

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 1. Postoperative Hypomagnesemia Incidence in Patients With Epithelial Ovarian Cancer After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy:**
İntraperitoneal Hipertermik Kemoterapi Alan Epitelyal Yumurtalık Kanseri Olan Hastalarda Postoperatif Dönemde Hipomagnezemi İnsidansı
Esra Bilir, Burak Giray, Doğan Vatansever, Tonguç Arslan, Tuncay Dağel, Selim Mısırlıoğlu, Macit Arvas, Çağatay Taşkiran 1
- 2. Laparoskopik Paraaortik Lenfadenektomide İlk 100 Vakanın Gözden Geçirilmesi ve Teknik**
Evaluation Of First 100 Cases In Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy and Technique
Hüsnü Çelik, Gonca Çoban, Filiz Aka Bolat, Songül Alemdaroğlu, Seda Yüksel Şimşek, Gülşen Doğan Durdağ 8
- 3. The Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio on Prognosis of Ovarian Cancer**
Nötrofil Lenfosit Oranının Over Kanserinin Prognozuna Etkisi
Atike Pınar Erdoğan, Ferhat Ekinci, Ahmet Dirican, Cumali Çelik, Emine Bihter Eniseler, Burcu Almacan, Gamze Göksel 13
- 4. Paraaortik Lenfadenektomi Sırasında Saptanan Retroaortik Yerleşimli Sol Renal Ven Anomalisi: Olgu Sunumu**
Retroaortic Localized Left Renal Vein Anomaly Detected During Paraaortic Lymphadenectomy: A Case Report
Alpaslan Kaban, Celal Akdemir, Fatma Ferda Verit, Işık Kaban 17
- 5. Lapatinib – Kapesitabin Tedavisi Sırasında Kranial Radyoterapi ile İndüklenen Cilt Toksisitesi: Bir Olgu Sunumu**
Skin Toxicity Caused By Cranial Radiotherapy İn Lapatinib - Capecitabine Treatment: A Case Report
Emine Bihter Eniseler, Ferhat Ekinci, Atike Pınar Erdoğan, Ahmet Dirican, Gamze Göksel 21

Postoperative hypomagnesemia incidence in patients with epithelial ovarian cancer after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

İntraperitoneal hipertermik kemoterapi alan epitelyal yumurtalık kanseri olan hastalarda postoperatif dönemde hipomagnezemi insidansı

Esra Bilira* (ORCID ID: 0000-0003-4499-6543), Burak Girayb* (ORCID ID: 0000-0002-3832-6634), Doğan Vatansevirc (ORCID ID: 0000-0002-7831-7070), Tonguç Arslan d (ORCID ID: 0000-0002-2772-3933), Tuncay Dağele (ORCID ID: 0000-0002-1281-6571), Selim Mısırlıoğluf (ORCID ID: 0000-0002-5390-6637), Macit Arvasg (ORCID ID: 0000-0003-2548-1667), Çağatay Taşkıran c,d *(ORCID ID: 0000-0002-0936-552X)

ABSTRACT

Objective: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is an emerging treatment modality for patients with epithelial ovarian cancer (EOC) following maximal cytoreductive surgery (CRS). This study aims to evaluate the development of hypomagnesemia without elevated serum creatinine levels in patients with EOC who underwent CRS-HIPEC.

Materials and Methods: It was a retrospective study analyzing the patients (n=43) with advanced stage EOC undergoing HIPEC following the CRS at two tertiary hospitals in Istanbul between September 2014 and August 2018.

Results: A total of 43 patients with EOC were enrolled in this retrospective study. Eight of them developed hypomagnesemia. The incidence of hypomagnesemia was found as 18.6% in this study. The mean onset time of hypomagnesemia was three days (range, 1-6 days). Hypomagnesemia developed in five of 32 patients (15.6%) treated with cisplatin, two of 10 patients (20.0%) treated with carboplatin, and one patient treated with mitomycin C. None of the patients had a neurological symptom.

Conclusion: Multiple morbidities, including hypomagnesemia, must be considered in the management of patients with EOC undergoing CRS-HIPEC. Hypomagnesemia is a potential complication associated with CRS-HIPEC, and it cannot be predicted preoperatively. The results of this study suggest routine measurement of magnesium levels in the preoperative and postoperative period in order to rule out hypomagnesemia and when found its early management.

Keywords: Ovarian cancer, HIPEC, cisplatin, hypomagnesemia, nephrotoxicity

ÖZET

Amaç: İntraperitoneal hipertermik kemoterapi (HIPEK), maksimal sitoreduktif cerrahi (SC) takiben epitelyal yumurtalık kanseri (EYK) olan hastalar için ortaya çıkan bir tedavi yöntemidir. Bu çalışma, SC-HIPEK uygulanan EYK hastalarında yüksek serum kreatinin düzeyleri olmadan hipomagnezemi gelişimini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Eylül 2014-Ağustos 2018 tarihleri arasında İstanbul'daki iki üçüncü basamak hastanede SC sonrası HIPEC uygulanan ileri evre EYK hastalarını (n = 43) inceleyen retrospektif bir çalışmadır.

Bulgular: Bu retrospektif çalışmaya toplam 43 EYK hastası dahil edildi. Bunlardan sekizinde hipomagnezemi gelişti. Bu çalışmada hipomagnezemi insidansı %18,6 olarak bulundu. Ortalama hipomagnezemi başlangıç süresi üç gündü (aralık, 1-6 gün). Sisplatin ile tedavi edilen 32 hastanın beşinde (%15,6), karboplatin ile tedavi edilen 10 hastanın ikisinde (%20,0) ve mitomisin C ile tedavi edilen bir hastada hipomagnezemi gelişti. Hiçbir hastada nörolojik bir semptom saptanmadı.

Sonuç: SC-HIPEK uygulanacak EOC hastalarının tedavisinde hipomagnezemi dahil çoklu morbiditeler düşünülmelidir. Hipomagnezemi, SC-HIPEK ile ilişkili potansiyel bir komplikasyondur ve ameliyat öncesi tahmin edilemez. Bu çalışmanın sonuçları hipomagnezemiye ekarte etmek ve erken tedavisini saptamak için ameliyat öncesi ve sonrası dönemde magnezyum düzeylerinin rutin olarak ölçülmesini önermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yumurtalık kanseri, HIPEK, sisplatin, hipomagnezemi, nefrotoksisite

*Koç University School of Medicine, Istanbul, Turkey

^bDivision of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Zeynep Kamil Women's and Children's Disease Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

^cDivision of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Koç University School of Medicine, Istanbul, Turkey

^dWomen's Health Center, American Hospital, Istanbul, Turkey

^eDivision of Nephrology, Department of Internal Medicine, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey

^fDivision of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey

^gDivision of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Geliş Tarihi: 22/05/2020

Kabul Tarihi: 09/07/2020

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

Acknowledgments: The authors would like to thank the patients for their cooperation and the study nurses Sema Koca and Kevser Yılmaz for their assistance.

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

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Koç University School of Medicine, Istanbul, Turkey

İletişim: Prof. Dr. Çağatay Taşkıran, M.D.

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Koç University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Tel: 0090 532 301 46 32

E-posta: cagataytaskiran@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-0936-552X

Introduction

Ovarian cancer is the second most common gynecological cancer in developed countries, and the fifth most common cause of cancer-related death in women (1). The majority of the patients with ovarian cancer is diagnosed at the advanced stages. Standard of care for the patients with epithelial ovarian cancer (EOC) includes maximal cytoreductive surgery (CRS) defined as no residual disease followed by six cycles of chemotherapy, including carboplatin and paclitaxel with or without targeted therapy. However, if the patient is inoperable, first neoadjuvant chemotherapy is started.

Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is an emerging treatment modality for the intraperitoneal carcinomatosis and exerts its effect via a chemotherapeutic agent of which activity is enhanced by the hyperthermia. The most commonly used agent is cisplatin. CRS, together with HIPEC, has been showed to increase the overall survival rate in patients with advanced-stage EOC in a multi-center randomized study (2). Nevertheless, it is not involved in the gold standard treatment of EOC. Commonly reported complications with HIPEC include nephrotoxicity. There are several studies reported acute kidney injury (AKI) postoperatively due to HIPEC (3-5). Additionally, different electrolyte disorders, including hypomagnesemia, hypopotassemia, and hyponatremia, may occur following the HIPEC (6). Patients with uncorrected magnesium deficiency may develop neurologic deterioration, and effective magnesium therapy is necessary. Hakeam et al. reported an incidence of hypomagnesemia as 30% following the CRS-HIPEC with cisplatin and doxorubicin in the patients with gynecological cancer (4).

This study aims to evaluate the development of hypomagnesemia without elevated serum creatinine levels in patients with EOC who underwent CRS-HIPEC. We propose monitoring of electrolytes, including magnesium levels after HIPEC, in order to determine hypomagnesemia. Thus, we hope to detect the specific drug-related morbidity and improve the perioperative management of patients undergoing CRS and HIPEC.

Materials and Methods

Patient population

The patients with advanced ovarian cancer undergoing HIPEC following the CRS at the Department of Obstetrics and Gynaecology in Koc University Hospital and American Hospital between September 2014 and August 2018 were included in the study. Patients with a

failure to obtain informed consent, a history of acute renal injury, low estimated glomerular filtration rate (eGFR), and non-epithelial ovarian cancer were not included. All CRSs were performed by the co-author experienced gynecologic oncology surgeons (D.V., M.A., and C.T.). Patients were informed before surgery, and signed written consent was taken for possible risks. All patients received antibiotic prophylaxis and low-molecular-weight heparin. Serum electrolytes were measured daily as a part of routine practice.

The current study was approved by the Koc University Institutional Review Board (approval number: 2018.166.IRB2.030).

Data collection

Only the patients who received postoperative magnesium therapy following CRS-HIPEC due to hypomagnesemia were included in the study. Hypomagnesemia, hypopotassemia, and hyponatremia were defined as a serum level of less than 1.7 mg/dl, 3.5 mmol/L, and 135 mmol/L, respectively. Baseline clinicopathological variables, intraoperative data, and pre-, intra-, and postoperative laboratory results were evaluated. The baseline characteristics including age, body mass index, comorbidities; and preoperative laboratory tests consisting complete blood count (CBC), serum albumin, serum potassium, serum creatinine, and blood urea nitrogen (BUN); and surgical data comprising volume of ascites, the chemotherapeutic agent used for HIPEC, erythrocyte suspension (ES) and/or fresh frozen plasma (FFP) transfusion(s), volume of crystalloid and/or colloid given, albumin replacement, and arterial blood gas (ABG) at the beginning, before, and after HIPEC were recorded.

Maximal cytoreductive surgery and HIPEC procedure

All procedures were performed under general anesthesia in the dorso-lithotomy position. Total abdominal hysterectomy (TAH), bilateral salpingo-oophorectomy (BSO), bilateral pelvic-paraaortic lymphadenectomy (BPPALND), omentectomy (OMM), and appendectomy (APP) were performed as the standard surgical approach in all newly diagnosed patients. Cytoreductive surgery including diaphragmatic stripping, liver metastasectomy, recto-sigmoidectomy, ileum resection, celiac lymphadenectomy, cholecystectomy, peritonectomy, distal pancreatectomy, splenectomy, colectomy, subtotal gastrectomy, omentectomy, ureter excision, partial bladder excision, cardio-phrenic lymphadenectomy, resection of pancreatic capsule with posterior duodenal wall, and metastasectomy of abdominal wall were performed if needed. Two inflow catheters and

two outflow catheters were placed at the end of the CRS. The closed abdomen technique was performed, after the abdominal fascia and skin were closed with a running suture. The abdominal cavity was filled with a peritoneal dialysis solution, then perfused at a temperature of 41°C to 42°C for 15 minutes. The intraabdominal temperature was measured at the inflow catheter and the outflow catheters. One of the three different chemotherapeutic agents (cisplatin 75 mg/m², carboplatin 800 mg/m², or mitomycin C 20 mg/m²) was administered and circulated continuously for 60 minutes with the use of a roller pump through a heat exchanger. In order to maintain the urine output of 50 to 100 ml/hour in all cases during HIPEC, a fluid load was administered near the end of CRS and before HIPEC.

Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 24.0 for Mac Os X (Chicago, IL, USA) was used to both enter and analyze the data. Median, mean, standard deviation, frequency, and ratio values were used for descriptive statistics.

Results

A total of 43 patients with ovarian cancer were enrolled in this retrospective study. Eight of them met the inclusion criteria. The median age was 53 years (range, 47-68 years). The demographic and clinical characteristics of patients with EOC who underwent CRS-HIPEC, followed by hypomagnesemia, are shown in Table 1. Five of these eight patients were newly diagnosed with high-grade serous ovarian cancer, and three patients had recurrent high-grade serous ovarian cancer. Four of five newly diagnosed patients had received neoadjuvant

chemotherapy with carboplatin and paclitaxel before the interval CRS-HIPEC. TAH, BSO, BPPALND, OMM, and APP were performed as the standard surgical approach in five newly diagnosed patients. In addition, recto-sigmoidectomy was performed in 1 patient; ileum resection was performed in 2 patients; liver metastasectomy was performed in 4 patients; celiac lymphadenectomy was performed in 1 patient; colon resection was performed in 4 patients; cholecystectomy was performed in 2 patients; peritonectomy was performed in 4 patients; diaphragmatic stripping was performed in 4 patients; distal pancreatectomy was performed in 2 patients; splenectomy was performed in 3 patients; and subtotal gastrectomy was performed in 1 patient. Three patients had recurrent high-grade serous ovarian cancer. One of the recurrent patients previously received CRS-HIPEC five years ago. Gastric antrum resection, BPPALND, OMM, liver metastasectomy, and APP were performed in one patient; colectomy, cholecystectomy, diaphragmatic stripping, peritonectomy, left ureter excision, partial bladder excision, liver metastasectomy, and splenectomy were performed in the second patient; cholecystectomy, cardio-phrenic lymphadenectomy, resection of pancreatic capsule with posterior duodenal wall, and metastasectomy of abdominal wall were performed in the third patient. Maximal CRS was achieved in all patients. The surgical procedures performed during CRS are shown in Table 3. After CRS, one of the three chemotherapeutic agents, including cisplatin, carboplatin, or mitomycin C was administered at a dose of 75 mg/m², 800 mg/m², and 20 mg/m² mitomycin C, respectively.

The incidence of hypomagnesemia was found as 18.6% in this study. The mean onset time of hypomagnesemia was three days (range, 1-6 days). Hypomagne-

Table 1 • The demographic and clinical characteristics of 8 patients with hypomagnesemia.

| | Mean (range) |
|---|------------------|
| Age (years) | 56.1 (48-68) |
| Body Mass Index (kg/m²) | 26.4 (18.9-34.5) |
| Comorbidity (number) | |
| Haemoglobin (g/dl) | 10.9 (9.8-13.5) |
| Creatinine (mg/dl) | 0.65 (0.4-0.9) |
| Blood urea nitrogen (mg/dl) | 16.7 (6-20) |
| Urea (mg/dl) | 31.6 (19-43) |
| Albumin (g/dl) | 3.8 (2.3-4.5) |
| Preoperative ascites (number) | |
| No ascites | 1 |
| <500 ml | 7 |
| >500 ml | 0 |
| Intensive care unit stay (days) | 2 (1-3) |
| Hospital stay (days) | 11 (6-22) |

semia developed in five of 32 patients (15.6%) treated with cisplatin, two of 10 patients (20.0%) treated with carboplatin, and one patient treated with mitomycin C. None of the patients had a neurological symptom. Oral magnesium (365 mg) was administered two times a day until the serum magnesium values reach a normal range of 1.6 to 2.5 mg/dL. The magnesium levels returned to normal values after the application of magnesium treatment after a median of 19 days (range, 7-32 days).

The mean onset time of hypopotassemia was three days (range, 1-8 days). Oral potassium (2.17 gr potassium citrate and 2 gr potassium bicarbonate) was administered to one patient once daily for four days. Intravenous potassium (3 gr) was administered to 7 patients once daily until the serum potassium values reach the normal range of 3.5 to 5.1 mmol/L. Additionally, one patient developed hyponatremia (Reference range: 136-145 mmol/L) following interval CRS-HIPEC. Sodium chloride was administered to this patient intravenously. The perioperative parameters of the patients included in the study are shown in Table 2.

The mean length of stay in the intensive care unit (ICU) for patients who developed hypomagnesemia was two days (range, 1-3 days). The mean length of stay in the hospital, excluding ICU stay was 11 days (range, 6-22 days). Pancreatic leakage occurred in one patient who had undergone distal pancreatectomy on postoperative day one and managed conservatively and left adrenal bleeding occurred in one patient. Serum electrolytes were measured daily as part of our routine practice. All of the patients received intravenous chemotherapy within 22 days of surgery.

Discussion

HIPEC is the procedure of delivering heating chemotherapy drugs into the abdominal cavity following CRS. The procedure increases the effect of chemotherapy drugs by multiple mechanisms. Heating at 41-42 °C increases membrane permeability and drug penetration into the cells (7). In line with standard procedure, cisplatin, mitomycin C, or carboplatin was administered during HIPEC in the current study. Recurrence-free and overall survival benefits were observed among the patients who received HIPEC following CRS in some of the previous trials (2, 8). Van Driel et al. in their phase III trial evaluating the role of HIPEC in patients having neoadjuvant chemotherapy demonstrated 3.5 months recurrence-free and 11.8 months overall survival advantage after 90-minute using of cisplatin (100 mg/m²) (2).

Longer operation time might cause more costs and extra hospital and/or ICU stay (2). Although CRS-HIPEC has positive results for selected patients, many physicians are averse due to its morbidity (8-10). Several intraoperative and postoperative complications, including bleeding, anastomotic leak, respiratory, entero-cutaneous fistula, chemical peritonitis, pneumonia, wound infection, ileus, neutropenia, acute renal impairment, acute pulmonary hypertension, and sclerosing encapsulating peritonitis were reported to be associated with HIPEC in the past literature (11-13). Kim et al. reported that major complications occurred more frequently in patients who had multiple organ resections, longer operation times, and high blood loss during sur-

Table 2 • The perioperative parameters of the patients.

| Variable | Number |
|--|---------------------------------------|
| Antineoplastic agent (n) | |
| Cisplatin (75 mg/m ²) | 5 |
| Carboplatin (800 mg/m ²) | 2 |
| Mitomycin C (20 mg/m ²) | 1 |
| CRS duration (minutes) (mean (range)) | 311 (135-670) |
| Intraoperative fluid replacement (ml) | |
| Crystalloid | 4230 |
| Colloid | 625 |
| Intraoperative transfusion of packed red blood cells | Median (range): 1 (0-8) (n=5/8) |
| Intraoperative transfusion of packed fresh frozen plasma | Median (range): 2.5 (1-8) (n=8/8) |
| Intraoperative albumin replacement (ml) | Median (range): 50 (0-400) (n=4/8) |
| Arterial blood gas (pH) (mean) | |
| At the beginning of the CRS | 7.41 |
| At the end of the CRS | 7.36 |
| At the end of the HIPEC | 7.33 |
| Intraoperative urine output (ml/hour) (mean) | 86.4 |

Table 3 • The surgical procedures performed during cytoreductive surgery

| Case | Age (years) | NCT | Surgical procedures | Hypo-Mg | Hypo-K | Hypo-Na | Peri-operative complication | Post-operative complication |
|------|-------------|---------|--|---------|--------|---------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1 | 64 | - | Standard surgery [†] , diaphragmatic stripping, pelvic peritonectomy, liver metastasectomy. | + | + | + | - | - |
| 2 | 55 | 3 CCPPT | Standard surgery [†] , recto-sigmoidectomy, partial ileum resection, liver metastasectomy, celiac lymphadenectomy. | + | + | - | - | - |
| 3 | 68 | 4 CCPPT | Standard surgery [†] , low anterior resection, cholecystectomy, peritonectomy, liver metastasectomy, diaphragmatic stripping, distal pancreatectomy, splenectomy. | + | + | - | - | - |
| 4 | 51 | 6 CCPPT | Standard surgery [†] , total colectomy, terminal ileum resection, subtotal gastrectomy, total peritonectomy, distal pancreatectomy, splenectomy, diaphragmatic stripping. | + | + | - | - | Pancreatic leakage |
| 5 | 47 | 3 CCPPT | Standard surgery [†] , low anterior resection, cholecystectomy, diaphragmatic stripping, total peritonectomy, splenectomy, liver metastasectomy. | + | + | - | Left adrenal bleeding | - |
| 6 | 65 | - | Gastric antrum resection, bilateral pelvic-paraortic lymphadenectomy, omentectomy, liver metastasectomy, appendectomy. | + | + | - | - | - |
| 7 | 51 | - | Colectomy, cholecystectomy, diaphragmatic stripping, peritonectomy, left ureter excision, partial bladder excision, liver metastasectomy, splenectomy. | + | + | - | - | - |
| 8 | 48 | - | Cholecystectomy, cardio-phrenic lymphadenectomy, resection of pancreatic capsule, metastasectomy of abdominal wall. | + | + | - | - | - |

[†]Standard surgery includes total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, bilateral pelvic-paraortic lymphadenectomy, omentectomy, and appendectomy. NCT: Neoadjuvant chemotherapy; CCPPT: cycles of carboplatin plus paclitaxel; Hypo-Mg: Hypomagnesemia; Hypo-K: Hypokalemia; Hypo-Na: Hyponatremia.

gery (14). On the other hand, in a retrospective cohort study of 1822 patients, Foster et al. demonstrated that CRS-HIPEC was safe compared with similar-risk oncologic procedures (right lobe hepatectomy, trisegmental hepatectomy, pancreaticoduodenectomy (Whipple), and esophagectomy) in terms of perioperative and 30-day postoperative morbidity and mortality rates (15). Although rare, the potential for pulmonary toxicity of mitomycin C must be considered (16). Additionally, Zajonz et al. reported acute pulmonary hypertension after HIPEC with oxaliplatin and 5-fluorouracil (13).

Cisplatin is one of the most commonly used chemotherapeutic agents in HIPEC, and cisplatin-related nephrotoxicity is a well-recognized complication. Platinum-based antineoplastic drugs can cause severe renal tubular damage (17). Renal toxicity has been noted in 28 to 36% of patients treated with a single dose of intravenous cisplatin (4). All platinum-based antineoplastic drugs have the potential for AKI, although the peritoneal barrier blocks the passing of the drugs into the systemic circulation during HIPEC and potentially limits the major side effect. Dagele et al. demonstrated that the incidence of cisplatin nephrotoxicity that was manifested as AKI was 31.2% following HIPEC (3). Mitomycin C also has a potential risk for renal injury (18). Perioperative careful fluid management aids in reducing acute renal impairment rates.

The mean serum albumin level was 4.2 g/dl before the operation. Albumin is often given to patients with a low albumin level during and after CRS-HIPEC because it has been shown that chemotherapeutic drug binding to albumin may attenuate its renal injury (19). Furthermore, approximately 30% of magnesium is bound to albumin; hypoalbuminemic states may lead to low magnesium values (20).

In this study, we detected that HIPEC was a risk factor for hypomagnesemia. The current study showed that perioperative parameters were not related to hypomagnesemia risk. Hypomagnesemia can develop even in the absence of a decline in the glomerular filtration rate (GFR) (21). In a retrospective study, the incidence of hypomagnesemia was reported as 30.1% after HIPEC (4). Six of eight patients included in this study underwent partial gastric resection, intestinal resection or/and colectomy. Hypomagnesemia may develop secondary to insufficient dietary intake depended on the surgical resection of parts of the gastrointestinal tract and/or a defect in magnesium reabsorption (22). Kuhar et al found an incidence of hypomagnesemia of 20% in patients who underwent four cycles of platinum-based induction chemotherapy (23). The incidence of cisplatin-induced hypomagnesemia in 32 cervical cancer patients receiving cisplatin alone was 56.3% (24). At any point during chemotherapy, Hodgkinson et al. found

an incidence of hypomagnesemia of 43% and showed a significant association between dose, frequency, and a number of cycles given, and the degree of hypomagnesemia (25). In addition, Crook et al. reported that hypopotassemia was found in 25% of patients with hypomagnesemia (26).

Magnesium is known to be a critical cofactor in cellular repair and membrane transport (27). Lajer et al. indicated a substantial additive effect of magnesium-depletion on cisplatin-induced renal toxicity (28). Liu et al. found that a greater frequency of hypomagnesemia episodes during the treatment with carboplatin was significantly associated with shorter survival independent of completeness of tumor reduction and stage (29). Limitations of this study include its retrospective design, small sample size, and heterogeneous study group.

In conclusion, multiple morbidities, including hypomagnesemia, must be considered in the management of patients undergoing CRS-HIPEC. Hypomagnesemia is a potential complication associated with CRS-HIPEC, and it cannot be predicted preoperatively. Albumin replacement should be considered in patients with low preoperative serum albumin level in order to minimize the toxicity of chemotherapeutic drugs. Routine measurement of magnesium levels in the preoperative and postoperative period might be useful for the patients who will receive HIPEC to rule out hypomagnesemia.

References

1. Segal R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
2. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HW, Hermans RH, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(3):230-40.
3. Dagele T, Misirlioglu S, Tanju S, Afsar B, Selcukbiricik F, Erus S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is an independent risk factor for development of acute kidney injury. *Journal of BU ON: official journal of the Balkan Union of Oncology.* 2018;23(5):1528-33.
4. Hakeam HA, Breakiet M, Azzam A, Nadeem A, Amin T. The incidence of cisplatin nephrotoxicity post hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery. *Renal failure.* 2014;36(10):1486-91.
5. Sin EI-L, Chia CS, Tan GHC, Soo KC, Teo MC-C. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *International Journal of Hyperthermia.* 2017;33(6):690-5.
6. Cashin PH, Ehrsson H, Wallin I, Nygren P, Mahteme H. Pharmacokinetics of cisplatin during hyperthermic intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis. *European journal of clinical pharmacology.* 2013;69(3):533-40.

7. Zhou H, Wu W, Tang X, Zhou J, Shen Y. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(1).
8. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Annals of surgical oncology*. 2015;22(5):1570-5.
9. Van Driel W, Lok C, Verwaal V, Sonke G. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Current treatment options in oncology*. 2015;16(4):14.
10. Cowan RA, O'Ceirbhail RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. *International Journal of Hyperthermia*. 2017;33(5):548-53.
11. Tan GHC, Shannon NB, Chia CS, Soo KC, Teo MCC. Platinum agents and mitomycin C-specific complications in cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *International Journal of Hyperthermia*. 2018;34(5):595-600.
12. Liberale G, Sugarbaker PH. Sclerosing encapsulating peritonitis as a potential complication of cytoreductive surgery and HIPEC: Clinical features and results of treatment in 4 patients. *Surgical oncology*. 2018;27(4):657-62.
13. Zajonz TS, Sander M, Padberg W, Hecker A, Hörbelt R, Koch C, et al. A case report of acute pulmonary hypertension after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and review of the literature. *Annals of Medicine and Surgery*. 2018;27:26-31.
14. Kim WR, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, Kim NK. Single center experience with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of coloproctology*. 2017;33(1):16.
15. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, Shostrom V, Hall B, Neilsen B, et al. Morbidity and Mortality Rates Following Cytoreductive Surgery Combined With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Compared With Other High-Risk Surgical Oncology Procedures. *JAMA network open*. 2019;2(1):e186847-e.
16. Abel ML, Kokosis G, Blazer DG. Pulmonary toxicity after intraperitoneal mitomycin C: a case report of a rare complication of HIPEC. *World journal of surgical oncology*. 2017;15(1):49.
17. McKeage MJ. New-generation platinum drugs in the treatment of cisplatin-resistant cancers. *Expert opinion on investigational drugs*. 2005;14(8):1033-46.
18. Boisen MM, Richard SD, Holtzman MP, Edwards RP, Kelley JL, Choudry MH, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for epithelial ovarian cancers: is there a role? *Journal of gastrointestinal oncology*. 2016;7(1):10.
19. Ivanov AI, Christodoulou J, Parkinson JA, Barnham KJ, Tucker A, Woodrow J, et al. Cisplatin binding sites on human albumin. *Journal of Biological Chemistry*. 1998;273(24):14721-30.
20. Innerarity S. Hypomagnesemia in acute and chronic illness. *Critical care nursing quarterly*. 2000;23(2):1-19.
21. Kintzel PE. Anticancer drug—induced kidney disorders. *Drug safety*. 2001;24(1):19-38.
22. Mavichak V, Wong NL, Quamme GA, Magil AB, Sutton RA, Dirks JH. Studies on the pathogenesis of cisplatin-induced hypomagnesemia in rats. *Kidney international*. 1985;28(6):914-21.
23. Kuhar CG, Strojjan P, Zadnik V, Zakotnik B. Importance of magnesium sulfate supplementation in the prevention of hypomagnesemia and hypocalcemia during chemoradiation in head and neck cancer. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;50:327-31.
24. Yamamoto Y, Watanabe K, Matsushita H, Tsukiyama I, Matsuura K, Wakatsuki A. The Incidence of Cisplatin-induced Hypomagnesemia in Cervical Cancer Patients Receiving Cisplatin Alone. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2017;137(1):79-82.
25. Hodgkinson E, Neville-Webbe H, Coleman R. Magnesium depletion in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clinical oncology*. 2006;18(9):710-8.
26. Crook M. Hypophosphataemia and hypokalaemia in patients with hypomagnesaemia. *British journal of biomedical science*. 1994;51(1):24-7.
27. Lajer H, Daugaard G. Cisplatin and hypomagnesemia. *Cancer treatment reviews*. 1999;25(1):47-58.
28. Lajer H, Kristensen M, Hansen H, Nielsen S, Frøkiær J, Østergaard LF, et al. Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2005;56(5):535-42.
29. Liu W, Qdaisat A, Soliman PT, Ramondetta L, Lopez G, Narayanan S, et al. Hypomagnesemia and Survival in Patients with Ovarian Cancer Who Received Chemotherapy with Carboplatin. *The Oncologist*. 2019.

Laparoskopik Paraaortik Lenfadenektomide İlk 100 Vakanın Gözden Geçirilmesi ve Teknik

Evaluation Of First 100 Cases In Laparoscopic Para-Aortic Lymphadenectomy And Technique

Hüsni Çelik¹, Gonca Çoban¹, Filiz Aka Bolat², Songül Alemdaroğlu¹, Seda Yüksel Şimşek¹, Gülşen Doğan Durdağ¹

ÖZET

Amaç: Laparoskopik ile Sistemik Para-aortik Lenfadenektomi (PAL) yapılan olgularda kullanılan teknik ve deneyimlerimizin sunulması Yöntem: Endometrium kanseri nedeniyle sistemik PAL yapılan ardışık 100 vakanın geriye dönük incelenmesi yapıldı. Bu kapsamda olguların yaş, vücut kitle indeksi (BMI), ek hastalık gibi özellikleri ve operasyon süresi, çıkarılan lenf nodlarının sayısı, komplikasyon tip ve oranları gibi operasyona ait bilgiler gözden geçirildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 59.3 ± 8.3 , BMI (vücut kütle indeksi): 45.5 ± 6.7 olarak bulundu. Final histopatolojik değerlendirme sonuçları, evre IA: 80 (%80); IB: 11 (% 11); II: 1 (%1); IIIC1: 3(%3); IIIC2: 5(%5) olarak belirlendi. İki sol renal vende biri inferior mezenterik arter (IMA) seviyesinin inferiorunda vena kava inferior (VKI) olmak üzere 3 olguda vasküler yaralanma nedeniyle laparotomiye geçildi.

Sonuçlar: Laparoskopik paraaortik lenfadenektomi belirli deneyimlerden sonra uygulanabilir bir yöntem olarak gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Para-aortik, Laparoskopik Lenfadenektomi, Endometrium Kanseri

ABSTRACT

Purpose: To present our experience and technique used in systemic paraaortic lymphadenectomy (PAL) cases Methods: A retrospective review of 100 consecutive cases of systemic PAL for endometrial cancer was performed. In this context, demographic features of cases such as age, body mass index (BMI), and additional disease and information about the operation such as duration of operation, number of lymph nodes removed, types and rates of complications were reviewed.

Results: The mean age of the cases was 59.3 ± 8.3 , and mean BMI was 45.5 ± 6.7 . Final histopathologic evaluation results were reported as stage IA: 80(80%); IB: 11(11%); II: 1(1%); IIIC1: 3(3%); IIIC2: 5(5%). Laparotomy due to vascular injury was performed at three cases, two of whom had left renal vein injury and one of whom had vena cava inferior (VCI) injury below the level of inferior mesenteric artery (IMA).

Conclusion: Laparoscopic paraaortic lymphadenectomy appears to be a feasible method after certain experiences.

Keywords: Paraaortic, Lymphadenectomy, Endometrial Cancer.

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Jinekolojik Onkoloji Bölümü, Adana Yerleşkesi

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Adana Yerleşkesi

Geliş Tarihi: 15/01/2020

Kabul Tarihi: 29/03/2020

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Jinekolojik Onkoloji Bölümü Adana-Türkiye

İletişim: Dr. Gonca Çoban

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Jinekolojik Onkoloji Bölümü Adana-Türkiye

Tel: 05326307250

E-posta: drgoncacoban@yahoo.com

Giriş

Hernekadarendometriumkanserinde lenfadenektominin yöntemi ve yeri konusunda son zamanlarda önemli paradigma değişimleri olsa da, paraaortik lenf nodlarına metastaz olup olmadığının gösterilebilmesi amacıyla paraaortik lenfadenektomi (PAL) cerrahinin önemli ve ayrılmaz bir parçası olmaya devam etmektedir (1). Nodal tutulum açısından yüksek riskli kabul edilen olgularda tutulumun büyük oranda inferior mezenterik arter (IMA) ile renal ven arasındaki bölgede olması nedeniyle, optimal sonuca ulaşabilmek için paraaortik lenfadenektomi yapılması planlanan olgularda renal ven düzeyine kadar olan parakaval ve paraaortik bölgedeki lenf nodlarının çıkarılması gerekir (2).

Jinekolojik onkolojide laparoskopik cerrahi endometrial kanserde yaygın olarak, over kanserlerinde ise kısmi olarak kullanılmaktadır. Serviks kanserinde ise LACC çalışmasından sonra laparoskopik radikal histerektomi belirgin olarak azalmıştır ancak cerrahi evreleme amaçlı paraaortik bölgede IMA altındaki paraaortik lenf nodlarının çıkarılması için endoskopik cerrahi halen kullanılmaktadır. Over kanserinde ise laparoskopinin henüz yaygın olmaması nedeniyle endometrium kanserinde PAL en önemli homojen grubu oluşturmaktadır (3).

Bu çalışmamızda endometrium kanserinde sistemik PAL yapılan olgularda kullandığımız teknik ve deneyimlerimizin sunulması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, endometrium kanseri nedeniyle sistemik PAL yapılan olguların geriye dönük incelenmesi yapıldı.

Bu kapsamda olguların yaş, BMI, ek hastalık gibi özellikleri ve operasyon süresi, çıkarılan lenf nodlarının sayısı, komplikasyon tip ve oranları gibi operasyona ait bilgiler ve evre, grade, çap, myometriyal invazyon (MI) gibi tümöre ait bilgiler gözden geçirildi. Kliniğimizde, paraaortik lenfadenektomi endikasyonları tümör çapı, histopatoloji, MI, grade, yerleşim, serviks, adneks tutulumuna göre yapılmaktadır. Endometrioid histopatolojide, tümör çapı <2 cm ve MI <%30 olan olgularda, serviks ya da adneks tutulumu olmayan olgularda pelvik ya da paraaortik lenfadenektomi yapılmamaktadır. Bunun dışında kalan tüm olgularda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi rutin olarak uygulanmaktadır.

Teknik olarak kısaca; litotomi pozisyonundaki hastada umblikal ya da supraumblikal 10 mm bir adet trokar, sağ 2 adet pararektus ve sol iki adet pararektus 5 mm trokarlar ve suprapubik 10 mm bir adet trokar olmak üzere toplam 6 trokar kullanılmaktadır. Cerrah hastanın sağında, monitor hastanın sol omuz yanında, kamera tutucu aynı zamanda ikinci cerrah olup bacak arasında duracak şekilde işlem uygulanmaktadır.

Çalışmada istatistiksel yöntem olarak tanımlayıcı istatistik kullanılmıştır. Değerler sayı (ortalama ± standart sapma) ve oran (%) olarak gösterilmiş, herhangi bir karşılaştırma yapılmamıştır.

Bulgular

Geriye dönük incelen olguların sosyodemografik, klinik ve tümöre ait özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 • Olguların sosyodemografik, klinik ve tümöre ait özellikleri.

| Özellikler | |
|-----------------------------------|--|
| Yaş (yıl) | 59.3±8.3 |
| BMI (kg/ m ²) | 45.5±6.7 |
| Total Lenf nodu sayısı (adet) | 52.8±18.9 |
| Paraortik lenf nodu sayısı (adet) | 23.9±12.4 |
| Operasyon süresi (dakika) | 41.02±6.3 |
| Evre (sayı, %) | |
| IA | 80 (%80) |
| IB | 11 (%11) |
| II | 1 (%1) |
| IIIC1 | 3 (%3) |
| IIIC2 | 5 (%5) |
| Ek morbitite | %58DM, %62 HTA, %44 DM+HTA |
| Komplikasyon (sayı) | 2 Renal Ven yaralanması 1 VKI yaralanması |

DM: Diabetes Mellitus , HTA: Hipertansiyon,

VKI: Vena Kava Inferior, BMI: Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index), IMA: Inferior Mezenterik Arter

Komplikasyonların tamamı venöz vasküler yaralanmalar şeklinde olmuştur. Bir olguda IMA seviyesinin altında VKI'da, diğer ikisi sol renal vende meydana gelmiştir. Bu olguların tamamında laparotomi ile onarım yapılmıştır. VKI üzerinde olan yaralanmada başlangıçta klips ile kanama durdurulmuş, klipsin güvenli bulunmaması üzerine sutürasyona geçildiği sırada açılmanın büyümesi üzerine oluşan kanama nedeniyle laparotomiye geçilmiştir. Diğer iki vakanın birinde yaralanma sol renal venin IMA seviyesinde retroaortik yer alması nedeniyle henüz diseksiyon sırasında, diğer vakada ise sol ovarian venin sol renal vene döküldüğü alanda, muhtemelen aşırı retraksiyona sekonder oluşmuştur. Vakaların tümünde, oluşan yaralanmalar sutürasyon ile onarılmış ve her birine ilave olarak 2 ünite Eritrosit süspanasyonu transfüzyonu yapılmıştır.

Bulgular

Tekniğin uygulanması ile ilgili olarak literatürde cerrahın yerine ilişkin farklı uygulamalar bildirilmiştir (4). Bunlar genellikle hastanın sağ yanı, sol yanı ve bacak arası olması üzere değişmektedir.

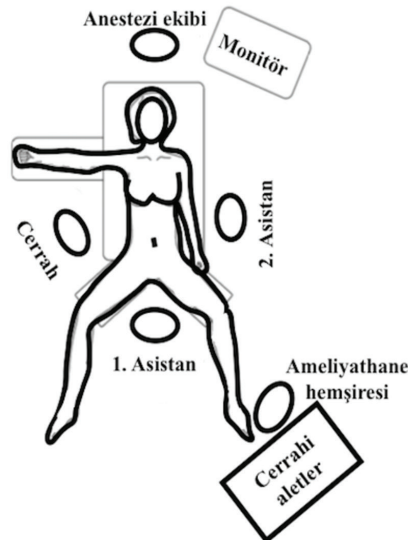
Çalışmada sadece endometrium kanserinde laparoskopik PAL yapılan olgular değerlendirilmiş olup herhangi bir nedenle laparoskopik PAL'ye henüz başlanmadan laparotomiye geçilmiş olgular çalışma kapsamına alınmamıştır (fikse lenf nodu, hastaya ait nedenler vb.). Dikkatlerin teknik üzerinde yoğunlaştırılması amacıyla veriler özellikle laparoskopik PAL yapılan ilk 100 ardışık vaka ile sınırlandırılmış ve sadece endometrium kanseri olgularında yapılan PAL sunulmuştur.

Teknik

Cerrahin Duruşu; Tekniğimizde cerrah sağ yanda çalışmakta ve monitor hastanın sol omuzu yanında bulunmaktadır. Buradaki amaç, genellikle pelvik bölgede çalışmaya alışkın olan ve sağ elini ağırlıklı olarak kullanan cerraha, işlem – enstrüman – monitor aksının alıştığı şekilde devam etmesi şansının verilmesidir. Özellikle kesici işlemlerde sağ elini kullanan cerrahlar için bu duruş pelvik cerrahideki tüm deneyimlerin paraaortik bölge cerrahisinde de maksimum kullanılmasına olanak vermektedir. (Resim-1a-1b)

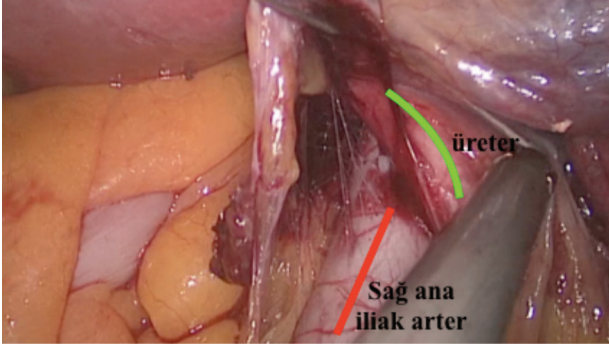
Trokarlar; Laparoskopik PAL'de esas kullanılan portlar sağdaki 5 mm.lik trokarlar ve suprapubik yerleştirilen 10 mm lik torakarla ikinci cerrahın manuplasyon için enstrüman kullandığı sol alt pararektus 5 mm.lik torakardır. Umbilikal ya da supraumbilikal port ile sol üstteki pararektus lateralindeki 5 mm torakar genelde çok kullanılmamakta birlikte bunların da bulunmasında fayda görülmektedir. Zira, bu portlar esas olarak pelvik bölgenin cerrahisinde kullanılmakta ve endometrium kanserinde sistemik PAL pelvik lenfadenektomiden sonra yapılmaktadır. Bu nedenle primer olarak PAL için açılmamakta, ancak varlığı gerek manuplasyonda gerekse kanama kontrolü, içeriye tampon amaçlı spanç gönderilmesi durumlarında oldukça faydalı olabilmektedir.

Hasta pozisyonu ve periton diseksiyonu; Tam trendelenburg pozisyonu paraaortik bölge üzerindeki peritonun belirlenmesi ve diseksiyonu sırasında gerekli olmakla birlikte periton diseksiyonunun ileriki aşamalarında ve lenf nodlarının çıkarılması sırasında işlemi kısmen zorlaştırıcı hale getirdiği için trendelenburgun tam değil hafif olmasında (yaklaşık 15 derece) fayda vardır. Zira periton kaldınıldıktan



Resim 1a ve 1b. Cerrahin pozisyonu.

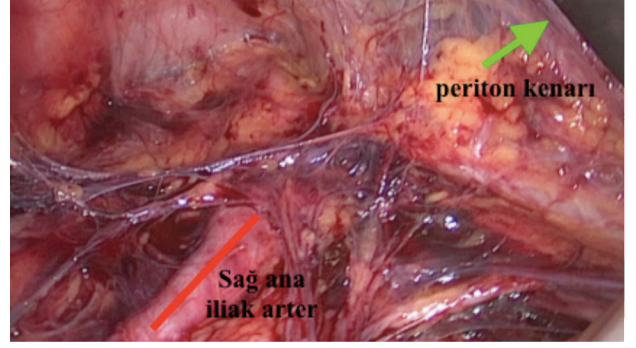
sonra barsakların çalışma sahasına inmesi bu yolla engellenmiş olmaktadır. Periton diseksiyonuna başlama yeri sağ ana iliak arter üzeridir (Resim-2). Sağ ana iliak arter üzerindeki peritoneal insizyon aort üzerinde devam ederek deudonum inferioruna kadar devam edilir. Bu işlem sırasında periton, altındaki gözeli yapılardan serbestleştirilmeden acele olarak kaldırılmamalıdır. Bu sırada küçük damarlardan oluşan kanamalar çalışma sahasını kapatabilir, işlemi zorlaştırabilir ve süreyi uzatabilir. Peritonun başlangıçta lenf nodlarının üzerinden açılması özellikle önemlidir. Bunun yerine lenfatik dokular üstte kalacak şekilde aort üzerinden sıfır mesafe ile diseksiyon yapılması öncelikle IMA kökünü riske edebilir ve daha önemlisi bu klivaj ile, daha süperiora ulaştıkça renal venin altına



Resim 2. Periton diseksiyonuna başlama yeri (optik trokar bu aşamada umbilikus tarafındadır, bu aşamadan sonra kamera suprapubik trokardan girilmiştir).

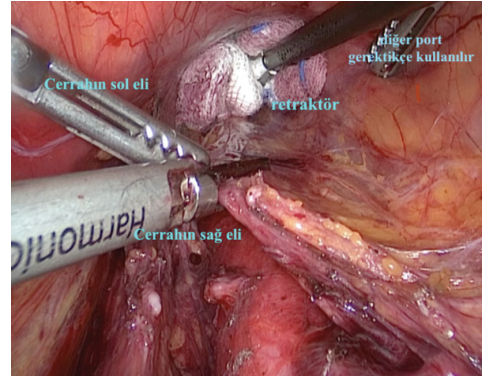
girilebilir. Yine periton tam açılmadan ve tüm yapılar tam ortaya konulmadan yapılan diseksiyonlar vasküler anomalilerin gözden kaçırılmasına neden olabilir. Nitekim oluşan vasküler yaralanmalarımızın bir tanesi henüz periton tam diseke edilmeden lenfadenektomiye başlanan bir vakada, bir diğeri gerekli hazırlık yapılmadan sutürasyona başlanması ile, sonucusu ise eksize edilecek dokunun tam olarak ortaya konulmadan diseksiyona başlanması ile olmuştur.

Peritonun elevasyonu ve lenfadenektomi bölgesinin hazırlanması (Resim-3); Periton renal vene kadar alttaki dokulardan diseke edildikten sonra iki ayrı alandan karnın ön duvarına asılmaktadır. Bunlardan birisi infundubulopelvik ligament seviyesindeki peritonun lateral ve süperiora asılması, diğeri ise IMA seviyesindeki peritonun inen kolon mezosundan da yüzeysel olarak geçildikten sonra laterale doğru asılması şeklinde yapılmaktadır. Bazı durumlarda deudonum yakınındaki peritonun asılması da yapılmakla birlikte genellikle bu askı pek gerekmemektedir ve buradaki periton ikinci cerrah tarafından retraktör ile (grasper ucunda spanç tampon) kaldırılmaktadır (Resim-4). Tüm saha görülür hale getirildikten sonra lenf nodlarının diseksiyonuna geçmeden önce sağda lateralde üreter, sağ psoas kası ve sağ ovarian venin VKI'ya döküldüğü alan belirlenmelidir (Resim-5). Solda ise sol ana iliak arter lateralinde açılan

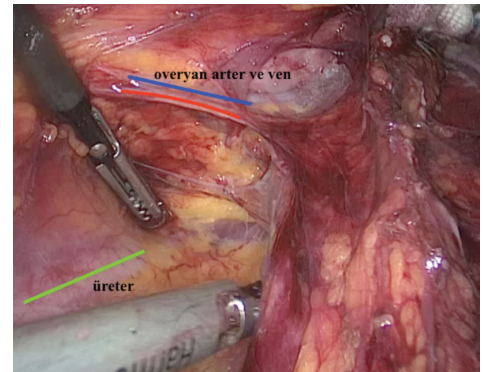


Resim 3. Peritonun elevasyonu.

pencereden sol üreter ve sol psoas kası belirlenmelidir. Sol pencereye girilmesi sırasında süperior hipogastrik pleksusun altından değil onu sol ana iliak üzerinde bırakarak üstünden girilmesi hem sinirin korunması hem de işlemin kolaylaştırılması açısından önemlidir. Bunu takiben solda IMA kökü belirlenmeli ve varsa arkuat arterler ve çıkış alanları belirlenmektedir. Solda ayrıca; IMA renal ven arası bölgede, lumbal arterler ile ovarian ven arasında farklı anastomozlar oluşabileceği dikkate alınarak diseke edilecek sahanın belirlenmesi sırasında bunlar akılda tutulmalıdır.



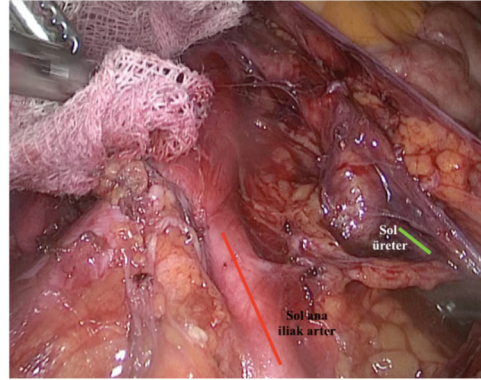
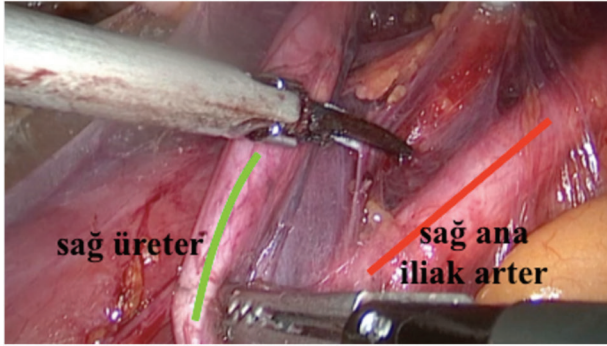
Resim 4. Peritonun ikinci cerrah tarafından retraktör ile kaldırılması.



Resim 5. Üreter, sağ ovarian venin VKI'ya döküldüğü alan.

Lenf nodlarının toplanması ve batın dışına alınması; PAL'ye sağda sağ üreterin ana iliak arteri, solda ise sol üreterin ana iliak arteri çaprazladığı alandan itibaren başlanır (Resim-6a-6b). Aşağıdan yukarıya doğru önce diseksiyon yapılacak şekilde PAL 3 ayrı bölüm halinde yapılır. Bunlardan ilki sağda VKI laterali ve anterioru, ikincisi interkava-aortik ve aorta anterioru, üçüncüsü ise aort sol lateralidir. Bu alanlardaki lenf nodlarının çıkarılması mümkünse parçalanmadan yapılır, eğer lenf nodları hacim olarak fazlaca ise sol paraaortik alandakiler IMA altı ve üstü olacak şekilde iki ayrı bölümde çıkarılabilir. Pake şeklinde çıkarmak, çıkarılan lenf nodlarının kaybolması ihtimaline karşı alınmış en büyük önlemdir. Çıkarılan her lenf nodu paketi lenf nodlarının çıkarılması tamamlandıktan sonra belirlenen bir alanda tutulur. Bu alan genellikle lenf nodlarından temizlenen ilk alandır. Eğer diseksiyon sırasında pakeden kopan lenf nodları varsa bunlar hemen 10 mm trokardan etraf dokulara bulaştırılmadan batın dışına alınır. Zira küçük parçaların her ne kadar belirli bir alanda muhafaza edilmesi sağlanabilir ise de kaybolma ihtimali daha

fazladır. Lenf nodlarının diseksiyonu tamamlandıktan sonra tamamı batın içine gönderilen bir endobeg içerisine konulur (Resim-7). Bu arada, diseksiyon sırasında kullanılan spançlar da bu beg içine konulur ve işlemin tamamı PAL yapılan retroperitoneal alanda yapılır ve mümkünse asla retroperitoneal sahanın dışına çıkarılmaz. Beg içine konulan lenf nodları ve spanç gibi materyaller 10 mm lik trokardan dışarıya alınır. Dışarıya alındıktan sonra spançların üzerindeki doku parçalarının tamamı milimetrik lenf nodlarının spançlarla atılmaması amacıyla iyice temizlenerek elde edilen dokuların tamamı patoloji materyaline dahil edilir. İşlem sonunda kanama yoksa bu bölgenin serum fizyolojik ile yıkanması gerekli değildir. Kanama kontrolü için gerekiyorsa batına tekrar spanç gönderilebilir. İşlem bittiğinde görüntü eşliğinde 5 mm lik trokarlar çıkarılır ve kanama yoksa işlem yapılmaz. Kanama varsa koter ya da sütür ile kanamalar durdurulur. 10 mm lik trokarlar ise CO2 gazı tamamen boşaltıldıktan sonra çıkarılır ve fascia sütüre edilir. Her olguda, işlem sonucunda mutlaka spanç sayımı yapılmalıdır.



Resim 6a ve 6b. PAL'ye sağda ve solda başlama alanı (sağda sağ üreterin ana iliak arteri, solda ise sol üreterin ana iliak arteri çaprazladığı alandan itibaren başlanır).

Kaynaklar

1. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132:38-43
2. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2008;109:11-8.
3. Azaïs H, Ghesquière L, Petitnicolas C et al. Pretherapeutic staging of locally advanced cervical cancer: Inframesenteric paraaortic lymphadenectomy accuracy to detect paraaortic metastases in comparison with infrarenal paraaortic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 2017;147:340-344.
4. Bae JW, Lee JH, Choi JS. Laparoscopic lymphadenectomy for gynecologic malignancies: evaluation of the surgical approach and outcomes over a seven-year experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:823-829.

The Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio on Prognosis of Ovarian Cancer

Nötrofil Lenfosit Oranının Over Kanserinin Prognozuna Etkisi

Atike Pınar ERDOĞAN¹, Ferhat EKİNCİ¹, Ahmet DIRİCAN¹, Cumali ÇELİK¹, Emine Bihter ENİSELER², Burcu ALMACAN², Gamze GÖKSEL¹

ABSTRACT

Objective: In this study, we planned to investigate the association between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and prognosis in ovarian cancer.

Materials and Methods: The data of 84 patients who were followed up at Manisa Celal Bayar University Medical Oncology Clinic between May 2011 and November 2018 were analyzed retrospectively. NLR was calculated by dividing absolute neutrophil count by absolute lymphocyte count. The cut-off value of NLR was 4.2 according to the result of ROC analysis and the patients were divided into two groups as <4.2 and ≥4.2. These groups were compared with regard to overall survival (OS) and progression free survival (PFS) rates.

Results: Preoperative neutrophil and lymphocyte values were examined from 71 of 84 patients. PFS in all study population was 20 months (95% CI: 8,3-31,6, std: 5,9). PFS of 47 (66%) patients with an NLR of less than 4.2 was found to be 31 months and PFS was 12 months in 24 (33%) patients with a value higher than 4.2, and was statistically significant (p ; 0,010). There was no significant difference between two groups in OS rates (p: 0.279).

Conclusion: The results of our study indicate that pre-treatment high NLR is associated with poor prognosis in ovarian cancer patients.

Keywords: Ovarian Cancer, Neutrophil Lymphocyte Ratio, Prognosis

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada over kanserinde nötrofil lenfosit oranı (NLR) ile prognoz arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: Mayıs 2011-Kasım 2018 tarihleri arasında Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Kliniğinde takip edilen 84 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır. ROC analizi sonucuna göre NLR'nin cut-off değeri 4.2 idi ve hastalar 4.2 olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplar genel sağkalım (OS) ve progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: 84 hastanın 71'inde preoperatif nötrofil ve lenfosit değerleri incelendi. Tüm çalışma popülasyonunda OS (% 95 GA: 8,3-31,6, std: 5,9) oranları arasında anlamlı fark yoktu (p: 0.279). NLR'si 4.2'den az olan 47 hastanın (% 66) PFS'si 31 ay, NLR değeri 4.2'den yüksek olan 24 (% 29.2) hastada 12 aydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p; 0,010).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları yüksek tedavi öncesi yüksek NLR'nin over kanseri hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, nötrofil lenfosit oranı, prognoz

¹Manisa Celal Bayar University, School of Medicine Dept. of Medical Oncology, Manisa, Turkey

²Manisa Celal Bayar University, School of Medicine Dept. of Internal Medicine, Manisa, Turkey

Geliş Tarihi: 24/04/2020

Kabul Tarihi: 09/06/2020

Uncubozköy mahallesi Mimar Sinan sokak no:189 Celal Bayar Üniversitesi Hafsa sultan hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği 45030 Yunussemre/ Manisa

İletişim: Dr. Ferhat Ekinci

Uncubozköy mahallesi Mimar Sinan sokak no:189 Celal Bayar Üniversitesi Hafsa sultan hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği 45030 Yunussemre/ Manisa

Tel: +90 505 245 94 95

E-posta: drferhatekinci@hotmail.com

Introduction

Ovarian carcinoma is the most difficult malignancy of all gynecological malignancies to detect at an early stage because of its insidious onset. The vast majority of patients are diagnosed in the advanced phase. Prognostic parameters in ovarian cancer include age, tumor stage, tumor grade, histological type, and residual disease after surgery (1).

Due to high mortality and high recurrence rates, additional parameters are needed to determine the prognosis of ovarian cancer.

There is growing evidence that inflammation markers play an important role in cancer progression (2). Additionally, blood-based tests are simple and low cost to determine inflammatory state. Therefore immune cells such as neutrophil and lymphocytes have been studied as prognostic markers (3). Neutrophil lymphocyte ratio (NLR) is commonly searched for the assesment of inflammation in cancer patients (4).

The aim of this study (considering the number of patients) is the local evaluation and correlation of the neutrophil lymphocyte ratio in ovarian cancer with the literature data.

Materials And Methods

The data of 84 patients who were followed up at Manisa Celal Bayar University Medical Oncology Clinic between May 2011 and November 2018 were analyzed retrospectively. Age, smoking, additional diseases, diagnostic stage, metastasis sites, preoperative neutrophil and lymphocyte levels were recorded. NLR was calculated by dividing absolute neutrophil count by absolute lymphocyte count.

The cut-off value of NLR was 4.2 according to the result of ROC analysis and the patients were divided into two groups as <4.2 and ≥ 4.2 . These groups were compared with regard to overall survival (OS) and progression free survival (PFS) rates.

Consent from the ethics committee was not required because of the retrospective nature of this study.

Statistical Analysis

SPSS 18.0 program was used for statistical evaluations. Comparisons between the two groups were performed using t-test, Chi-square and Fisher's exact tests. ROC analysis was performed in order to determine threshold values in patients with NLR. Kaplan-Meier was used to determine the disease-specific survival. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Statistical

A total of 84 patients were included in the study. The mean age of the 84 patients was 57.51 (min: 34, max: 86). 16 (19%) of the patients were stage 1, and 42

(50%) were stage 4 at the time of diagnosis. Patients were queried about their smoking habit; 9 (10,7%) patients were current smokers, 66 (78,6%) were ever smokers and 9 (10,7%) were former smokers. 58 (69%) patients had no comorbid disease, however the remaining others had comorbid diseases like hypertension, diabetes mellitus, coronary artery disease. 58 (69%) patients were metastatic at the time of diagnosis. (see table 1 for patient characteristics).

Preoperative neutrophil and lymphocyte values were examined from 71 of 84 patients. PFS in all study population was 20 months (95% CI: 8,3-31,6, std: 5,9). PFS of 47 (66%) patients with an NLR of less than 4.2 was found to be 31 months and PFS was 12 months in 24 (33%) patients with a value higher than 4.2, and was statistically significant ($p ; 0,010$) (figure 1). There was no significant difference between two groups in OS rates ($p : 0.279$) (figure 2).

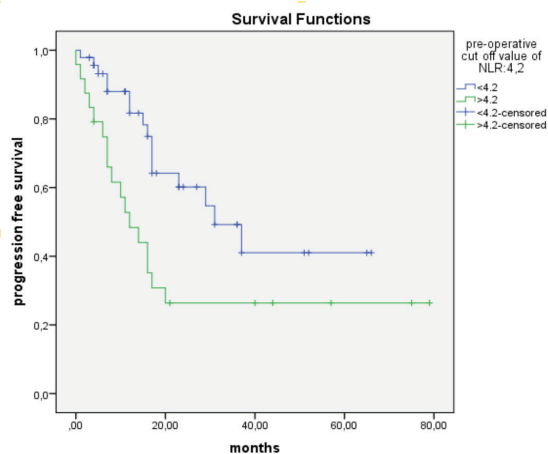


Figure 1. The relationship between progression free survival and NLR.

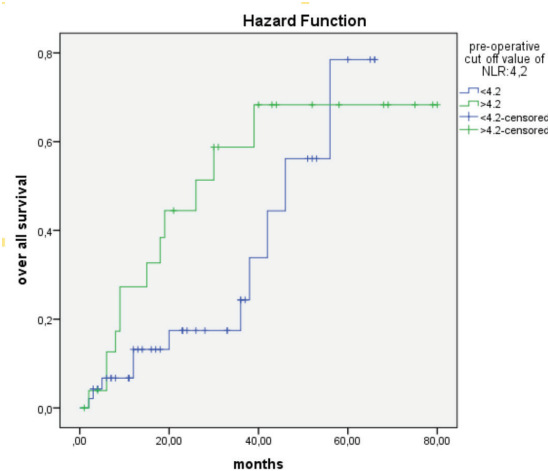


Figure 2. The relationship between overall survival and NLR.

Table 1 • Patient characteristics.

| | | |
|---------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Number of patients (n) | | 84 |
| Average age of the patients (min-max) | | 57,51 (34-84) |
| Smoking (n-%) | Yes | 9 (10,7) |
| | No | 66 (78,6) |
| | Ex smoker | 9 (10,7) |
| Stage (n-%) | Stage 1 | 16 (19) |
| | Stage 2 | 4 (4,8) |
| | Stage 3 | 22 (26,7) |
| | Stage 4 | 42 (50) |
| Comorbidity (n-%) | No | 58 (69) |
| | HT | 13 (15) |
| | DM | 4 (4,7) |
| | ASCH | 2 (2,3) |
| | AF | 3 (3,5) |
| | SVD | 1 (1,1) |
| | COPD | 3 (3,5) |
| Overall survival (months) | 20 | Comorbidity (n-%) |
| NLR | < 4,2 PFS (n-month) | 47 (31) |
| | > 4,2 PFS (n- month) | 24 (12) |

HT: Hypertension DM: Diabetes mellitus, ASCH: Atherosclerotic Coronary Artery Disease, AF: Atrial Fibrillation, SVD: Cerebrovascular Disease. COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, NLR: Neutrophil Lymphocyte Ratio PFS: Progression Free Survival

Discussion

Inflammatory cells and cytokines stimulate tumor growth by facilitating the inhibition of apoptosis while increasing the angiogenesis of cancer cells (5). Therefore, the inflammatory response may play a role in the formation and growth of various tumors. Since neutrophils can increase the production of inflammatory cytokines, they can provide a favorable environment for tumor proliferation and survival (6). Lymphocytes play a critical role in cancer-specific immune response and increased infiltration of lymphocytes in tumor tissue has been found to be associated with better prognosis (7).

An elevated level of NLR may predict increased pro-tumor inflammation and reduced anti-tumor immune power. The response of leukocytes to stress causes an increase in neutrophil count and a decrease in lymphocyte count, so the ratio of these two subgroups to each other in clinical practice is used as an indicator of inflammation (8). A study of 192 patients diagnosed with ovarian cancer by HanByoul et al. reported that OS and PFS rates for NLR positive patients (>2.60) were significantly lower than the survival rates of NLR negative patients ($P = 0.034, 0.014$, respectively) (9). A recent published meta-analysis of Huang et al. showed that an increased NLR is associated with a poor overall survival and shorter PFS in ovarian cancer patients, and this is in line with the results of studies with many other types of cancer (10). In 2018, Gaowen et al. pub-

lished a comprehensive meta-analysis of 4046 patients on the prognostic role of the neutrophil / lymphocyte ratio in ovarian cancer patients. Their results revealed that patients with depressed NLR were expected to have higher OS after treatment (HR $\frac{1}{4}$ 1.409, 95% CI $\frac{1}{4}$ 1.112-1.786, $P \frac{1}{4}$.005) (11). Again in 2018, a meta-analysis of Zhao et al. (3467 patients with ovarian cancer), including thirteen studies, was published. They found that the high NLR had a poor prognostic impact on OS and PFS in ovarian cancer, with a pooled HR 1.70, and HR 1.77, respectively (12). As we mentioned above several retrospective studies have been conducted to determine the effect of NLR on the prognosis of ovarian cancer. As shown in the meta-analysis of Shubo et al., it was reported that high NLR, which is consistent with our findings, is significantly associated with worse PFS compared to low NLR (13). However, in our study, there was no significant difference between the two groups in terms of OS ($p: 0.279$). It is thought that the possible reason for the absence of OS difference is due to the use of multiple chemotherapy regimens and types of surgery.

The mechanism between the high level of NLR and poor prognosis of various cancer is unclear. Several possible explanations have been made for the association between elevated NLR and poor prognosis in breast cancer (14). This can be explained by an inflammatory response due to tumor cells. Lymphocytes may help reducing malignant progression as tumor infiltration through a series of lymphocytes, CD3 + T cells, CD8

+ T cells, Th1 CD4 + T cells, and natural killer cells, which has been shown to improve patients' survival (15).

In conclusion, the results of our study indicate that pre-treatment high NLR is associated with poor prognosis in ovarian cancer patients. NLR can be used in daily clinical practice as a promising prognostic marker that can be obtained with simple, low cost and easily repeatable parameters. Limitations of our study are being retrospective and that tumour infiltrating neutrophils and lymphocytes have not been evaluated. Finding new prognostic markers is important for the development of treatment options in ovarian cancer. More aggressive treatment modalities would be considered in patients with negative prognostic indicators before treatment. Markers such as NLR may be helpful in determining the treatment plan. However further prospective studies with large populations are required to investigate the role of NLR on the prognosis of cancer patients.

References

1. Fridman W.H., Pages F, Sautes-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer.* 2012;12:298–306
2. Huang A, Cao S, Tang L. The tumor microenvironment and inflammatory breast cancer. *J Cancer* 2017; 8(10):1884-1891
3. Qi-tao, Huang, et al. "Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies." *Cellular Physiology and Biochemistry* 41.6 (2017): 2411-2418.
4. Chen J, Deng Q, Pan Y, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio.* 2015;5:502–507. Published 2015 May 12. doi:10.1016/j.fob.2015.05.003
5. Hanahan D, Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144:646–674.
6. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front. Immunol.* 2014;5:197.
7. Marisa L, Svrcek M, Collura A, et al. the balance between cytotoxic T-cell lymphocytes and immune checkpoint expression in the prognosis of colon tumors. *J Natl Cancer Inst* 2018; 110. doi: 10.1093/jnci/djx136
8. Dirican, Ahmet, et al. "Prognostic and predictive value of hematologic parameters in patients with metastatic renal cell carcinoma: second line sunitinib treatment following IFN-alpha." *Asian Pacific journal of cancer prevention* 14.3 (2013): 2101-2105.
9. Cho, HanByoul, et al. "Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment." *Cancer immunology, immunotherapy* 58.1 (2009): 15-23.
10. Huang, Qi-tao, et al. "Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies." *Cellular Physiology and Biochemistry* 41.6 (2017): 2411-2418.
11. Chen, Gaowen, et al. "Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis." *Technology in cancer research & treatment* 17 (2018): 1533033818791500.
12. Zhao, Zhe, et al. "Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies." *Archives of Gynecology and Obstetrics* 297.4 (2018): 849-857.
13. Chen, Shubo, et al. "Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a potential prognostic biomarker in patients with ovarian cancer: a meta-analysis." *BioMed research international* 2017 (2017).
14. Nakano K., Hosoda M., Yamamoto M., Yamashita H. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil: lymphocyte ratio in Japanese patients with breast cancer. *Anticancer Res.* 2014;34:3819–3824
15. Fridman W.H., Pages F, Sautes-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer.* 2012;12:298–306

Paraaortik lenfadenektomi sırasında saptanan retroaortik yerleşimli sol renal ven anomalisi: Olgu sunumu

Retroaortic localized left renal vein anomaly detected during paraaortic lymphadenectomy: a case report

Alpaslan Kaban, Celal Akdemir, Fatma Ferda Verit, Işık Kaban

ÖZET

Kanser cerrahisinde ilgili organın lenfatik drenajının toplandığı lenf nodlarının eksizyonu genel bir prosedürdür. Endometrium kanseri cerrahisinde de belirli bir grup hastada paraaortik lenfadenektomi adı altında sol renal ven seviyesine kadar aort ve vena kava inferior etrafındaki lenfatik dokuların eksize edilmesi önerilir. İleri düzey deneyim gerektiren bu prosedürde, büyük damar yaralanması, kanama, ameliyat süresinin uzaması, komşu organ yaralanması gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Ayrıca bu bölgedeki, ameliyat sırasında farkedilen bir anomali cerrahi yönetimi komplike edebilmektedir. Bu olgu sunumunda paraaortik lenfadenektomi esnasında farkedilen, retroaortik yerleşimli sol renal ven anomalisi olan endometrium kanserli bir hastanın cerrahi yönetimi tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Endometrium kanseri, paraaortik lenfadenektomi, renal ven anomalisi

ABSTRACT

Excision of the lymph nodes of the relevant organ is a general procedure in cancer surgery. In endometrial cancer surgery, it is recommended to excise lymphatic tissues around the aorta and vena cava up to the left renal vein level in a certain group of patients. In this procedure, which requires advanced experience, complications such as major vascular injury, bleeding, prolonged operation time, and organ injuries can be seen. Also, an anomaly detected in this region during surgery can complicate surgical management. In this case report, surgical management of an endometrium cancer patient with retroaortic localized left renal vein anomaly, which was noticed during paraaortic lymphadenectomy, was discussed.

Key words: endometrial cancer, paraaortic lymphadenectomy, renal vein anomaly

Alpaslan Kaban, Celal Akdemir, Fatma Ferda Verit, Işık Kaban
İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

Geliş Tarihi: 16/02/2018

Kabul Tarihi: 06/06/2020

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hst. ve Doğum Kliniği, İstanbul

İletişim: Dr. Alpaslan Kaban

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hst. ve Doğum Kliniği, İstanbul

Tel: 90 532 260 96 84

E-posta: alpaslankaban@gmail.com

Giriş

Endometrium kanserlerinin cerrahi tedavisinde pelvik/paraaortik lenfadenektomi prosedürü hem hastalığın evresini tespit etmek hemde terapötik amaçlı olarak önerilmektedir. Aslında bu hastalarda risk grupları tanımlanmış ve düşük risk grubunda lenfadenektominin gerekli olmadığı belirtilmiş olsa da FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) endometrium kanseri tanısı alan tüm hastalarda pelvik/paraaortik lenfadenektomi prosedürünü de içeren evreleme cerrahisini önerir (1). Paraaortik lenfadenektomi sahası için kabul edilen üst anatomik sınır sol renal ven seviyesidir (2,3). Bu işlem, ameliyat süresinin uzaması, kanama ve kan transfüzyonu, büyük damar yaralanmaları, komşu organ yaralanmaları (üreter, barsak vs) gibi riskleri içerir. Güvenli bir işlem için bu alanın anatomisini iyi bilmek ve paraaortik lenfadenektomi işleminde tecrübeli olmak önemlidir. Buna rağmen bu alandaki bir anatomik varyasyonun varlığı cerrahi işlemin olağan seyrini değiştirebilir. Cerrahi ekibin varyasyonu tespit etmesi zaman alabilir ve yeni anatomik planlar belirlenirken komplikasyon riski artabilir.

Bu yazıda, paraaortik lenfadenektomi için proksimaldeki anatomik sınırın tespitinde hedef yapı olan sol renal venin normal dışı seyrettiği endometrium kanserli bir hasta sunuldu. Amacımız paraaortik lenfadenektomi prosedüründe nadir rastlanan, cerrahiye komplike hale getirebilen bir anomaliye dikkat çekmek ve preoperatif değerlendirmenin önemini vurgulamaktır.

Olgu

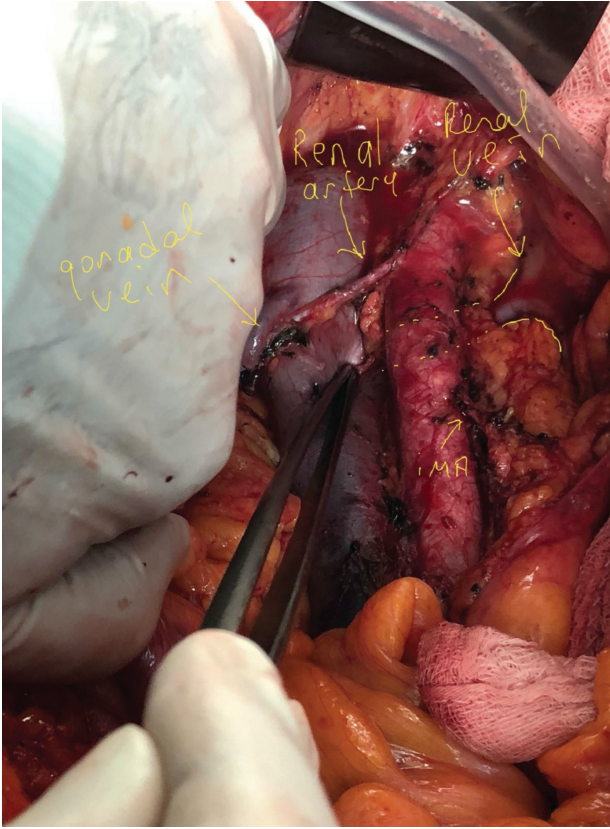
41 yaşında, 3 yıllık evli, herhangi bir hastalığı olmayan, hiç gebe kalmamış bir hasta, adet düzensizliği nedeniyle poliklinikte değerlendirildi. Muayene sonucunda vulva, vagina ve serviks doğal, uterus normalden iri saptandı. Transvaginal ultrasonografide uterin kavite içinde 4-6 cm boyutlarında hiperekojen kitle görünümü (submükoz myom? polip? tümör?) izlendi. Heriki over normal görünümdeydi. Yapılan endometrial biopsinin sonucu endometrioid tip adenokarsinom grade 2 olarak geldi. Hasta operasyon için hazırlandı. Tam kan sayımı, gebelik testi (betaHCG), açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (AST/ALT ve BUN/kreatinin), elektrolit değerleri, tiroid stimulan test (TSH), postero-anterior akciğer direk grafisi, elektrokardiografi testleri normal sınırlarda tespit edildi. Alt batın MR tetkiki istenmişti. Ayrıca üst batın MR tetkiki gerekli görülmedi. Operasyonda, genel anestezi altında median insizyonla batına girildi. Pelvik organlar normal görünümdeydi. Histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapılarak

materyal frozen kesit muayene için patoloji birimine gönderildi. Endometriumda 5 cm lik tümöral kitle ve yarıdan fazla myometrial invazyon belirtilmesi üzerine insizyon göbük üstüne çıkarılarak pelvik/paraaortik lenfadenektomiye geçildi. Bilateral pelvik lenfadenektomi sonrası, aortik bifurkasyondan proksimale doğru abdominal aorta etrafındaki lenfatik dokular diseke edilmeye başlandı. Benzer işlemle vena kava inferior etrafındaki lenfatik dokular da çıkartıldı. Standart olarak, renal ven seviyesine kadar lenfadenektomiyi gerçekleştirmek gayesiyle sol renal ven belirinceye kadar diseksiyona devam edildiği için, bu hastada da benzer yaklaşımla diseksiyonun proksimaldeki sonlanımı için sol renal ven belirlenmeye çalışıldı. Proksimale doğru diseksiyona devam edildi, diseksiyon güçlükle yapılı hale gelmesine rağmen sol renal ven belirmemişti. Bu noktada diseksiyonu durdurmak ya da proksimale doğru devam etmek ikileminde, tercihimiz diseksiyonun durdurulması yönünde oldu. Proksimale doğru diseksiyondan vazgeçilip, paraaortik ve parakaval alanlardaki daha distalde kalan lenfatik dokuların eksizyonuna geçildi. Aortanın ve vena kava inferiorun posterolateral duvarlarının diseksiyonu esnasında aortayı posteriordan çaprazlayan damar oluşumu farkedildi. Dikkatli diseksiyonla bunun retroaortik yerleşimli renal ven olduğu anlaşıldı. Bunun seviyesi diseksiyonun proksimal ucundan yaklaşık 15 cm daha aşağıdaydı (Resim 1). Bu renal venin seviyesinin birkaç cm distalinde aortayı önünden çaprazlayan ve daha ince olan, diseksiyon esnasında koruduğumuz damarın sağ renal arter olduğu sağ böbrek visualize edildikten sonra anlaşıldı. Ayrıca sağ böbreğin aşağı yerleşimli olduğu görüldü (Resim 2). Anatomik varyasyonlar detaylı olarak incelendi, ana damar yapılarında ve etraf dokularda bir komplikasyon olmadığı değerlendirildi. Paraaortik lenfadenektomi prosedürü sonlandırıldı.

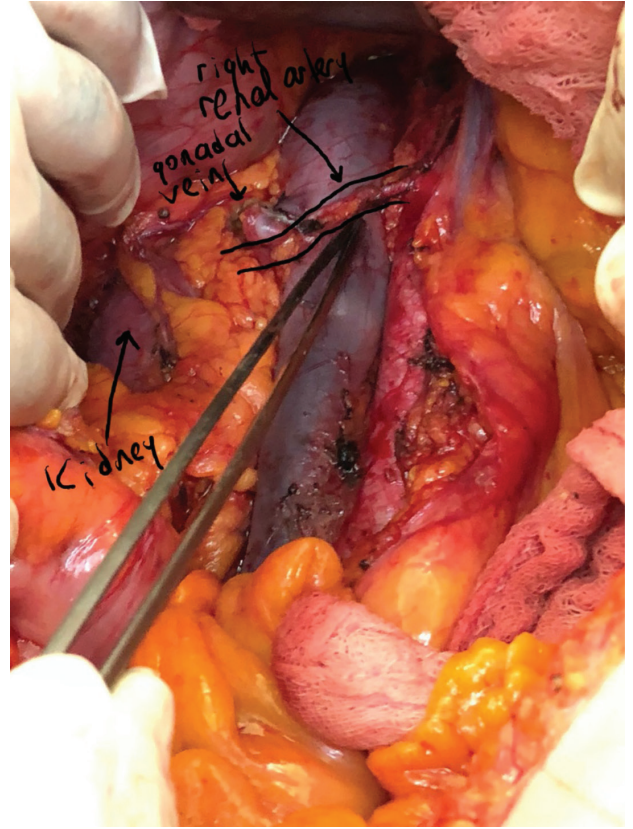
Tartışma

Bu yazıda endometrium kanserinde evreleme cerrahisinin bir parçası olan paraaortik lenfadenektomi prosedürü esnasında farkedilen retroaortik yerleşimli sol renal veni olan bir hasta sunuldu.

Sol renal ven normal anatomik durumda sol böbrekten çıktuktan sonra 2. lumbal vertebra düzeyinde aortayı önden çaprazlayarak vena kava inferiora dökülür. Bu venin anatomik lokalizasyonu, paraaortik lenfadenektomi prosedürü için önemlidir, diseksiyon sahasının üst sınırı kabul edilir. Literatürde, aortayı posteriordan çaprazlayan, retroartik yerleşimli sol renal ven oranı %1-5 arasında bildirilmektedir. Reed ve arkadaşlarının 433 hastayı değerlendirdikleri



Resim 1. Retroaortik yerleşimli sol renal ven.



Resim 2. Aşağı yerleşimli sağ böbrek ve vena kavanın önünden geçen renal arter.

çalışmalarında sol retroaortik yerleşimli sol renal ven oranının %1.8 olarak bulmuşlardır (4). Resurlu ve arkadaşları çalışmalarında 680 hastayı bilgisayarlı tomografi ile değerlendirmiş ve retroaortik yerleşimli sol renal ven oranını % 5.4 olarak bildirmişlerdir (5). Martinez ve arkadaşlarının 745 hasta içeren çalışmasında %1.3 olarak bildirmişlerdir (6). Adam ve arkadaşları 410 hastayı değerlendirmişler ve %2.4 ünde retroaortik yerleşimli sol renal ven tespit etmişler. Yeşildağ ve arkadaşları 984 hastanın %2.3 ünde sol renal venin retroaortik yerleşimli olduğunu bildirmişlerdir (7). Batur ve arkadaşları 1004 hasta içeren çalışmalarında oranı % 4.3 bulmuşlardır (8). Literatür verilerine göre retroaortik sol renal ven oranı çok düşük görünmemektedir.

Paraaortik ve parakaval alanlar lenfoadipoz doku ile çevrilidir, renal damar anomalisinin tespiti için, bu damarların posterolateral duvarlarının diseksiyonu gerekebilir. Aortanın ve vena kava inferiorun posterolateral duvarının diseksiyonu, damar yaralanması ve kanama kontrolü açısından anterior duvar diseksiyonuna göre daha risklidir.

Retroperitoneal alanda yapılan cerrahide, standart anatomiye uygun olmayan alışılmadık lokalizasyonlardaki

yapıların, preoperatif tespit edilememiş muhtemel anatomik varyasyonlar olma ihtimali nedeniyle, öncelikle korunmasının düşünülmesi ve yapının netleştirilmesi önemlidir. Burada sunulan hastada alışılan lokalizasyonda olmayan aortadan çıkan ve vena kava inferioru önünden çaprazlayarak geçen damar yapısının sağ böbreğin ana arteri olduğu diseksiyondan sonra farkedilmiştir (Resim 2). Öncesinde farkedilmemiş olmasına rağmen korunmuş olması, her böbreğin genelde tek arter ile beslendiğini düşündüğümüzde, olası böbrek kaybını önlemiştir.

Paraaortik lenfadenektomi planlanan hastalarda, renal arter-ven anomalilerinin tespiti ileri görüntüleme ile yapılabilir, ancak endometrium kanserinde preoperatif değerlendirmede rutin görüntüleme tetkikleri önerilmemektedir. Birçok rehberde, preoperatif değerlendirmede akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), tam kan sayımı ve elektrolitlerin değerlendirilmesi ve böbrek fonksiyon testleri standarttır, ileri görüntüleme tetkikleri (MR, BT, PET gibi) opsiyonel kabul edilir (3,9,10). İntraabdominal, gastrointestinal, servikal veya uzak metastazdan şüphelenilmesi durumunda, cerrahi planlamaya yardımcı olması için BT taramaları,

manyetik rezonans görüntüleme (MR) veya sistoskopi ve proktoskopi gibi ek çalışmaların gerekli olabileceği belirtilmektedir (10). National Comprehensive Cancer Network (NCCN) önerisinde ise başlangıç değerlendirmede tam kan sayımı (trombosit dahil) ve akciğer grafisi önerilmekte, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri de opsiyonel olarak belirtilmektedir (11).

Bu anomaliler ameliyat öncesinde belirlenebilirse, komplikasyon riskini azaltmak için cerrahi planlama buna göre yapılabilir. Önceden tespit edilmemiş, intraoperatif olarak farkedilmiş durumlarda cerrahinin komplike hale gelmemesi için dikkatli olunmalıdır.

Sonuç

Varyasyonlar cerrahi işlemler esnasında beklenmedik yapılar olarak karşımıza çıkabilir. Paraaortik lenfadenektomi yapılırken sol renal venin beklenen lokalizasyonunda bulunamaması durumunda retroaortik yerleşimli sol renal ven anomalisinden şüphelenilmelidir. Preoperatif olarak bilinmeyen retroaortik yerleşimli renal ven varlığında paraaortik lenfadenektomi işleminde lenfadenektomi sınırlarını belirlemek zor olabilir. Paraaortik lenfadenektomi planlanan hastalarda preoperatif görüntüleme tetkiklerinde dikkatli değerlendirmeye bu anomalinin önceden tespiti mümkün olabilir.

Kaynaklar

1. Lewin SN. Revised FIGO staging system for endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(2):215–8.
2. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):38–43.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2–30.
4. Reed MD, Friedman AC, Nealey P. Anomalies of the left renal vein: Analysis of 433 CT scans. *J Comput Assist Tomogr.* 1982;6(6):1124–6.
5. Resorlu M, Sariyildirim A, Resorlu B, Sancak EB, Uysal F, Adam G, et al. Association of congenital left renal vein anomalies and unexplained hematuria: Multidetector computed tomography findings. *Urol Int.* 2015;94(2):177–80.
6. Martínez-León JI, Doménech-Pérez C, Martínez-León J, Martínez-Castillo C, Martínez-Almagro A. Left renal vein anatomical anomalies: Radiological and surgical implications. *Phlebology.* 1998;13(4):166–70.
7. Yeşildağ A, Adanir E, Köroğlu M, Baykal B, Oyar O, Gülsoy UK. [Incidence of left renal vein anomalies in routine abdominal CT scans]. *Tani Girişim Radyol.* 2004;10(2):140–3.
8. Batur A, Serdar K, Alpaslan Y, Bora A. Rutin Abdominal BT Tetkiklerinde Sol Renal Ven Anomalilerinin Görülme Sıklığı. *Van Tıp Derg.* 2015;22(3):185–7.
9. Ward KK, McHale MT. Uterine Corpus Cancers. In: Eskander RN, Bristow RE, editors. *Gynecologic Oncology* [Internet]. Springer New York Heidelberg Dordrecht London: Springer; 2015. p. 137. Available from: www.springer.com
10. McMeekin DS. Corpus: Epithelial Tumors. In: Barakat RR, Berchuck A, Markman M, Randall ME, editors. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* [Internet]. 6th ed. Philadelphia, PA 19103, USA: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS; 2013. p. 666. Available from: LWW.com
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guideline Version 1.2016 Uterin Neoplasms. NCCN. 2016;7.

Lapatinib – Kapesitabin Tedavisi Sırasında Kranial Radyoterapi ile İndüklenen Cilt Toksitesisi: Bir Olgu Sunumu

Skin Toxicity caused by Cranial Radiotherapy in Lapatinib - Capecitabine Treatment: A Case Report

Emine Bihter Eniseler¹, Ferhat Ekinci², Atike Pınar Erdoğan², Ahmet Dirican², Gamze Göksel²

ÖZET

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanser dahil olmak üzere birçok farklı kanser türünde aşırı ekspresyona sahiptir. Meme kanserinde hastaların %15-20'sinde insan büyüme faktörü reseptörü -2 (HER-2) aşırı ekspresyonu olup hastalık progresyon riskinde artış ve genel sağ kalım süresinde azalma ile ilişkilidir. Lapatinib, HER-2 ve EGFR'nin ikisini de inhibe eden ilk tirozin kinaz inhibitörüdür. Anti - EGFR ajanlar; cilt, tırnak, saç ve göz toksisiteleri ile ilişkilendirilmektedir. Dermatolojik toksiteler tedavinin kesilmesine neden olabilmekte ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. Bu yazıda metastatik meme kanseri nedeniyle lapatinib ve kapesitabin kullanılmakta olan tüm beyin radyoterapisi sonrası, sadece yüz bölgesine lokalize fotosensitivite reaksiyonu gözlenen bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Lapatinib; meme kanseri, cilt toksitesisi

ABSTRACT

Epidermal growth factor receptor (EGFR) is over - expressed in many different types of cancer, including lung cancer, breast cancer, colorectal cancer (1). Human growth factor receptor -2 (HER-2) overexpression in 15-20% of patients with breast cancer is associated with an increased risk of disease progression and overall survival. Lapatinib is the first tyrosine kinase inhibitor to inhibit both HER-2 and EGFR (2). Anti - EGFR therapy is associated with skin, nail, hair and eye toxicities. Dermatological toxicities can cause discontinuation of treatment and affect the patient's quality of life. In this article, a case of metastatic breast cancer, using lapatinib and capecitabine, and a case with localized photosensitivity reaction only to the facial area, after all brain radiotherapy is presented.

Key words: Lapatinib; breast cancer; skin toxicity

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Manisa

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji AD, Manisa

Giriş

Küçük moleküller, özellikle tirozin kinaz inhibitörleri (TKI), günümüzde çeşitli malignitelerde hedefe yönelik tedavi ajanları olarak kullanılmaktadır. Lapatinib ditosilat (GW 572016), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 1'e (EGFR / HER1) ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'ye (HER2 / ErbB2) tirozin kinaz fosforilasyonu ve aktivasyonunu inhibe ederek tersine etki eden bir tirozin kinaz inhibitördür (1,2,3). Lapatinib, kapesitabin ile kombinasyon halinde Erb - B2 aşırı eksprese eden metastatik meme kanserinin tedavisi için onaylanmıştır (4). Lapatinib, EGFR eksprese eden hücreleri radyasyona duyarlı hale getirmektedir (5). Bununla birlikte, ciltteki EGFR'nin ekspresyonu nedeniyle sıklıkla cilt toksisitesine neden olur (5,6). Birkaç faz III çalışmasında cilt toksisitesinin oluşumu ile anti-tümör aktivitesi arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Tipik olarak bildirilen dermatolojik yan etkiler arasında akneiform döküntü, folikülit, kseroz, kaşıntı, fissürler, eritem, paronişi, hipertrikoz ve hiperpigmentasyon bulunur. Bu olgu raporunda lapatinib ve kapesitabin ile tüm beyin radyoterapisi sonrası yüz bölgesine lokalize cilt toksisitesi gelişen metastatik meme kanseri tanılı bir olgu sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

48 yaşında kadın hasta, Nisan 2017'de kendi kendine meme muayenesi sırasında ele gelen kitle nedeniyle genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Mayıs 2017'de yapılan meme manyetik rezonans görüntüleme (MR); sol meme saat 12 düzeyinde 26x23 mm boyutunda BRADS 5 özellikte ana kitle ve kitle komşuluğunda multipl satelit lezyonlar saptandı. Sol aksillar bölgede 8 mm çapında yuvarlak patolojik özellikte lenf nodunda kortikal kalınlaşma ve sol subklavyen, interpektoral alanda patolojik lenf nodları eşlik etmekteydi. Sol memede izlenen ana kitlenin tru-cut biyopsi materyali; invaziv duktal karsinom ile uyumlu olup immünohistokimyasal boyanma; östrojen reseptörü (ER) (-), progesteron reseptörü (PR) (-), c-erb-B2: (3+), Ki-67 proliferasyon indeksi %2 saptandı. Lokal ileri evre meme kanseri olarak değerlendirilip neoadjuvan kemoterapi (KT) planlandı. Haziran 2017 tarihli pozitron emisyon tomografisinde (PET/BT); sol meme üst orta kadranda malign natürlü lezyon, sol aksillada lenf nodu metastazları, sağ meme üst dış kadranda hafif hipermetabolik lezyon ile uyumlu saptandı.

Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. 4 kür adriamisin (60 mg/m²) ve siklofosamid (600mg/m²) sonrasında 12 kür haftalık paklitaksel (80 mg/m²) ve trastuzumab (4mg/kg) tedavisi neoadjuvan uygulandı.

14.12.17 tarihinde sol modifiye radikal mastektomi ve aksiller lenf nodu disseksiyonu yapıldı. Patolojik incelemede kesitlerde KT bağlı regresif fibrotik değişiklikler izlenmiş olup invaziv tümöre ait bir bulgu gözlenmedi. Bulgular kemoterapiye tam yanıt olarak değerlendirildi. Aksiller disseksiyon materyalindeki 10 lenf düğümünde metastaz saptanmadı.

Adjuvan radyoterapi (RT) uygulandı ve Transtuzumab (6 mg/kg) bir yıla tamamlanacak şekilde verildi. Batın ve toraks görüntülemeleri normal olan hasta takibe alındı. İzlemin 13. ayında hastada konuşma güçlüğü, bilinçte dalgalanma olması üzerine çekilen beyin BT'de; sol frontal bölgede 22x29x26 cm boyutlarında santral nekroz alanı içeren kitle ile uyumlu lezyon görüldü. Lezyon öncelikle metastaz ile uyumlu düşünüldü. Nöroşirurji tarafından Eylül 2019'da sol frontal bölgedeki kitleye yönelik eksiyonel biyopsi yapıldı. Yaygın nekroz ile seyreden neoplastik hücreler; ER (-), PR (-), Cerb-B2 (+3), Ki-67 %50 saptandı. Bulgular meme karsinomunun beyin metastazı olarak değerlendirildi.

Kranial RT ve eş zamanlı lapatinib ve kapesitabin (1250 mg/m²) kombinasyonu başlandı. Tedavinin 14. gününde güneş gören yüz bölgesinde eritemli püstüller lezyonlar izlendi (Şekil 1). El, ayak ya da vücudun diğer bölgelerinde benzer döküntülerin olmaması radyoterapi ile alevlenen lokal bir fotosensitivite reaksiyonu olduğunu destekledi. Lezyonların oküler bölgeye yakın olması ve mukoza tutulumunun da eşlik etmesi nedeniyle lapatinib – kapesitabin tedavisine ara verildi. Dermatoloji uzmanının önerisi ile antihistaminik ve topikal steroid tedavisi başlandı. Lapatinib – kapesitabin tedavisinin kesilmesinden sonraki dört hafta içinde lezyonlarda azalma gözlemlendi.



Şekil 1. EGFR inhibitörü ilişkili dermatolojik toksisite-akneiform rash

Tartışma

EGFR inhibitörleri, cilt döküntüsü, paronişi, kserozis, pruritus, ürtiker, cildin süperenfeksiyonu, trikomegali, hirsütizm gibi dermatolojik toksisiteler ile ilişkilidir

(6). EGFR inhibitörleriyle ilişkili cilt döküntüsü, diğer dermatolojik toksisitelere göre daha sık görülür. Doz bağımlıdır ve şiddetli derecede olabilir. Esas olarak yüz, kafatası, boyun, üst göğüs ve sırt bölgelerini etkiler. EGFR inhibitörüne bağlı deri döküntüsü aslında akneden farklı bir papülopüstüler döküntüdür, ancak sıklıkla lezyonların enflamatuvar foliküler görünümünden dolayı akneiform döküntü olarak adlandırılır (7).

Cilt döküntüleri tipik olarak EGFR tedavisinin başlamasından sonraki 8 ile 10 gün içinde başlar, yaklaşık 2 hafta içinde pik yapar ve genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki 8 hafta içinde azalır. Telenjektazi, eritem ve hiperpigmentasyon gibi post-inflamatuvar yan etkiler EGFR inhibitör tedavisinin başlamasından 5 ile 9 hafta sonra ortaya çıkma eğilimindedir.

EGFR inhibitörünün neden olduğu deri toksisitesinin hem oluşumu hem de ciddiyeti, anti-tümoral aktivite ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur (8,9).

Diğer TKI ajanlarla karşılaştırıldığında lapatinibin daha az döküntüye neden olduğu gösterilmiştir. Bir ikili EGFR (HER1) / HER2 inhibitörü olan Lapatinibin, epidermiste artmış pAKT ekspresyonuna ve azalmış p27 ekspresyonuna neden olduğu ve sadece EGFR inhibitörü ajanlara kıyasla daha az keratinosit apoptozisine yol açtığı gösterilmiştir (10).

Lapatinib ile ilişkili cilt döküntüleri genellikle grade 1 - 2 iken nadiren grade 3 - 4 toksisite izlenmektedir. Bununla birlikte, cilt döküntüleri genellikle yüzde değil, üst gövde de görülmektedir.

Ultraviyole (UV) ışınların, EGFR ekspresyonunu ve ciltteki aktivasyonunu indükleyerek rash oluşumunu tetiklediği görülmektedir; bu nedenle EGFR inhibitörleri ile tedavi edilen hastalara güneş koruyucu krem önerilmelidir (11). Cilt döküntülerinin tedavisinde Erb-B1'i hedefleyen ajanlar tercih edilmelidir. Çoğu hasta,

tedaviye ara verdikten veya tedavi sonlandırıldıktan sonra iyileşir. Klindamisin fosfat jel, enflamatuvar püstüler lezyonlar için önerilir. %1 klindamisin ve % 5 benzoil peroksit jel kombinasyonu da etkili olabilir. Tetrasiklin (günde dört kez 250 mg) veya minosiklin (günde iki kez 100 mg) dahil oral antibiyotikler de kullanılabilir (12). Topikal retinoidler genellikle tavsiye edilmez. Deri tutulumu sık veya uzun süren hastalar dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Meme kanserinde lapatinib kombinasyon tedavisi ile yapılan Faz III çalışmalarında cilt toksisitesinin sıklığı ve ilişkisi incelenmiştir (Tablo 1). Bizim olgu sunumumuzda, Lapatinib ve kapesitabin ile tüm beyin radyoterapi tedavisi sırasında gelişen cilt toksisitesinin önemi vurgulanmaktadır.

Sonuç

Lapatinib, meme kanseri tedavisi için aktif ve iyi tolere edilen oral bir ikili tirozin kinaz inhibitörüdür (2,3). En sık bildirilen advers olaylar döküntü, ishal, bulantı ve halsizliktir. Lapatinib ile ilişkili cilt döküntüleri genellikle grade 1 - 2 iken nadiren grade 3 - 4 toksite izlenir. EGFR inhibitörünün neden olduğu cilt toksisitesinin yeterli şekilde yönetilmesi hem hastanın yaşam kalitesi hem de kanser tedavisinin etkinliği açısından oldukça önem taşımaktadır. Dermatolojik toksiteleri önlemek veya etkili bir şekilde yönetmek için dermatolojik profilaksi veya dermatoloji hizmetlerinin tedavinin başlangıcından itibaren dahil edilmesi hastanın risk durumuna göre değerlendirilmelidir (11,12). UV ışınlarına yönelik koruyucu önlemler hakkında hastalar eğitilirken, tedavi sürecinde gündeme gelebilecek radyoterapinin de bizim olgumuzda olduğu gibi fotosensitiviteyi artırarak şiddetli cilt reaksiyonuna yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Tablo 1 • Lapatinib kombinasyon tedavili Faz III çalışmalarında cilt toksisitesinin sıklığı ^(13,14,15).

| Çalışma | Tedavi Kolu | n | Herhangi bir toksisite | p - değeri | Grade 3 veya daha yüksek toksisite |
|----------------------------------|--|------------|------------------------|------------|------------------------------------|
| Johnston ve diğ. ⁽¹³⁾ | Letrozol ve lapatinib Letrozol ve plasebo | 654 | %13 | <0.05 | 0 |
| Di Leo ve diğ. ⁽¹⁴⁾ | Paklitaksel ve lapatinib Paklitaksel ve plasebo | 293 286 | %43 %21 | <0.01 | %1 0 |
| Geyer ve diğ. ⁽¹⁵⁾ | Kapesitabin ve lapatinib Kapesitabin | 164 152 | %27 %15 | 0.01 | %1 %1 |

Kaynaklar

1. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *NatRevCancer* 2005;5:341-54. doi: 10.1038/nrc1609.
2. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther*. 2008;30(8):1426-47.
3. Xia W, Mullin RJ, Keith BR, Liu LH, Ma H, Rusnak DW, Owens G, Alligood KJ, Spector NL (2002) Anti-tumor activity of GW572016: a dual tyrosine kinase inhibitor blocks EGF activation of EGFR/erbB2 and down stream Erk1/2 and AKT pathways. *Oncogene* 21:6255–6263. doi: 10.1038/sj.onc.1205794
4. Cameron, David, et al. "A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses." *Breast cancer research and treatment* 112.3 (2008): 533-543.
5. Zhou H, Kim Y-S, Peletier A, McCall W, Earp HS, Sartor CI (2004) Effects of the EGFR/HER2 kinase inhibitor GW572016 on EGFR- and HER2-over expressing breast cancer cellline proliferation, radiosensitization, and resistance. *Int J RadiatOncolBiolPhys*58:344–352. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.046.
6. Galimont-Collen AF, Vos LE, Lavrijsen AP, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer* 2007;43(5): 845–851.
7. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0. Available from: (http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf). Accessed March 16, 2009.
8. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:657.
9. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013; 132:236.
10. Rodeck U, Jost M, Kari C, et al. EGF-R dependent regulation of keratinocyte survival. *J Cell Sci*. 1997;110:113–21.
11. El-Abaseri TB, Putta S, Hansen LA. Ultraviolet irradiation induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia through the activation of the epidermal growth factor receptor. *Carcinogenesis* 2006;27:225–231.
12. Alexandrescu DT, Vaillant JG, Dasanu CA. Effect of treatment with a colloidal oatmeal lotion on the acneform eruption induced by epidermal growth factor receptor and multiple tyrosine-kinase inhibitors. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:71-74.
13. Johnston S, Pippin Jr J, Pivrot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5538–46.
14. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5544–52.
15. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733–43.