia and hydroxyurea plus

regular transfusions may be used successfully in order to regress the masses.

Disclosure

There is no any interest to disclose.

References

1. Smith PR, Manjoney DL, Teitcher JB, Choi KN, Braverman AS. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with thalassemia intermedia. *Chest* 1988; 94: 658-660.
2. Castelli R, Graziadei G, Karimi M, Cappellini MD. Intrathoracic masses due to extramedullary hematopoiesis. *Am J Med Sci* 2004; 328: 299-303.
3. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Insight onto the pathophysiology and clinical complications of thalassemia intermedia. *Hemoglobin* 2009; 33 Suppl 1: S145-159.
4. Tsitouridis J, Stamos S, Hassapopoulou E, Tsitouridis K, Nikolopoulos P. Extramedullary paraspinal hematopoiesis in thalassemia: CT and MRI evaluation. *Eur J Radiol* 1999; 30: 33-38.
5. Meo A, Cassinerio E, Castelli R, Bignamini D, Perego L, Cappellini MD. Effect of hydroxyurea on extramedullary haematopoiesis in thalassaemia intermedia: case reports and literature review. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 425-431.
6. Pornsuriyasak P, Suwatanapongched T, Wangsuppasawad N, Ngodngamthaweesuk M, Angchaisuksiri P. Massive hemothorax in a beta-thalassemic patient due to spontaneous rupture of extramedullary hematopoietic masses: diagnosis and successful treatment. *Respir Care* 2006; 51: 272-276.
7. Tantraworasin A, Saeteng S. Massive hemothorax due to intrathoracic extramedullary hematopoiesis in a patient with beta thalassemia hemoglobin E disease. *J Med Assoc Thai* 2013; 96: 866-869.

Cholangiocarcinoma: Presentation with Parotideal Metastasis and Later Hepatocolonic Fistulization

Kolanjiyokarsinom: Parotis Metastazıyla Prezantasyon ve Sonrasında Hepatokolonik Fistülizasyon Gelişim

Mutlu Doğan¹, Gökmen Umut Erdem¹, Öznur Bal¹, Devrim Tuğba Ünal², Murat Vural³,
Efnan Alın¹, Nurullah Zengin¹

¹Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Medical Oncology

²Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Pathology

³Ankara Numune Training and Research Hospital, Department of Radiology

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13.01.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 24.01.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.87587

ÖZET

Parotis metastazı gastrointestinal kanserlerde, özellikle pankreatikobiliyer malignitelerde nadirdir. Parotis metastazı ile ilişkili semptomlar atipik prezantasyona neden olabilir. Hepatokolonik fistülizasyon da kolanjiyo karsinomda nadirdir. 62 yaşında parotis metastazı ile atipik prezantasyonla başvuran ve daha sonra hepatokolonic fistülizasyon gelişen hasta literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: kolanjiyo karsinom, parotis metastazı, hepatokolonic fistülizasyon

ABSTRACT

Parotideal metastasis in gastrointestinal cancers, especially in pancreaticobiliary malignancies is rare. The symptoms related with parotideal metastasis might lead to atypical presentation. Hepatocolonic fistulization is also not common in cholangio carcinoma. A 62-year old cholangio carcinoma with atypical presentation with parotideal metastasis and later hepatocolonic fistulization is reported with review of the literature.

Keywords: cholangiocarcinoma, parotideal metastasis, hepatocolonic fistulization

Introduction

Parotideal metastasis is rare in pancreaticobiliary cancer. The patients with parotideal metastasis may present with the symptoms related to the parotideal metastasis. Hepatocolonic fistulization is also rare in cholangiocarcinoma. In here, we report a 62-year old cholangiocarcinoma patient with parotideal metastasis.

Case

A 62-year old male admitted to the hospital with a right parotideal mass. His pathology revealed adenocarcinoma metastasis. The parotideal histopathology had large tumor cells with vesicular nucleus and eosinophilic cytoplasm formed gland like structure in a desmoplastic

stroma (fig 1a). These tumor cells were negative for actin, CEA, GCDFP and CK5/6. He had a hepatic mass (8.5x8cm) on segments 2 & 3 extending to segments 5 & 6 on computerized tomography (CT) which gave rise to thought of cholangiocarcinoma radiologically. He had also intrahepatic biliary dilatation with multiple paraaortic and paracaval lymphadenopathies (LAPs) on CT and bilaterally cervical LAPs. The parotideal and jugular LAP (SUVmax: 10,4), hepatic (SUVmax: 16) and intraabdominal LAPs (SUVmax: 6,4-12,6) had high 18FDG uptake on 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (18FDG-PET-CT). The tru-cut biopsy of the hepatic lesion revealed intrahepatic cholangiocarcinoma (CC) (fig 1b, 1c). There were atypical larger pleomorphic tumor cells with large eosinophilic cytoplasm, vesicular nuclei and prominent

nucleoli among dysplastic hepatocytes in the liver biopsy (fig 1b). The tumor cells were negative for TTF-1 and Heppar whereas they were positive for CK7, CK8, CK18, CK19 and polyclonal CEA (fig 1c). The parotideal and liver biopsies were reevaluated together concluding similar morphology (fig 1a, 1c). He was given gemcitabine and cisplatin for metastatic disease. The necrotic component of the primary lesion increased with colonic fistulization besides no other changes after 3 cycles of chemotherapy (fig 2a, 2b). Then, he was followed-up with best supportive care because of clinical progression and poor performance status.

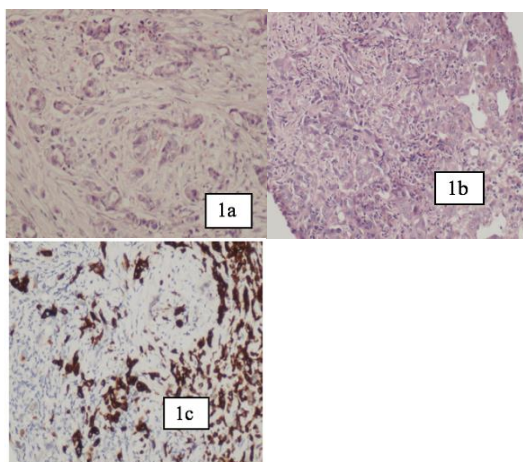


Figure 1: a) paratideal pathology b) liver pathology c) TTF1 negative, CK7, CK8, CK18, CK19 and polyclonal CEA positive biopsy

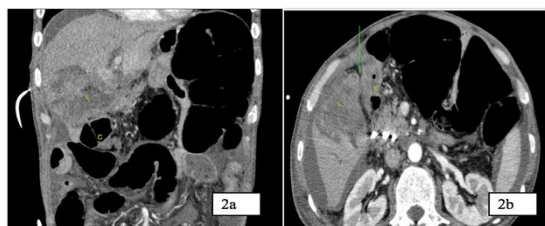


Figure 2: The necrotic component of the primary lesion

Discussion

Parotideal metastasis in solid tumors is not common. The patients with parotideal metastasis may present with a parotideal mass or trismus (1). Parotideal metastasis should be kept in mind while evaluating the patients with parotideal mass although most of them have primary parotideal carcinoma. Cholangiocarcinoma is a rare malignant epithelial tumor of the biliary tract (2). Liver is the most common site for metastasis, however,

unexpected sites like parotid were also reported rarely in the literature (1). Most of CC is well-to-moderately differentiated adenocarcinoma with desmoplastic reaction (1). In our patient, the parotideal pathology revealed large tumor cells with vesicular nucleus and eosinophilic cytoplasm formed gland like structure in a desmoplastic stroma (fig 1a). These tumor cells were negative for actin, CEA, GCDFP and CK5/6. There were atypical larger pleomorphic tumor cells with large eosinophilic cytoplasm, vesicular nuclei and prominent nucleoli among dysplastic hepatocytes in the liver biopsy (fig 2a, 2b). The parotideal and liver biopsies were reevaluated together concluding that these had similar morphology. So, the patient was treated as metastatic cholangiocarcinoma. The necrotic component of the hepatic lesion increased giving rise to the thought of benefit from chemotherapy, however this led to a hepatocolonic fistulization which was shown radiologically on CT (fig 2). It was interesting that he had neither cholangitis nor other complications despite hepatocolonic fistulization. Unfortunately, he had clinical worsening in the following weeks and followed up with best supportive care.

Hepatocolonic fistulization is a serious complication of the intrahepatic tumors, especially in those with necrotic component and localized very closer to the colon. Hepatoduodenal fistulization in hepatic hydatid cyst was even reported as an uncommon complication in the literature and hepatoduodenal fistulization in cholangiocarcinoma without septic complication sounds to be more rare (3,4).

In conclusion, atypical metastatic pattern like parotideal metastasis and rare complications like hepatocolonic fistulization might be seen in cholangiocarcinoma.

References

1. Patrocinio LG, Patrocinio TG, Pacheco LF, et al: Trismus as the first manifestation of cholangio carcinoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: E573-5.
2. Aljiffry M, Walsh MJ, Molinari M: Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4240-62.
3. Daldoul S, Moussi A, Zaouche A: Spontaneous fistulization of hepatic hydatid cyst into the duodenum: an exceptional complication. *J Coll*



Physicians Surg Pak 2013; 23: 424-6.
doi:06.2013/JCPSP.424426.

4. DiezValladares L, Sanchez-Pernaute A, Gonzalez O, et al: Hydatid liver cyst perforation into the digestive tract. Hepatogastroenterology 1998; 45:2110-4.

A Case of Breast Cancer Who Diagnosed Erythema Nodosum Due to the Chemotherapy Treatment

Kemoterapi Tedavisi Sonucu Eritema Nodozum Gelişen Meme Kanseri Tanılı Bir Olgu

Erdem Şen¹, Fatih İnci¹, Burcu Keleş², Ceyhan Uğurluoğlu², Gonca Kara Gedik³, Özlem Ata¹

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı; Konya

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı; Konya

³Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı; Konya

Dergiye Ulaşma Tarihi: 23.01.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 17.04.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.30085

ÖZET

Eritema nodozum (EN) en sık görülen septal pannikülit tipidir. Genellikle 15-40 yaş arası bayanlarda görülmektedir. Etiyolojik faktörler arasında ilaçlar, enfeksiyonlar, tümörler ve inflamatuvar hastalıklar bulunur. Bununla beraber genellikle nedeni bilinmemektedir. EN patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Lezyonlar en sık bacaklarda yerleşim gösterir. Bunun dışında uyluk ve ön kolda sıklıkla tutulur. Gövde, boyun ve yüz tutulumu nadirdir. Akut ataklarda ateş, yorgunluk, eklem ağrısı, baş ağrısı, öksürük, karın ağrısı, bulantı veya ishal görülebilir. Enfeksiyonların, bağ doku hastalıklarının veya inflamatuvar hastalıkların erken bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Biz meme kanseri tanılı, adjuvan tedavisi için siklofosfamid- doksorubisin- fluorourasil (CAF) kemoterapi tedavisi uygulanan hastada tedaviye bağlı gelişen eritema nodozumun takip ve tedavi sürecini sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Eritema Nodozum; Meme neoplazmı; Kemoterapi

ABSTRACT

Erythema nodosum (EN) is the most common type of septal panniculitis. It is usually seen in 15-40 years old females. Etiologic factors include medications, infections, tumors and inflammatory diseases. However, EN generally seen idiopathic. The pathogenesis is poorly understood. Lesions are most often located in the leg. Other than that commonly maintained in the thigh and forearm. Body, neck and facial involvement is rare. Fever, fatigue, arthralgia, headache, cough, abdominal pain, nausea or diarrhea may be occur in the acute attack. EN can appear as early signs of Infections, inflammatory or connective tissue diseases. We wanted to provide the growing EN due to chemotherapy treatment who diagnosed breast cancer and received adjuvant cyclophosphamide-doxorubicin-fluorouracil (CAF) chemotherapy treatment.

Key Words: Erythema Nodosum; breast cancer; chemotherapy

Giriş

Eritema nodozum (EN) septal pannikülitlerin prototipidir. Genellikle pretibial bölgede lokalize olan, kırmızı veya mor ciltaltı nodüller şeklinde karşımıza çıkan inflamatuvar nodüllerdir. Değişik antijenik uyaranlara (enfeksiyöz ajanlar, ilaçlar ve diğer hastalıklar) karşı gecikmiş hipersensitivite cevabı olduğu kabul edilmektedir. İnsidansı 1-5/100.000'dir. Genellikle 15-40 yaş arası bayanlarda görülmektedir (1). Klinik olarak pretibial alanlarda yerleşen kırmızı ve sıcak, basmakla ağrılı, bilateral hassas nodüllerle karakterizedir. 3-6 hafta sonunda ülserleşme

olmadan, skar bırakmadan kendiliğinden iyileşirler. Etiyolojide enfeksiyonlar, ilaçlar, maligniteler, sistemik inflamatuvar hastalıklar ve gebeliğin olduğu oldukça geniş bir spektrum vardır. Bununla beraber genellikle idiyopatik görülmektedir. Enfeksiyonların, bağ doku hastalıklarının veya inflamatuvar hastalıkların erken bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (2).

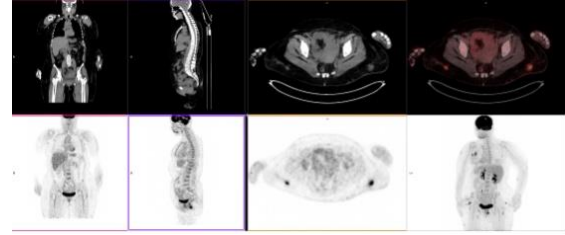
Biz bu çalışmamızda meme kanseri tanısı almış, opere olmuş, uzak organ metastazı bulunmayan, adjuvan kemoterapi tedavisi devam ederken ilaca bağlı EN gelişen bir olgumuzu sunmaya çalıştık.

Olgu

Kırk iki yaşında bayan hasta yaklaşık olarak 1 aydır sol memede kitle nedeni ile genel cerrahi bölümüne başvurdu. Sol memedeki kitleden yapılan biyopsi sonucunun patolojik incelemesinde invaziv duktal karsinom (Grade 3, cerb b2 (+++), ER (+), PR (-)) tanısı konuldu. Daha sonrasında hastaya sol modifiye radikal mastektomi operasyonu yapıldı. Bölümümüze post operatif dönemde başvuran hastanın evreleme amaçlı çekilen pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) tetkikinde sol infraklaviküler bölgede 8 mm lenfadenopati (LAP) (SUVmax:6.7) saptandı. Hasta evre III C meme malign neoplazmı olarak kabul edildi. Hastaya adjuvan tedavi amacı ile ilk aşamada CAF kemoterapisi tedavisi verilmesi planlandı ve başlandı. İlk 2 kür kemoterapi tedavisi sırasında veya sonrasında herhangi bir yakınması olmayan hastada 3. kür verildikten yaklaşık 1 hafta sonra kaşıntı, kalçalarda, uylukta, sol meme insizyon yerinde cilt altında ele gelen, üzeri basmakla hassas, sıcaklık artışının eşlik ettiği nodüler lezyonlar saptandı. Hastanın kontrol amaçlı çekilen PET-BT tetkikinde sol meme cilt altında en büyüğü 2,5 cm boyutunda (SUV max:9.11), sağ ve sol gluteal bölgede cilt altında en büyüğü 2,5 cm çaplı (SUV max:9.58) nodüler lezyonlar saptandı (Figür 1).

Lokal ve sistemik nüks açısından şüphelenilen hastanın PET-BT' deki saptanan sol meme ve gluteal bölgedeki lezyonlarından biyopsiler alındı. Lezyonların patolojik incelemesi sonucu maligniteye ait bulgu saptanmadı. Lezyonlar eritema nodozum ile uyumlu olarak raporlandı (Figür 2,3). Kemoterapi tedavisine bağlı EN olarak düşünülen hastanın biyopsi işlemleri ve sonucunun elde edilmesine yönelik süreçte kemoterapi tedavisi kesildi, sonrasında hastanın lezyonları skar bırakmadan tamamen geriledi. Yapılan klinik ve laboratuvar değerlendirilmesinde altta yatan sistemik bağ doku hastalığını, granülomatöz bir hastalığı, enfeksiyöz bir süreci düşündürecek bir patoloji saptanmadı (Romatoid faktör, hepatit belirteçleri, anti nükleer antikor negatif, C-reactive protein ve eritrosit sedimentasyon hızı normal saptandı). İlaç kullanım öyküsünde yeni bir ilaç kullanımı olmadığı öğrenildi. Hastaya daha sonrasında adjuvan haftalık paklitaksel

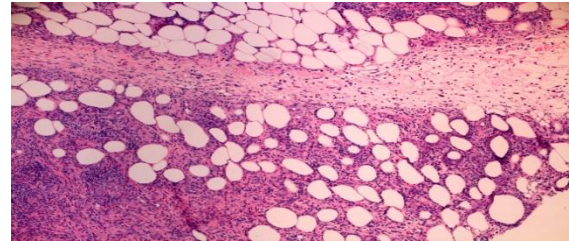
kemoterapi tedavisi ve trastuzumab tedavileri verildi. Adjuvan trastuzumab tedavisi bir yıla tamamlandı. Kontrollerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Hasta halen adjuvan hormonal tedavisini alıyor. Hastada yeniden ortaya çıkan, aynı karakterde bir cilt lezyonu görülmedi. Takipleri halen sorunsuz olarak devam etmektedir.



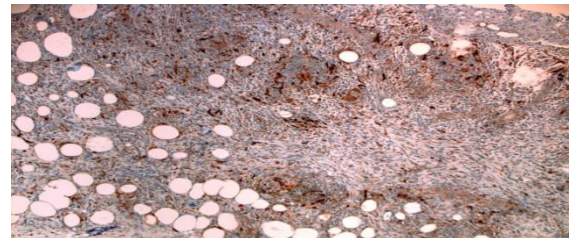
Figür 1: PET-CT (3. kür CAF kemoterapi tedavisi sonrası)

Sağ ve sol gluteal bölgede cilt altında en büyüğü 2,5 cm çapa ulaşan ve artmış FDG tutulumu gösteren multipl nodüler lezyonlar (SUVmax: 9,58). Sağ ve sol ekstremitenin kesit alanına giren bölgelerinde ciltte nodüler kalınlaşmalar ve artmış FDG tutulumu gösteren multipl odaklar

Sol meme cilt altında en büyüğü 2,5 cm çapında olmak üzere artmış FDG tutulumu gösteren birkaç adet yumuşak doku lezyonu (SUVmax: 9,11).



Figür 2: Hematoksilen Eosin X10 : Subkutan dokuda eozinofilleri ve histiositleri de içeren iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize septal pannikülit



Figür 3: İmmünohistokimyasal S100 X10: Pannikülit alanında histiositler

Tartışma

Eritema nodozum (EN) çeşitli uyarıların tetiklediği reaktif bir süreç olup klinik olarak en sık görülen septal pannikülitir. Vakaların %55'i idiyopatik olup en sık nedenler enfeksiyonlar (streptokok, tüberküloz, yersiniyozis, üst solunum yolu enfeksiyonları), ilaçlar (oral kontraseptifler, penisilin, sülfonamidler), sarkoidoz, İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından (İBH), gebelik ve Hodgkin lenfoma gibi malignitelerdir (3). EN patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak subkutan yağ dokusu septumlarının venüllerinde immün komplekslerin birikimi sonucu olduğu düşünülmektedir (4). Hastalığın etyopatogenezinde antijene yanıt olarak gelişen immün aracılı mekanizmalar özellikle de gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonları suçlanmaktadır (5). EN' da klasik histopatolojik bulgu vaskülitiz akut septal pannikülitidir. Septumda erken bulgu nötrofilik infiltrasyon, geç bulgusu ise lenfositik hücrelerin baskın olduğu ve histiositik dev hücreleri içeren Miescher' in mikrogranülomatöz odağıdır (6).

Ani başlayan, simetrik, hassas, eritemli, sıcak nodül ve plaklar karakteristiktir. Lezyonlar en sık bacaklarda yerleşim gösterir. Bunun dışında uyluk ve önkollarda sıklıkla tutulur. Gövde, boyun ve yüz tutulumu nadirdir. Diğer pannikülitlerden farklı olarak ülserasyon görülmez. Akut ataklarda ateş, yorgunluk, artralji, baş ağrısı, öksürük, karın ağrısı, bulantı veya diyare görülebilir. Episkleral lezyonlar ve konjonktivit eşlik edebilir (7).

EN ve malignite birlikteliği incelendiğinde sıklıkla lenfomalarla olan ilişki öne çıkmaktadır. Bununla birlikte hepatosellüler karsinom, akciğer kanseri, paratiroid karsinomu, pankreas kanseri, karsinoid tümör, meme kanseri gibi malignitelerde tanı sırasında EN geliştiği rapor edilmiştir (8-11).

Literatür incelendiğinde CAF kombinasyon kemoterapi rejimi ile tedavi sırasında veya sonrasında kaşıntı, ürtiker, döküntü, fotosensitivite, pigmentasyonda artış, el ayak deri sendromu, dermatit, cilt kuruluğu, erythema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekrolizis gibi cilt toksisiteleri görülebildiği bildirilmiştir. CAF kombinasyon kemoterapi rejimine bağlı cilt toksisiteleri araştırıldığında veya içerisindeki kemoterapotik ajanlara bağlı cilt toksisiteleri tek tek incelendiğinde Eritema nodozuma yol açabildikleri gösterilememiştir.

Adjuvan kemoterapi tedavisi kesilip izleme alınan olgumuzdaki lezyonların kendiliğinden kaybolması, tekrarlanan tedavi rejiminin son küründe böyle bir durumun ortaya çıkması, hastada tümör varlığına yönelik kanıt bulunmaması, Eritema nodosuma yol açabilecek başka bir hastalık bulgusu

saptanmaması nedenleri ile hastada gelişen Eritema nodozumun CAF kemoterapi tedavisine bağlı olarak geliştiği düşünülmüştür. Bu durum kemoterapi rejiminde bulunan herhangi bir ilaca bağlı gelişmiş olabileceği gibi ilaçların kombinasyonu ile etkileşim sonucunda da gelişmiş olabilir. Kombinasyon rejiminde bulunan ilaçların hangisinin EN gelişimi açısından yüksek riskli olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır. Kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda alerjik reaksiyonlar olmaması amacı ile tedavi öncesi antihistaminik, steroid, H₂ reseptör blokörü gibi ilaçlar verilmektedir. Bu ilaçlar her kemoterapi rejiminden önce uygulanmaktadır. Olgumuzda EN gelişiminden bu premedikasyondaki ajanlar sorumlu olsaydı, her premedikasyon uygulaması ile sonradan da EN gelişmesi beklenebilirdi.

Çıkar çatışması: Yok

Kaynaklar

1. González-Gay MA, García-Porrúa C, Pujol RM, Salvarani C. Erythema nodosum: a clinical approach. Clin Exp Rheumatol 2001;19(4):365-8
2. Mana J, Marcoval J. Erythema nodosum. Clin Dermatol 2007;25(3):288-94
3. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum -a review of an uncommon panniculitis. Dermatol Online J 2014;16;20(4) :22376
4. Hannuksela M. Erythema nodosum. Clin Dermatol 1986;4(4):88-95
5. Schwartz RA, Nervi SJ: Erythema nodosum: a sign of systemic disease. Am Fam Physician 2007;75(5):695-700
6. Soderstrom RM, Krull EA. Erythema nodosum. A review. Cutis 1978;21(6) :806-10
7. Requena L, Yus ES. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. J Am Acad Dermatol 2001;45(2):163-183;quiz 184-6
8. Glinkov S, Krasnaliev I, Atanassova M, Arnaudov P, Kirov K, Glinkova V. Hepatocellular carcinoma associated with paraneoplastic erythema nodosum and polyarthrit. J Hepatol 2003;39(4):656—7
9. Durden FM, Variyam E, Chren MM. Fat necrosis with features of erythema nodosum in a patient with metastatic pancreatic carcinoma. Int J Dermatol 1996;35(1):39-41
10. Bonci A, Di Lernia V, Merli F, Lo Sococco G. Erythema nodosum and Hodgkin's disease. Clin Exp Dermatol 2001;26(5):408-11
11. Lin JT, Chen PM, Huang DF, Kwang WK, Lo K, Wang WS. Erythema nodosum associated with carcinoid tumor. Clin Exp Dermatol 2004;29(4):426-7

Oxaliplatin-induced Autoimmune Hemolytic Anemia

Oksaliplatine Bağlı Otoimmün Hemolitik Anemi

Hatime Arzu Yaşar¹, Uğur Şahin², Kübra Sağlam³, Ali Alkan¹, Güngör Utkan¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Dergiye Ulaşma Tarihi:30.03.2016 Dergiye Kabul Tarihi:02.03.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.07269

ÖZET

Oksaliplatin, onkoloji pratiğinde sık kullanılan üçüncü kuşak bir platin analogudur. En sık görülen yan etkileri arasında bulantı, kusma, diyare, nöropati ve kemik iliği baskılanması yer almaktadır. İmmüntrombositopeni ve immün hemolitik anemi seyrek olarak bildirilmektedir. Bu yazıda, oksaliplatin ilişkili otoimmün hemolitik anemi (OIHA) gelişen bir olgu ve tedavi yaklaşımı tartışılmaktadır. Metastatik kolon kanseri tanısı ile izlenen hasta, oksaliplatin içeren bir kemoterapi protokolünü takiben başlayan kırmızı renkli idrar yapma şikâyeti ile acil servise başvurdu. Hastanın başvurusunda derin anemisi ve retikülositozunun olduğu ve serum biyokimyasının hemoliz ile uyumlu olduğu görüldü. Direk ve indirek Coombs testleri de pozitif olarak bulunan hastaya OIHA tanısı kondu. Oksaliplatinin kesilmesi ve kortikosteroid ve plazmaferez tedavisini takiben hemolizde düzelme izlendi. Oksaliplatin göreceli olarak iyi bir yan etki profiline sahip olmakla birlikte, daha seyrek görülen, ancak şiddetli seyredebilecek immün ilişkili yan etkileri gözden kaçırılmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: otoimmün hemolitik anemi, oksaliplatin, kolorektal kanser

ABSTRACT

Oxaliplatin is a third-generation platinum derivative, commonly used in the practice of oncology. The usual side effects include nausea, vomiting, diarrhea, neuropathy and myelosuppression. Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia and immune hemolytic anemia have rarely been reported. Herein, a case of oxaliplatin-induced autoimmune hemolytic anemia(AIHA) and its management have been discussed. The patient with metastatic colorectal carcinoma was admitted to the emergency room with the symptom of reddish coloration of her urine after receiving an oxaliplatin-based regimen. On her admission she had profound anemia with reticulocytosis and a serum biochemistry concordant with hemolysis. The positivity of direct and indirect Coombs tests pointed to the diagnosis of AIHA. Hemolysis improved after discontinuation of oxaliplatin and treatment with corticosteroids and plasmapheresis. Although oxaliplatin has a relatively favorable side effect profile, the possibility of less frequent, but potentially serious immune-related side effects should never be overlooked.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, oxaliplatin, colorectal cancer

Giriş

Oksaliplatin kolorektal kanser (KRK) tedavisinde kullanılan üçüncü kuşak bir platin analogudur. Kapesitabin (XELOX) ya da folinik asit ve fluorourasil (FOLFOX) ile birlikte kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare, nöropati ve kemik iliği baskılanmasıdır. Daha seyrek olarak uzun süreli kullanımında immüntrombositopeni, hemolitik anemi ve yaygın damar içi pıhtılaşma bildirilmiştir (1-3). İlaça bağlı otoimmün hemolitik anemi (OIHA) nadir görülen, fakat ciddi bir yan etkidir. Oksaliplatin ilişkili OIHA intravasküler hemoliz bulgularıyla seyreden akut bir tabloya sebep olmaktadır (4). Yüksek ve tekrarlanan oksaliplatin dozlarında hemolitik

olayların görülme sıklığı artmaktadır (5). Bu yazıda, metastatik KRK tanısı ile izlenen ve oksaliplatin içeren bir kemoterapi protokolünü takiben OIHA gelişen bir olgu tartışılacaktır.

Olgu

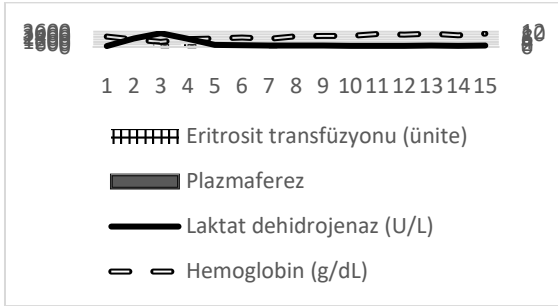
Diyabetes mellitus dışında bilinen kronik hastalığı olmayan 53 yaşında kadın hasta KRK tanısı ile opere edildikten sonra adjuvan tedavi olarak 6 kür FOLFOX-6 (folinik asit – 5-fluorourasil – oksaliplatin) kemoterapi protokolü verildi. İki yıl süreyle tam remisyonda izlenen hastada karaciğer ve her iki overde metastaz saptanması üzerine total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomiye takiben FOLFİRİ (folinik asit – 5-fluorourasil –

irinotekan) protokolü başlandı. Bu tedavi altında hastalık progresyonu gelişmesi nedeniyle XELOX (kapesitabin –oksaliptatin) protokolüne geçildi. XELOX ile de hastalık kontrolü sağlanamaması üzerine hastaya aşağı anterior rezeksiyon, ileostomi ve intraoperatif hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması yapıldı. Ameliyatı takiben FOLFOX-6+bevasizumab tedavisi başlandı. Bu tedavinin dördüncü küründe oksaliptatin infüzyonu sırasında hastada hipotansiyon, taşikardi, dispne ve kendiliğinden gerileyen maküler cilt döküntüleri ile seyreden hafif-orta şiddetli bir alerjik reaksiyon izlendi. Beşinci kür tedavisi verildikten bir gün sonra hasta acil servise kırmızı renkli idrar yapma ve bel ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Başvurusundaki fizik muayenesinde sarılık dışında herhangi bir pozitif bulgusu, karaciğer ve dalak büyümesi bulunmamaktaydı. Laboratuvar testlerinde hemoglobin: 5,9 g/dL, lökosit: 30,5 x 10⁹/L, trombosit: 379 x 10⁹/L, MCV:86,8fL, retikülosit: 107 x 10⁹/L (%4,32), BUN: 24mg/dL, kreatinin: 1,21 mg/dL, K⁺: 5,6mEq/L, total bilirubin:10,1 mg/dL, indirektilirubin: 8,7 mg/dL, aspartat amino transferaz(AST): 178U/L, alanin amino transferaz (ALT): 24 U/L, laktat dehidrojenaz (LDH): 2022 U/L, haptoglobulin 1,35 g/L (0,36 - 1,95),aPTT: 36,4 san (25,1-36,5), PT: 17,9 san (9,4-12,5), d-dimer: 990 ng/mL (0-243), fibrinojen: 2,86 g/L (2-3,93) bulundu. Otomatik idrar analizinde idrarda hemoglobin pozitif bulundu. Ancak idrar mikroskopisinde eritrosit saptanmadı. Hastanın çevre kanı yaymasında sferositler ve makrositler görüldü. Şistosit izlenmedi (Şekil-1). Serolojik testlerde EBV, HSV, CMV'ye ilişkin akut enfeksiyon; HBV ve HCV'ye ilişkin kronik enfeksiyon bulgusu saptanmadı. En düşük hemoglobin değeri kemoterapinin üçüncü gününde 4,9 g/dL olarak ölçüldü (Şekil-2). Hastanın izleminde total bilirubin 18,1mg/dL, indirektilirubin12,6 mg/dL'ye kadar yükseldi. Direk Coombs testinde hasta eritrositlerinin anti-IgG için 3+ ve anti-C3d için 4+ tepkime verdiği izlendi. Soğuk aglütinin testi negatif bulundu. İndirek Coombs testinde 1., 2. ve 3. test hücrelerinin sırasıyla 1+, 2+ ve 2+; otokontrolün 3+ tepkime verdiği görüldü. Bu sonuç hastanın kanında hem allo-antikör, hem de oto-antikör bulunması olarak yorumlandı. Antikör tanımlanma testinde sonuç elde edilemedi. Hastaya son 1 yıl içinde hiçbir kan

ürünü transfüzyonu yapılmamıştı. Obstetrik öyküsünden iki kez doğum yaptığı öğrenildi. Bilinen bir otoimmün hastalığı olmayan ve sürekli kullanmakta olduğu başka bir ilaç bulunmayan hastada ortaya çıkan OİHA tablosu mevcut bulgular ve hemolitik aneminin ortaya çıkış süresi de göz önünde bulundurulduğunda öncelikle hastanın almış olduğu kemoterapi ile ilişkilendirildi. Hastaya 1mg/kg/gün dozunda metilprednizolon tedavisi başlandı. Derin ve semptomatik anemisi olması nedeniyle kemoterapi sonrası üçüncü, dördüncü ve yedinci günlerde terapötik aferez işlemi uygulandı. Eritrosit süspansiyonları ile transfüzyon desteği verildi (Şekil-2). Steroid tedavisi sonrası hızlı yanıt alınan hastada kemoterapi sonrası beşinci günde LDH değerleri normal seviyelere döndü. İndirek hiperbilirubinemi gerilemeye ve hemoglobin düzeyleri yükselmeye başladı (Şekil-2). Hasta tedavinin onuncu gününde taburcu edildi. Tedavinin birinci ayında direk Coombs testinin negatifleştiği görüldü. Hastanın almakta olduğu steroid tedavisi 2 ay içinde tedricen azaltılarak kesildi. Hastaya bundan sonraki tedavilerinde oksaliptatin verilmedi. Hastanın 10 aylık takibi süresince OİHA nüksü gözlenmedi.



Şekil 1: Hastanın tanı anındaki çevre kanı yaymasında sferositler ve polikromazi (x1000 büyütme).



Şekil 2: Hastada kemoterapi gününden başlayarak hemogloblin ve laktatdehidrojenaz (LDH) düzeylerinin seyri.

Tartışma

İlaç ilişkili OİHA'nın yıllık insidansı yaklaşık olarak milyonda 1-4 olarak bildirilmektedir (6). Nadir görülmekle birlikte ciddi oranda morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir (6-9). Günümüze kadar 130'dan fazla ilacın OİHA ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (6,10). Yakın zamanda Almanya'dan bildirilen ve 73 olguyu içeren bir seride oksaliplatin, ilaç ilişkili OİHA'ya sebep olan ilaçlar arasında sıklık olarak diklofenak, piperasilin ve seftriaksonu takiben dördüncü sırada yer almıştır (6).

Ürtiker, kaşıntı ve anjiyoödem gibi tip I veya IgE aracılı aşırı duyarlılık tepkimeleri oksaliplatin kullanımı sonrası hastaların yaklaşık olarak %10'unda izlenmekte ve genellikle en az beş kürlük tedavi sonrası ortaya çıktıkları bildirilmektedir (11). Daha az sıklıkla görülen ve immüntrombositopeni ve immünhemolitik anemiyi içeren tip II tepkimeler de tekrarlanan oksaliplatin infüzyonları sonrasında ortaya çıkmaktadır (5,12). Bizim olgumuzda da dördüncü kür tedavi sonrasında tip I aşırı duyarlılık tepkimesi gözlenmiş olup beşinci kür sonrasında da OİHA gelişmiştir.

İlaç ilişkili immünsitopeni gelişiminde dört hipotez kabul görmektedir: i) haptan oluşumu; ii) immün kompleks oluşumu; iii) otoimmünite; iv) ilaç etkisiyle çeşitli proteinlerin immün olmayan yollarla eritrosit membranına absorpsiyonu (10). İlaç ilişkili OİHA'ya ilaca bağımlı antikorlar veya otoantikorlar sebep olabilmektedir. Daha sık olarak görülen ilaca bağımlı antikorlar, sadece ilaç varlığında etki gösterip genellikle kompleman aracılı intra-vaskülerhemoliz ile ani eritrosit yıkımına sebep olurken daha seyrek görülen otoantikorlar, genellikle Fc aracılı ekstra-vasküler hemoliz ile daha yavaş ve

kademeli olarak eritrosit yıkımına yol açmaktadır (6). Bazı ilaçlar her iki tip antikorun birlikte üretilmesine sebep olabilmektedir (10).

Oksaliplatin ilişkili OİHA ilk kez 1999'da oksaliplatin infüzyonu sonrası akut intravasküler hemoliz gelişen bir olguda bildirilmiş ve patogeneğinde oksaliplatin bağımlı IgG tipi sıcak aglütininlerin tetiklediği immün kompleks ilişkili hemoliz sorumlu tutulmuştur (9). Oksaliplatinin çeşitli proteinlerin immün olmayan yollarla eritrosit membranına adsorpsiyonuna yol açarak OİHA'ya sebep olduğu düşünülmektedir (8). İlaç ilişkili OİHA varlığında direk Coombs testinde sadece anti-IgG veya sadece anti-C3 ile pozitif olabileceği gibi her ikisinde de pozitiflik görülebilmekte ve serolojik yöntemlerle idiyopatik sıcak hemolitik anemi ve ilaç ilişkili OİHA tanısının ayrımı kesin olarak yapılamamaktadır (8). Kesin tanı için gerekli olan ilaç bağımlı antikorların tanımlanması özel laboratuvar yöntemleri ve tecrübe gerektirdiğinden günlük klinik uygulamada sınırlı kullanım alanına sahiptir (8).

Olgumuzda antikor tanımlaması yapılamadığından oksaliplatin ilişkili OİHA için kesin bir tanıdan söz edilememektedir. Oksaliplatin oto-antikor oluşumunadaha seyrek olarak sebep olmaktadır. Bu sebeple hastanın indirek Coombs testinde izlenen oto-antikor pozitifliği öncelikle idiyopatik sıcak OİHA tanısını düşündürülebilir. Ancak hastanın hikayesinde bulunan tekrarlanan oksaliplatin uygulamalarının ardından ilacın infüzyonu sonrası akut olarak gelişen şiddetli intravasküler hemoliz ve direk Coombs pozitifliği, oksaliplatin ilişkili OİHA tanısı için önemli ipuçlarıdır. İndirek Coombs testinde izlenen allo-antikor pozitifliği de hastanın geçmişte yaptığı doğumlar sırasında oluşan allo-immünizasyon ile açıklanabilir.

Olgumuzda kemoterapi protokolünün bir parçası olarak oksaliplatin ile eşzamanlı uygulanan 5-florourasil, folinik asit, bevasizumab ve diğer destek tedavilerinin de ilaç ilişkili OİHA'ya sebep olma olasılığı ileri sürülebilir. Ancak mevcut literatürde FOLFOX komoterapi protokolü uygulanan bir hastada gelişen OİHA tablosunu 5-florourasil ile ilişkilendiren tek bir olgu sunumu dışında 5-florourasil, folinik asit veya bevasizumab ile OİHA ilişkisini bildiren başka yayın bulunmamaktadır (7).

Bu olguda oksaliplatin ilişkili OİHA'nın ayırıcı tanısında idiyopatik sıcak OİHA'nın yanı sıra altta yatan romatolojik hastalıklar ve paraneoplastik süreçler gibi olası sekonder sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır. Olgunun 10 aylık takibinde ortaya çıkan herhangi bir romatolojik semptom ve/veya bulgu izlenmemiştir. Kolon kanseri ve OİHA birlikteliği ilk kez 1974'te otopsi ile tanı konmuş bir kolon kanseri olgusunda bildirilmiştir ve seyrek olarak görülmektedir (13). Yakın zamandaki bir derlemede 1945-2009 yılları arasında yayımlanan ve MEDLINE veritabanında yer alan 52 paraneoplastik OİHA olgusunu arasından sadece beşinin kolon kanseri ilişkili olduğu ve bunların sadece ikisinde sıcak OİHA izlendiği bildirilmiştir (14).

Oksaliplatin ilişkili OİHA'nın tedavisinde ilk basamak oksaliplatinin kesilerek bundan sonra verilecek olan tedavilerden tamamen çıkarılmasıdır (11,12). Ilımlı seyreden olgular sadece transfüzyon desteği ile takip edilebilirken olguların çoğunda steroid tedavisi gerekli olmaktadır (12). Steroid tedavisine yanıt iyi olup genellikle 2-4 hafta içinde tamamen düzelme sağlanmaktadır (11). Genel ilke olarak hemoglobin düzeyleri normale dönene ve direk Coombs testi negatifleşene kadar doz azaltımı yapılmaksızın steroid tedavisine devam edilmeli; yanıt alındıktan sonra steroid dozu tedricen azaltılarak kesilmelidir. Plazmaferez ve intravenözimmünglobulin (IVIg) steroid tedavisine yanıt vermeyen veya bizim olgumuz gibi şiddetli akut hemoliz bulgularıyla seyreden hastalarda kullanılabilir (11).

Özetle, oksaliplatin ilişkili OİHA nadir görülen ve genellikle tekrarlanan oksaliplatin dozları sonrası tedavinin geç döneminde ortaya çıkan, şiddetli akut intravasküler hemolize sebep olarak morbidite ve hatta mortaliteye yol açabilen, ancak tedavi yanıtı genellikle iyi olan ciddi bir klinik tablodur. Risk altında olan hasta grubu günlük klinik uygulamalarda bu komplikasyonun gelişimi açısından dikkatle izlenmelidir.

Çıkar çatışması: Yok

Referanslar

1. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2084-91.
2. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schull B, Schmid K, Kovats E, et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1307-12.
3. Meng L, Romano A, Smith E, Macik G, Grosh WW. Disseminated intravascular coagulation and immune hemolytic anemia, possibly Evans syndrome, after oxaliplatin and bevacizumab infusion for metastatic colon adenocarcinoma: a case report and literature review. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(1):e1-3.
4. Garbe E, Andersohn F, Bröndel E, Klimpel A, Thomae M, Schrezenmeier H, et al. Drug induced immune haemolytic anaemia in the Berlin Case-Control Surveillance Study. *British journal of haematology*. 2011;154(5):644-53.
5. Ulusakarya A, Misra S, Haydar M, Habert H, Castagne V, Gumus Y, et al. Acute renal failure related to oxaliplatin-induced intravascular hemolysis. *Med Oncol*. 2010;27(4):1425-6.
6. Mayer B, Bartolmas T, Yurek S, Salama A. Variability of Findings in Drug-Induced Immune Haemolytic Anaemia: Experience over 20 Years in a Single Centre. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(5):333-9.
7. Yurek S, Riess H, Kreher S, Dorken B, Salama A. Fatal immune haemolysis due to antibodies to individual metabolites of 5-fluorouracil. *Transfus Med*. 2010;20(4):265-8.
8. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Rev*. 2010;24(4-5):143-50.
9. Desrame J, Broustet H, Darodes de Tailly P, Girard D, Saissy JM. Oxaliplatin-induced haemolytic anaemia. *Lancet*. 1999;354(9185):1179-80.
10. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(1):73-9.
11. Polyzos A, Tsavaris N, Gogas H, Souglakos J, Vambakas L, Vardakas N, et al. Clinical features of hypersensitivity reactions to oxaliplatin: a 10-year experience. *Oncology*. 2009;76(1):36-41.
12. Forcello NP, Khubchandani S, Patel SJ, Brahaj D. Oxaliplatin-induced immune-mediated cytopenias: a case report and literature review. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(2):148-56.
13. Miura AB, Shibata A, Akihama T, Endo Y, Sugawara M. Autoimmune hemolytic anemia associated with colon cancer. *Cancer*. 1974;33(1):111-4.
14. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: A critical analysis of 52 cases reported in the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122(7-8):229-36.

A Case of Parastomal Hernia with Isolated Abdominal Wall Metastasis Of Colorectal Cancer

Kolorektal Kanserin İzole Abdominal Duvar Metastazı ile Birlikte Olan Bir Parastomal Herni Vakası

Mehmet Özyıldız, Murat Burç Yazıcıoğlu, Hamdi Taner Turgut, Ali Çiftçi, Osman Civil, Selim Yigit Yıldız
Kocaeli Derince Training and Research Hospital, Department of General Surgery, Kocaeli

Dergiye Ulaşma Tarihi: 13.02.2017 Dergiye Kabul Tarihi: 01.04.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.93685

ÖZET

Kolorektal kanserin en yaygın uzak ve lokal metastazı sırasıyla karaciğer ve küçük pelvise olur. Kolorektal kanserin atipik lokalizasyonda izole metastazı, tanı anında ya da ameliyat sonrası izlem sürecinde görülebilir. Cerrahi teknik, kanserin evresi ve hastalığın doğal seyri gibi birden fazla faktör bu sürecin hayatı bileşenlerini oluştursa bile bunların çoğunluğu tümör kolonizasyonu nedeniyle oluşur. Ancak tümör dökülmesine bağlı lokal nüksle nadiren karşılaşılır ve cerrahi teknik eksikliği en çok suçlanan nedendir.

72 yaşındaki kadın hastada da tübülövilöz adenoma zemininde gelişen orta derecede diferansiye distal rektal adenokarsinom (T1N0M0) için 2012 yılında geçirdiği APR (Abdominoperineal rezeksiyon) ameliyatından iki yıl sonra Parastomal herni tespit edildi. Parastomal herni onarımı için operasyona alınan hastada karın duvarının içinde şüpheli bir kitle palpe edildi. Kitle eksize edildi ve patolojik inceleme sonrası adenokarsinom olarak rapor edildi. Yeniden operasyona alınan hastaya kolostomi ile çevresindeki cildin ve 15 cm kolon segmentinin rezeksiyonunu içeren geniş rezeksiyon yapıldı. Biz, kolorektal kanserin izole metastazının izlem süresi boyunca görülebileceğini, bu nedenle atipik lokalizasyondaki herhangi bir kitlenin dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

Anahtar kelimeler: kolorektal kanser, parastomal herni, adenokanser, izole batin duvarı metastazı, kolostomi

ABSTRACT

The most common distant and local metastasis of colorectal cancer is to liver and small pelvis respectively. The isolated metastasis of colorectal cancer in the atypical localization can be seen at the time of diagnosis or at postoperative follow-up period. Multiple factors such as surgical technique, stage of cancer, and natural history of the disease are vital components of the process, however majority of them are due to tumor colonization. However local recurrence due to tumor exfoliation rarely encountered, indetermination of surgical technique is the most accused reason.

Parastomal hernia was detected in a 72 years old female patient two years after her APR (Abdominoperineal resection) operation in 2012 for moderately differentiated distal rectal adenocarcinoma (T1N0M0) that developed over tubulovillous adenoma. We found a suspicious mass within the abdominal wall closed to parastomal hernia in the operation. The mass was excised and reported as adenocarcinoma after pathological examination. Re-operation was planned and wide resection was performed with appropriate surgical margin including 15 cm of colon loops with skin of colostomy site. We aimed to emphasize that isolated metastasis of colorectal cancer can be seen during follow-up period so that any mass at atypical localization must be evaluated carefully.

Key words: Colorectal cancer, parastomal hernia, adenocarcinoma, isolated abdominal wall metastasis, colostomy

Introduction

Colorectal carcinoma is the most common malignancy of the gastrointestinal tract, has remained fairly constant over the past 20 years (1). Though the incidence is similar in men and women, it is the third most common cancer of male population however in female is the second most seen cancer around the world.

Colorectal cancer is diagnosed more than 1 million patients annually (2).

Twenty percent of colorectal cancer is presented with metastasis at initial diagnosis. Cancer cells spread by faces through the intestinal lumen as normal physiological transition (4), but for local and distant metastasis, transperitoneal spread, lymphatic spread, and hematogenous spread are the most used ways (3). Cancer of the colon and rectum are mostly metastases to regional lymph nodes,

liver, lung, and peritoneum (4), it may present with unusual metastasis such as palm metastasis, scalp metastasis, epididymis and spermatic cord metastasis or isolated abdominal wall metastasis (5,6). Rarely colorectal adenocarcinoma cells may be implanted into the anal fistula tract, in the hemorrhoidectomy scars or other various anal trauma sites (7).

Although reported incidence of abdominal wall metastasis of colorectal cancer was 0.5-1 %, autopsy studies have demonstrated that the actual incidence of metastasis to abdominal wall or wound raised up to 17% (8). There is general agreement that clinically obvious disease within the abdominal wall is often a sign of disseminated intra-abdominal cancer (9).

In this study we presented a case of parastomal hernia with isolated abdominal wall metastasis after two years of abdominoperineal resection (APR) which was performed for moderately differentiated distal rectal adenocarcinoma that is developed on the base of tubulovillous adenoma.

Case

A 72 years old female patient who had an abdominoperineal resection (APR) operation in 2012 for moderately differentiated distal rectal adenocarcinoma (T1N0M0) was admitted to our polyclinic with swelling and pain around the stoma after 2 years. Physical examination revealed a parastomal hernia. Postoperative abdominal computed tomography (CT) scan was reported as normal in the first year. There was no sign of recurrence. But in the second year parastomal hernia was demonstrated in CT scan but no comment about the mass we found at operation. CEA and CA19-9 values were normal before first and second operation (2.4 ng/ml, 7.59 ng/ml and 0.41 ng/ml, 5.65 ng/ml respectively). The posteroanterior (PA) chest X-ray and abdominal ultrasonography were normal. There were no radiologic evidence of distant or local metastases. The patient was also consulted to oncology department before the repairment of parastomal hernia. The patient was planned for surgery with diagnosis of parastomal hernia, was given information about the surgical technique and written informed consent form was obtained. At operation a transverse incision was made from inferior of

colostomy to identify the parastomal hernia but a 40x30 mm mass was identified in the abdominal wall adjusted to hernia sac, fascia and distal colon. The mass was excised and reported as adenocarcinoma. When the patient's CT was reevaluated postoperatively, we recognized that metastatic mass was misdiagnosed and reported as only parastomal hernia (Figure 1). An extended resection was planned for the extension of resection. In the third operation systemic exploration was performed and found no sign of metastases. The fascia, peritoneum and 15 cm segment of proximal colon with skin of colostomy site was excised. Colostomy was revised from superior of first colostomy site. The defect in the abdominal wall was closed with dual mesh. Pathological examination of the last specimen reported as no sign of cancer metastasis with negative surgical margin. The patient was discharged and redirected to oncology for radiation and chemotherapy. In the follow up period of patient we found no sign of intraabdominal sign of recurrence in the first year of third operation. But unfortunately at the end of the second year we found some signs of intraabdominal metastasis of cancer.



Figure 1: CT view of parastomal hernia and mass

Discussion

Lymphatic or hematogenous seeding, transperitoneal or direct metastasis are the ways of metastasis for colorectal cancer (10,11). Colostomy site metastasis of adenocarcinoma especially after resection is rarely described entity in the literature. Spread of colorectal cancer by implantation was first reported by Charles Ryall in 1907 (12). Colorectal cancer spreading by implantation though rare, has been described in hemorrhoidectomy wounds,

colonoscopic biopsy sites, laparoscopic port sites, site of perianal injury, introduction of EEA stapler during anterior resection, and Lonestar retractor insertion site after coloanal anastomosis (12).

Cutaneous metastasis can be seen in the old operation scars due to changes in the microscopic anatomy of the lymphatic channels, the changes in adhesion molecular profile or local immune response around the scar. These are eligible sites for metastasis of the tumor cells (13). Evidence from clinical and experimental studies suggests that surgical trauma may promote tumor metastasis to the abdominal wall (14). The importance of exfoliated cancer cells has been studied by several authors (15). A mechanism more likely responsible for abdominal wall metastasis is direct implantation of liberated cancer cells (13). It is thought that cancer cells may be present in the peritoneal cavity before the surgical procedure or may be exfoliated during operative manipulation (12). Trauma to a tissue has been known to enhance the growth of tumor cells either implanted into the peritoneal cavity or delivery to the tissues via the circulation (14). The more evidence of promoting tumor cells in the healing tissues of the laparotomy incision or the anastomosis were explained with hematogenous implantation (15). It is considered much less likely as an explanation, because the liver and lungs receive all of the venous drainage from the colon prior to the distribution to the rest of the body, it seems unlikely that the tumor would spread hematogenously to the abdominal wall without pulmonary or hepatic involvement (16). In clinical trials, the incidence of this entity have been reported as 0.5-1%, but the autopsy studies have shown this ratio as 17% (4). Hughes *et al.* found that 16 of 1,603 patients undergoing curative resections had abdominal wall recurrence of their cancer, giving an incidence of 1 percent (17). In a prospective study, Reilly *et al* reported that wound recurrences were seen in 11 of 1711 patients (0.6%) (18). Koea *et al* stated this ratio as 0.5% (11). This is our first case of detected abdominal metastasis in 280 colorectal cancer cases which were operated between 2009 and 2014 (0.36%). Tumor recurrence due to the implantation sometimes occurs in the operating field, or in different places depending on the performed surgical

procedure (19). There are many reports describing the implantation of tumor cells on the trocar sites during laparoscopic procedures (20). Vukasin *et al* have reported this ratio as 1.1% (10). Pezet *et al* have found cases of the abdominal wall metastasis after laparoscopic surgery (21). Koea *et al* reported that metastasis were detected in 31 of 6463 patients, sixteen patients developed tumor recurrence in a surgical incision which was used at the time of the primary operation (abdominal incision, colostomy site, or drain tract), 14 patients recurred in an abdominal wall site distant from the incision, and one patient, opened with a midline incision, recurred in a subcostal incision previously used for an open cholecystectomy (11). Hughes *et al* reported that only 13 (0.8 percent) of their series could be specifically isolated to a surgical incision; furthermore, only 11 (0.6 percent) were at the midline incision (18). In our cases patient had a midline incision but metastatic mass was found in stoma place with parastomal hernia. It is unclear how the tumor cells were implanted to abdominal wall in our case but we think that it was due to tumor cells seeding during first operation. In the literature it has been shown that despite the fact that there is often a relatively long interval between time of primary surgery and time of initial metastasis (2–49 months), prognosis with such abdominal wall metastatic disease is poor (14). In our study, the interval between time of primary surgery and abdominal wall metastatic disease was 24 months and metastasis detection time was compatible with literature. The patients who were operated and in follow-up period due to colorectal cancer, both physical examinations as well as investigations of abdominal wall (skin - subcutaneous - intramuscular), trocar insertion site should be done for newly determined mass in such areas may be sign of metastatic lesion. In addition to CEA, CA 19.9 monitoring, CT, MRI and PET-CT, or even tru-cut biopsy could be performed to detect the mass in the abdominal wall, are guidance in determining the appropriate treatment (4).

Optimal treatment for patients with abdominal wall recurrence is surgical excision with histologically clear margins. Complete surgical resection of localized recurrence within the abdominal wall, even when combined with en bloc resection of intra-abdominal viscera, is

associated with a favorable outcome (11). This can lead to local control of the disease. Lymph node metastasis in the absence of abdominal wall eclipse does not change the prognosis, but the abdominal wall metastasis and intra-abdominal recurrence, suggesting a poor prognosis in this case should be given systemic chemotherapy combined with surgical treatment (22,23). Surgical treatment with systemic therapy shows a positive effect on long-term disease-free survival and overall survival. Radiotherapy and chemotherapy can be used as an adjuvant for providing local control (21).

Conclusion

Although many experimental studies indicate multiple factors, the exact etiology, although still unknown, was probably multifactorial (24). But management of tumor recurrence as new metastatic formations in the abdominal wall is one of the most difficult situations for surgeons. Though local recurrence is rarely seen due to exfoliation of tumor cells, it will reduce the effectiveness of surgical process. Therefore, it is suggested that meticulous surgical technique must be performed for a successful colon resection to reduce tumor cell exfoliation. It would also reduces the recurrence in the abdominal wall as a result of direct contamination (8). Metastatic disease should be kept in mind if a mass is detected within the abdominal wall (skin-subcutaneous-intramuscular tissue) or trocar sites in the operated colorectal cancer patients, so that a careful investigation including physical examination and other diagnostic tests should be done. All patients must be informed about these kinds of conditions (4).

Conflict of interest: None

References

1. Dunn KMB, Rothenberger DA. Colon, Rectum, and Anus, In: Brunicaardi FC (Ed). Schwartz's Principles of Surgery Tenth Edition. NY: McGraw-Hill; 2015. p.1175-1239
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61:69-90 doi:10.3322/caac.20107. Epub 2011 Feb
3. Loktionov A. Cell exfoliation in the human colon: myth, reality and implications for colorectal cancer screening. Int J Cancer 2007;120:2281-9.
4. Cuhadır M, Ozdemir Y, Balta AZ, Sucullu I, Kara K, Narlı G. Isolated Anterior Abdominal Wall Metastasis of Rectal Adenocarcinoma. Journal of Diseases of the Colon and Rectum 2015;25:58-62
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65:5-29. doi: 10.3322/caac.21254. Epub 2015 Jan 5.
6. Karagoz B, Bilgi O, Kucukodaci Z, et al. Metastasis to the epididymis and spermatic cord from colon adenocarcinoma: a case report. Anatol J clin Invest 2008; 2: 130-31
7. Balta AZ, Sucullu I, Ozdemir, Dandin O. A rare clinical manifestation of rectal adenocarcinoma and synchronous scalp metastasis: A case report. Ulus Cerrahi Derg 2013; 29: 197-9. doi:10.5152/UCD.2013.16. eCollection 2013.
8. Hsu T-C, I-Lin L. Implantation of adenocarcinoma on hemorrhoidectomy wound. Int J Colorectal Dis 2007; 22: 1407-1408.
9. http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-4481/h/kanser-istatistikleri.xls&ved=0CCkQFjAE&usg=AFQjCNG9iHjfo_sO1cPb0Du3YTZHVxwG5g&sig2=E14sILn-3jHdDX CRXmwag
10. Vukasin P, Ortega AE, Greene FL, Steele GD, Simons AJ, Anthone GJ, et al. Wound recurrence following laparoscopic colon cancer resection. Results of the American Society of Colon and Rectal Surgeons Laparoscopic Registry. Dis Colon Rectum. 1996 Oct; 39 (10 Suppl): S20-3.
11. Koea JB, Lanouette N, Paty PB, Guillem JG, Cohen AM. Abdominal wall recurrence after colorectal resection for cancer. Dis Colon Rectum 2000; 43:628-32.
12. Gomes RM, Kumar RK, Desouza A, Saklani A. Implantation metastasis from adenocarcinoma of the sigmoid colon into a perianal fistula: a case report. Ann Gastroenterol 2014; 27:276-279.
13. Skipper D, Jeffrey MJ, Cooper AJ, Alexander P, Taylor I. Enhanced growth of tumour cells in healing colonic anastomoses and laparotomy wounds. Int J Colorectal Dis 1989; 4:172-7.
14. Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E, Mandrali A, Mantzoros I, Betsis D. Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. DisColon Rectum 2003; 46: 535-539
15. Demetriades H, Kanellos I, Vasiliadis K, Christoforidis E, Betsis D. Abdominal wall metastasis following treatment of rectal cancer. Tech Coloproctol 2004; 8 Suppl 1: s101-3.
16. Murthy SM, Goldschmidt RA, Rao LN, Ammirati M, Buchmann T, Scanlon EF. The influence of surgical trauma on experimental metastasis. Cancer 1989; 64: 2035-44.
17. Fusco MA, Paluzzi MW. Abdominal wall recurrence after laparoscopic-assisted colectomy for adenocarcinoma of the colon. Report of a case. Dis Colon Rectum 1993; 36: 858-61.
18. Hughes ES, McDermott FT, Polglase AL, Johnson WR. Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large-bowel cancer surgery. Dis Colon Rectum 1983; 26: 571-572

19. Reilly WT, Nelson H, Schroeder G, Wieand HS, Bolton J, O'Connell MJ. Wound recurrence following conventional treatment of colorectal cancer. A rare but perhaps underestimated problem. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 200-7.
20. Enker WE. Potency, cure, and local control in the operative treatment of rectal cancer. *Arch Surg* 1992; 127: 1396-401
21. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995; 82: 295-8.
22. Pezet D, Fondrinier E, Rotman N, Guy L, Lemesle P, Lointier P, et al. Parietal seeding of carcinoma of the gallbladder after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1992; 79: 230.
23. Ledesma EJ, Tseng M, Mittelman A. Surgical treatment of isolated abdominal wall metastasis in colorectal cancer. *Cancer* 1982; 50: 1884-7.
24. Balli JE, Franklin ME, Almeida JA, Glass JL, Diaz JA, Reymond M. How to prevent port-site metastases in laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* 2000; 14:1034-6.
doi:10.1007/s004640000223

A rare cause of foot pain: Osteoid osteoma of the cuboid bone

Nadir Bir Ayak Ağrısı Sebebi: Kuboid Kemikte Osteoid Osteoma

Orhan Balta¹, Murat Aşçı¹, Mete Gedikbaş¹, Bora Bostan¹

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi Ve Travmatoloji A.D, Tokat

Dergiye Ulaşma Tarihi: 201.12.2016 Dergiye Kabul Tarihi:23.01.2017 Doi: 10.5505/aot.2017.74436

ÖZET

Osteoid osteoma, sık görülen benign karakterli primer kemik tümörüdür. Hastalar sıklıkla ağrı şikâyeti ile başvururlar. Literatürde vücudun çeşitli kemiklerinde bildirilmiş olgu sunumları mevcuttur. Ekstremitte ağrısı yakınması olan hastaların ayırıcı tanısında osteoid osteomayı aklımızın bir köşesinde tutmak faydalı olacaktır. Osteoid osteomadan şüphelendiğimizde yapılacak ince kesit BT tanı konulmasında yararlıdır. Literatürde 3 adet kuboid kemik tutulumu görülen osteoid osteoma vakasına ulaşabildik. Bu yazıda, geçmeyen ayak ağrısı nedeniyle başvuran 26 yaşında hastada kuboid kemikte saptanan osteoid osteoma vakasını sunmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Osteoid osteoma, cuboid kemik, ağrı

ABSTRACT

Osteoid osteoma is a common benign primary bone tumor. Patients frequently present with pain. There are cases reported in various bones in the literature. It is useful to keep in mind the osteoid osteoma in the differential diagnosis of patients with limb pain. The thin section computed tomography will be usefull when we suspect osteoid osteoma. In the literature we have reached three cases of osteoid osteoma related with cuboid bone. We present a case of osteoid osteoma in a 26-year-old patient in cuboid bone due to unusual foot pain.

Keywords: Osteoid osteoma, cuboid bone, limb pain

Giriş

Osteoid osteoma ilk kez 1935 yılında Jaffe ve ark. tarafından tanımlanmıştır (1). Osteoid osteoma primer kemik tümörlerinin %3-4'ünden sorumlu olup, tüm benign kemik tümörlerinin %10-14'ünü meydana getirirler (2). Osteoid osteoma sıklıkla alt ekstremitde ve uzun kemiklerde görülür. Osteoid osteoma olgularının %50-60'ı femur ve tibia lokalizasyonludur (3). Uzun kemiklerden özellikle proksimal femur ve tibia'yı sıklıkla tutar. Tarsal kemikler içerisinde en sık tutulan kemik talus olup %2-10 oranında tutulum görülmektedir (2). Yaşamın ikinci ve üçüncü dekadlarında daha sık oranda görülmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmekte ve yaklaşık erkek:kadın oranı 2:1'dir(2). Elde ve ayakta nadiren görülmektedir. Literatürde osteoid osteomanın teşhis ve tedavisinde ortalama 36 aya kadar gecikmeler bildirilmiştir. Görüntüleme tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak kemik taraması ile semptomların ortaya

çıkmasından tanıya kadar geçen süreyi 35 aydan 12 aya kadar önemli ölçüde azalmıştır (4). Literatür incelendiğinde kuboid kemik tutulumu olan üç adet vaka bildirilmiştir.

Bu yazıda kliniğimize sağ ayak bileğinde ağrı şikâyeti ile başvuran kuboid kemik tutulumu olan osteoid osteoma olgusu sunulmaktadır.

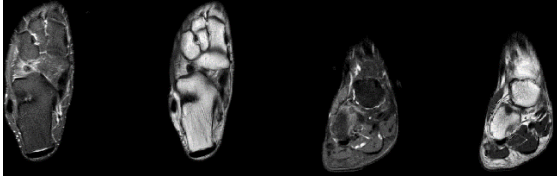
Olgu

26 yaşında erkek hasta sağ ayak bileği antero lateralinde ağrı ve yürümede zorluk şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. 4 yıl önce ayak bileği burkulması sonrasında başlayan hafif ağrısının son 2 yıldır sürekli hale geldiği ve ağrı kesici ilaçlar kullanmak zorunda kaldığını belirtmekteydi. Analjezik kullanımı olmaksızın yürüyemediğini ifade eden hasta daha önce birçok kez doktora gittiğini belirtmekteydi. Fizik muayenesinde belirgin antalgik yürüyüşü olan hastanın ayak bileği hareket açıklığının tam olduğu gözlemlendi. Ayak lateralinde palpasyonla ağrı dışında fizik

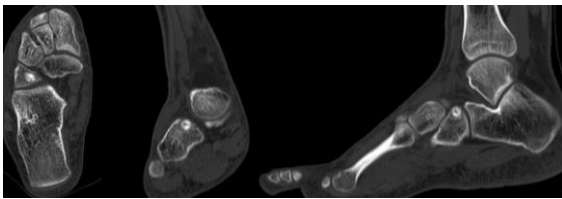
muayene bulgusu yoktu. 6 ay önce yaptırmış olduğu ayak MR tetkikinde bir patoloji gözlenmedi. Ancak yapılan tetkikin kalın kesit olduğu ve ağırlı bölgeye spesifik olmadığı fark edildi. Bunun üzerine tekrar çekilen ince kesitli ayak MR tetkikinde kuboid kemik süperomedial kesiminde heterojen kemik iliği ödemi ve subkortikal kitle tespit edildi.



Şekil 1: Ameliyat öncesi çekilen AP ayak grafisinde patolojik görünüm izlenmemekte.



Şekil 2: Ameliyat öncesi MR görüntülerinde hiperintens sinyal değişimleri ve nidus görülmekte.



Şekil 3: Ameliyat öncesi BT kesitlerinde karakteristik nidus görünümü mevcut.



Şekil 4: Ameliyat esnasındaki görüntülerinde karakteristik nidus görünümü mevcut

Rejyonel anestezi altında ayak dorsolateralinden longitudinal insizyonla girilerek kuboid kemikteki kitle en-blok eksize edildi. Operasyon sonrasında çekilen kontrol MR ve radyografi incelemelerinde kitlenin tamamen eksize edildiği görüldü. Alınan biyopsi materyallerinin patolojik incelemesinde sonuç ön tanıyı destekler nitelikte osteoid osteoma olduğu belirtildi.

Ameliyat sonrasında kısa dönemde hastanın şikayetlerinde dramatik azalma görüldü. Ameliyat sonrası 1. yıl kontrolünde hastanın şikayetin olmadığı ve radyolojik tetkiklerde rekürrens gelişmediği görüldü.

Tartışma

Osteoid osteoma primer kemik tümörlerinin %3-4'ünden sorumlu olup, tüm benign kemik tümörlerinin %10-14'ünü meydana getirirler. Özellikle proksimal femur ve tibia olmak üzere sıklıkla uzun kemikleri tutar. Osteoid osteoma olgularının çoğunluğu uzun kemik korteksinde görülmesine rağmen, her kemikte olabilir. Tek bir kemik veya birkaç kemik içerebilir. Osteoid osteomalar genellikle 1.5-2 cm'den küçüktür, ancak osteoid açısından zengin bir nidus ile karakterizedir. Nidus sklerotik normal kemik ile sınırlandırılmıştır (5-7).

Alt ekstremitelerde kalça en sık tutulan bölgedir. Özellikle de femur inter trokanterik veya intra kapsüler bölgeler vakaların üçte ikisinde tutulur (8,9). Osteoid osteoma nadirde olsa el, elbileği, falanksalar, ayak kemiklerini tutabilir (10-12). Ayak tutulumun nadir olması ve ayak kemikleri içerisinde en sık tutulumun talusta görülmesi tanı konulmasında gecikmeye yol açmaktadır. Yapılan sistematik bir derlemede ortalama tanı alma süresinin 22 ay olduğu ve bu sürenin 1-120 ay arasında değiştiği bildirilmiştir (2,13).

Osteoid osteoma her yaşta görülmekle birlikte genellikle 10-30 yaşlarındaki kişilerde daha sık olarak görülmektedir. Barei ve arkadaşları yaptıkları çalışmada osteoidosteomalarının %70'inin 20 yaşından küçük hastalarda ortaya çıktığını belirtmiştir (3). 30 yaşın üzerindeki bireyler osteoidosteoma vakalarının %13'ünü oluştururken, 5 yaşından küçük çocuklar vakaların yaklaşık %3'ünü oluşturur (14,15).

Dikkatli bir öykü, detaylı fizik muayene ve görüntüleme ile tanı desteklenmelidir (16). Hastalar özellikle gece artan ve non-steroid anti enflamatuar ilaç kullanımı ile azalan ağrıdan yakınmaktadırlar (17). Osteoid osteomanın en yaygın semptomu salisilat ve non-steroid anti enflamatuar tedaviye iyi yanıt veren nokturnal ağrılardır. Lokal hassasiyet, yumuşak dokuda şişlik, sıcaklık artışı, dinlenme anında ağrı ilk başvuru anında görülebilecek bulgulardır (18). Osteoid osteoma ağrının yanı sıra çok çeşitli klinik şekillerde prezente olabilir. Fiz hattına yakın lezyonlar anormal büyümeye neden olabilir. İntra kapsüler yerleşimli lezyonlar osteo artrite neden olabilir. Vertebral yerleşimli lezyonlar skolyoza neden olabilir. Bu yüzden osteoid osteoma akılda tutulması gereken bir

tanıdır. Kirchner ve ark. salisilatlarla verdikleri yanıtın %30-75 arasında değişebileceğini bildirmektedirler (19). Carpintero-Benitez ve ark. non-steroidlere kıyasla, siklooksijenaz-2(COX-2) inhibitörlerine ağrının iyi yanıt verdiğini belirtmişlerdir (20). Saville ve ark. aspirin, indometasin, ibuprofen ve fenoprofen ile denemelerden sonra naproksenin terapötik dozlarına iyi yanıt verdiğini bildirmektedirler (21).

Görüntülemelerde tipik olarak periost reaksiyonu ve kortikal kalınlaşma görülmektedir. MR genellikle tanıyı abartabilir. BT osteoid osteomanın kesin teşhisi için birincil tanı aracıdır (22). Sans ve arkadaşları, BT'nin vakaların %74'ünde osteoid osteoma teşhisini doğrulamada yardımcı olduğunu bildirmiştir (23). Szendroi ve ark. eklem içi lezyonların tanısında yaklaşık %66, eklem dışı lezyonlarda %90 doğruluk bildirmiştir (24).

Osteoid osteoma kortikal, kansellöz ve subperiosteal olarak 3 tipte sınıflandırılır. Uzun kemiklerde bulunan osteoid osteomaların trakortikal olup yüksek miktarda subperiosteal reaksiyon oluştururlar. Buna karşın ayakta görülen osteoid osteomalar sıklıkla kansellöz veya subperiosteal olup periosteal reaksiyon minimal olabilir veya görülmemektedir (18). Osteoid osteomanın patognomonik BT bulgusu fokal, santral yerleşimli kalsifikasyon gösteren nidus ve perinidal skleroz görülmesidir. Nidusun merkezinde yüksek konsantrasyonda prostoglandin üretimi mevcut olup artmış gerilim, sinir uçlarında ağrıya neden olan ödem oluşumuna neden olmaktadır. Bu durum osteoid osteomanın non-steroid anti enflamatuar tedaviye olan iyi yanıtını açıklamaktadır (25).

Literatürde bulunan Gürkan ve ark. (26), Aydoğan ve ark. (27) ile Chakraverty ve ark. (28) tarafından takdim edilen üç vaka sunumunda kuboid kemik yerleşimli osteoid osteoma vakalarında hastalar bizim hastamızda olduğu gibi ikinci ve üçüncü dekad içerisinde olan hastalardı ve ayak bileği burkulması sonrasında şikayetleri ortaya çıkan hastalardı. Hastalar tıpkı bizim vakamızda olduğu gibi osteoid osteomanın atipik yerleşimli olmasından dolayı geç tanı almıştı. Chakraverty ve ark. tarafından sunulan vakada bizim hastamızda olduğu gibi kemik iliği ödemi mevcuttu ve çekilen radyografilerde herhangi bir patolojik görüntü yoktu. Tanı sonrası cerrahi tedavi ile hastaların şikayetleri tamamen

gerilemiş ve 1 yıllık takiplerinde rekürrens izlenmemiştir.

Sonuç olarak osteoid osteoma ayakta çok sık görülmesine de uzun süreli ağrısı olan özellikle genç erkek hastalarda ayırıcı tanıda aklımıza gelmelidir. Hastamızda görüldüğü gibi kansellöz tipte olan osteoid osteoma vakalarında direk grafilerde bulgu olmayabilirken uygun çekilmiş BT ve MRI incelemeleri tanı ve tedavi için faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Jaffe, Henry L. "Osteoid-osteoma: a benign osteoblastic tumor composed of osteoid and atypical bone." *Archives of Surgery* 31.5 (1935): 709-728.
2. Jordan, Robert W., et al. "Osteoid osteoma of the foot and ankle: A systematic review." *Foot and Ankle Surgery* 21.4 (2015): 228-234.
3. Barei DP, Moreau G, Scarborough MT, Neel MD. Percutaneous radio frequency thermal ablation of osteoid osteoma. *Operative Tech Orthop.* 1999 Apr. 9(2):72-8
4. Pettine KA, Klassen RA. Osteoid-osteoma and osteoblastoma of the spine. *J Bone Joint Surg Am.* 1986 Mar. 68(3):354-61.
5. Gonzalez G, Abril JC, Mediero IG, Epeldegui T. Osteoid osteoma with a multi centric nidus. *Int Orthop.* 1996. 20(1):61-3.
6. Greenspan A. Benign bone-forming lesions: osteoma, osteoid osteoma, and osteoblastoma. Clinical, imaging, pathologic, and differential considerations. *Skeletal Radiol.* 1993 Oct. 22(7):485-500.
7. Icton J, Rang M. An osteoid osteoma in an open distal femoral epiphysis. A case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1986 May. 162-5.
8. Lenke LG, Sutherland CJ, Gilula LA. Osteoid osteoma of the proximal femur: CT-guided preoperative localization. *Orthopedics.* 1994 Mar. 17(3):289-92.
9. Ebrahimzadeh MH, Ahmadzadeh-Chabock H, Ebrahimzadeh AR. Osteoid osteoma: a diagnosis for radicular pain of extremities. *Orthopedics.* 2009 Nov. 32(11):821.
10. Bilgin SS, Yildiz Y, Guclu B, Saglik Y. Osteoid osteoma in the hand: an evaluation of eight patients. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2004. 38 (3):206-11.
11. Kalb K, Schlor U, Meier M, et al. Osteoid osteoma of the hand and wrist [in German]. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2004 Dec. 36(6):405-10.
12. Nanni M, Pantalone O, Zappala A, et al. Diagnostic approach to a rare case of osteoid osteoma of the astragalus. *Rays.* 2004 Apr-Jun. 29 (2):217-21.
13. Chakraverty, Julian, Namir Al-Mokhtar, and Steven L. James. "Osteoid osteoma of the cuboid managed by percutaneous radio frequency ablation." *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 53.2 (2014): 212-215.
14. Frassica FJ, Waltrip RL, Sponseller PD, et al. Clinicopathologic features and treatment of osteoid osteoma and osteoblastoma in children and adolescents. *Orthop Clin North Am.* 1996 Jul. 27(3):559-74.
15. Donkol RH, Al-Nammi A, Moghazi K. Efficacy of percutaneous radiofrequency ablation of osteoid osteoma in children. *Pediatr Radiol.* 2008 Feb. 38(2):180-5.
16. Catani, Fabio, et al. "Osteoid osteoma of the lateral cuneiform bone." *Foot & ankle international* 15.10 (1994): 570-572.
17. Houdek, M. T., et al. "Osteoid osteomas of the foot and ankle: a study of patients over a 20-year period." *American journal of orthopedics (Belle Mead, NJ)* 43.12 (2014): 552-556.
18. Bostan, Bora, et al. "Osteoid osteoma of the trapezium: case report." *The Journal of hand surgery* 35.4 (2010): 636-638.
19. Kirchner B, Hillmann A, Lottes G, et al. Intraoperative, probe-guided curettage of osteoid osteoma. *Eur J Nucl Med.* 1993 Jul. 20(7):609-13.
20. Carpintero-Benitez P, Aguirre MA, Serrano MA, Lluch M. Effect of rofecoxib on pain caused by osteoid osteoma. *Orthopaedics.* 2004 Nov. 27 (11):1188-91.
21. Saville PD. A medical option for the treatment of osteoid osteoma. *Arthritis Rheum.* 1980 Dec. 23(12):1409-11
22. Athwal GS, Pichora DR, Ellis RE, Rudan JF. A computer-assisted guidance technique for the localization and excision of osteoid osteoma. *Orthopedics.* 2004 Feb. 27(2):195-7.
23. Sans N, Galy-Fourcade D, Assoun J, et al. Osteoid osteoma: CT-guided percutaneous resection and follow-up in 38 patients. *Radiology.* 1999 Sep. 212(3):687-92.
24. Szendroi M, Killo K, Antal I, et al. Intra articular osteoid osteoma: clinical features, imaging results, and comparison with extra articular localization. *J Rheumatol.* 2004 May. 31 (5):957-64.
25. Hosalkar, Harish S., et al. "The diagnostic accuracy of MRI versus CT imaging for osteoid osteoma in children." *Clinical orthopaedics and related research* 433 (2005): 171-177.
26. Gurkan, Volkan, et al. "Osteoid osteoma of the cuboid bone: a rare cause of foot pain." *Acta Orthop Traumatol Turc* 45.1 (2011): 66-69.
27. Aydoğan, Umur, and Samuel G. Dellenbaugh. "An Unusual Case of Chronic Lateral Foot Pain Following Ankle Inversion Injury Osteoid Osteoma of the Tarsal Cuboid Bone." *Foot & ankle specialist* (2014): 1938640013514266.
28. Chakraverty, Julian, Namir Al-Mokhtar, and Steven L. James. "Osteoid osteoma of the cuboid managed by percutaneous radio frequency ablation." *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 53.2 (2014): 212-215.