

Genel Cerrahi Alanında Akademik Araştırmalar

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

Genel Cerrahi Alanında Akademik Araştırmalar

Editör

Prof. Dr. Salim Güngör

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Salim Güngör

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Haziran, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-8464-84-9

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480,
Mamak, Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
---------------------	----------

Gebelikle İlişkili Meme Kanserinde Tanı, Tedavi ve Prognoz

Ferdi Cambaztepe

BÖLÜM 2.....	15
---------------------	-----------

Multimodal Analgesia After Donor Hepatectomy

Fatih Gönültaş & Duygu Demiröz



Gebelikle İlişkili Meme Kanserinde Tanı, Tedavi ve Prognoz

Ferdi Cambaztepe¹

¹ Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ORCID:0000-0003-4754-776X

GİRİŞ

Gebelik süresince veya gebelik sonrası ilk 12 ay içerisinde meydana gelen meme kanserine gebelikle ilişkili meme kanseri(GİMK) tanımlaması yapılır (1). Meme kanseri, kadınlarda en sık görülen kanser olup insidansı da giderek artmaktadır (2). Meme kanserlerinin yaklaşık %7'si 40 yaşından küçük kadınlarda teşhis edilir ve bu yaşta kümülatif risk %0,4-0,45'tir (3). GİMK 100.000 gebelikte yaklaşık 3-7 arası oranda görülmektedir (4). Gebelik süresince ve laktasyon dönemindeki memede oluşan fizyolojik değişiklikler nadir görülen GİMK tanısının da zor konulmasına sebep olmaktadır.

TANI

Gebelik ve laktasyondaki değişiklikler fizik muayenede hekimi yanlış yönlendirebilmektedir. Meme kanserinin radyolojik tarama programları, GİMK hastalarının hem genç olması hem de yoğun memelerde düşük mammografi duyarlılığı nedeniyle genellikle tanı oranlarında düşük kalmaktadır (5). Meme ultrasonografisi duyarlılığının yüksel oluşu ve radyasyona maruziyet açısından risksiz oluşu sebebiyle tanıda ilk kullanılacak yöntem olarak belirlenmiştir (6).Manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) yeri ise tartışmalıdır.. Amerikan Kanser Derneği tarafından, genetik yatkınlığı olan (BRCA1-2) veya çocukluk çağında maligniteleri için daha önce göğüs duvarına ışınlama geçiren kadınlar gibi yüksek riskli kadınlarda tanı aracı olarak önerilmiştir (7).İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) gebelikte görülen meme kitlelerini malign- benign sitolojik ayrımı için yararlı olup, gebelikle ilişkili karsinomun gecikmiş tanısının en aza indirilmesini sağlayabilir (8). İİAB 'si gönderilen örnek patoloji ekibine mutlaka hasta hakkında bilgi verilerek gebelik veya laktasyon hikayesi belirtilmelidir. Histolojik tanı GİMK'nde altın standart tanı yöntemidir ve gebe olmayan meme kanseri ile histolojik olarak ayırım yoktur (9). GİMK de özellikle aile hikayesi ve genetik danışmanlık gün geçtikçe önemini artırmaktadır. Tripple negatif meme kanserlerinde BRCA taşıyıcılığı %20 civarında görülmektedir (10).

TEDAVİ

GİMK hastalarında genetik danışmanlık, meme radyolojisi, onkoplastik cerrahi, psikiyatri ,perinatoloji yardımı ile multidisipliner bir yaklaşım, kişiye özel tedavileri planlamak ve yetersiz tedaviyi önlemek için çok önemlidir. Gebelik dönemi ve hastalığın evresi tedavi seçimindeki en önemli kriterdir.

LOKAL TEDAVİ

Cerrahi tedavi

Lokal kontrolü sağlamak için yapılan mastektomi günümüzde gebeliğin ilk üç ayı GİMK 'inde gebeliğin sürdürülmesi isteniyorsa hala daha standart tedavidir. İleri gebelik dönemlerinde ise meme koruyucu cerrahi (MKC) yapılması

mümkündür ancak radyoterapi mutlaka doğumdan sonra tedavi planına eklenmelidir (11). Doğum ve radyoterapi arasındaki süreç sistemik tedavi planı ile doldurulabilir. Yapılan çalışmalarda evre 1-2 olan GİMK hastalarında MKC ve mastektomi uygulanan hastalar arasında hastalıksız sağkalım ve genel sağ kalımda fark olmadığı gözlemlenmiştir (12-13). Buna rağmen ilk üç ayda hasta isteği üzerine yapılan MKC sonrası radyoterapideki gecikme sebebiyle lokal nüks oranının daha yüksek oluşu hakkında hasta mutlaka bilgilendirilmelidir. Meme kanseri ile eş zamanlı gerçekleşen gebelikte ise küretaj bir zorunluluk değildir ancak tedavinin tamamlanabilme kolaylığı için hasta yeterli bilgilendirildikten sonra sonlandırma gerçekleştirilebilir (14). Gebeliğin 2. ve 3. üç aylık periyotta gerçekleşen cerrahi tedavi gebe olmayan hastalardaki tedavi ile kıyaslandığında genel olarak bir fark saptanmamıştır (15). GİMK hastalarında sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) hakkında birkaç sınırlı çalışmada Teknesyum-99 kullanılarak yapılan lenfosintigrafinin güvenli olduğu belirtilmiştir (16). SLNB için uygulanan metilen mavisi alerjik reaksiyon riski açısından önerilmemektedir (17).

Radyoterapi

Radyasyonla ilişkili riskler gebelik yaşına göre ve radyoterapideki ışınlama dozuna göre değişir. Elde edilmiş olan veriler Hiroşima-Nagasaki ve Çernobil gibi atom veya nükleer felaketlerden kurtulanlardan ve hayvan deneylerinden elde edilen datalardan kaynaklanmaktadır (18).

İlk üç aylık periyotta radyasyona maruz kalan GİMK hastalarında konjenital malformasyonlar veya gebelik kayıpları olabilir (19). MKC sonrası tamamlayıcı tedavi olan adjuvan radyoterapi gebelik seyrinde kontrendikedir ve gebelik sonrasına bırakılmalıdır. Meme radyoterapisinden sonra emzirme mümkündür. Literatüre baktığımızda yapılan çalışmalarda memeye radyoterapi alan hastaların yaklaşık %50'sinin daha sonra emzirebildiği ancak diğer memeye göre daha az süt ürettiği belirtilmiştir (20). Geç gebelik döneminde gelişen GİMK hastalarında adjuvan radyoterapi gebelik sonrası dönemde uygulanabilir.

SİSTEMİK TEDAVİ

Kemoterapi

Sistemik kemoterapi GİMK hastalarında da gebe olmayan hastalara uygulanan standart tedavi şeklinde olmalıdır. Tümör patolojisi ve hastalığın evresine göre standart yönergeleri yansıtılmalıdır. Gebelik kaybı ve fetal konjenital malformasyon riski nedeniyle ilk trimesterde kemoterapiden kaçınılmalıdır (21). Kemoterapi endikasyonu olan ilk üç aylık periyottaki GİMK hastalarında gebeliğin sonlandırılması önerilmektedir. Literatürde, ikinci ve üçüncü üç aylık periyotta kemoterapi uygulanması erken doğum ve gebelik yaşına göre fetüste gelişme geriliği yapabileceği gösterilse de uzun vadede sonuçlarının iyi yönde olduğu çalışmalar mevcuttur (22-23). Doğumdan önce

hematolojik toksisiteyi en aza indirmek için kemoterapi 35 ila 37. gebelik haftasında kesilmelidir. İlk üç aylık periyot sonrası uygulanan antrasiklinler, siklofosamid ve taksanlar, gebe olmayan hastalar için önerilen standart adjuvan veya neoadjuvan kombinasyonları GİMK hastalarının tedavisi için önerilir (24-25). GİMK hatalarında en sık kullanılan rejimlerden biri, pirubisinhidroklorür–siklofosamid ve ardından haftalık paklitakseldir (26). Triple negatif GİMK hastalarında platin türevleri etkili olabilir (27). Neoadjuvan denemeler karboplatin eklenerek patolojik tam yanıt oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir, ancak veriler sağkalım analizleri için olgunlaşmamıştır. Bu nedenle, karboplatin tedavisi gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde düşünülebilir (28-29).

Gebelik süresince metabolizmada etkili olan majör enzimlerin (CYP3A4 veya CYP2C8 gibi sitokrom p450 izoformları dahil) aktivitesinde artış olur ve bu da potansiyel olarak ilaca maruziyetin azalmasına neden olur. Albümin seviyesi gebelik esnasında değiştiğinden ve taksanlar yüksek oranda proteine bağlı olduğundan, bu durum taksan farmakokinetiğinde önemli değişikliklere yol açabilir (30-31). Antikanser ajanlarının plasentadan transferi fetal güvenlik için büyük bir sorundur. Plasenta, fetal-maternal alışverişi sağladığı gibi ayrıca fetüsün korunması ve anne vücudunun gebelik ve sonrası için hazırlanması gibi işlevleri mevcuttur. Farmasötiklerin plasentadan transferi perfüze edilmiş insan ex vivo plasentası kullanılarak iyi analiz edilebilmesine rağmen, kanser tedavisinin insan plasentası üzerindeki toksik etkileri yeterince anlaşılması için yeterli veri yoktur (32-33).

Anti-HER2 tedavisi

HER2 pozitif meme kanseri olan gebe olmayan kadınlarda Trastuzumab, birincil tedavi olarak endikedir. Trastuzumab tedavisine mümkün olduğunca erken başlanması ve sırayla değil de toksik ajanlarla birlikte uygulanması, gebe olmayan hastalarda daha iyi uzun vadeli sonuçlarla ilişkilidir (34). Yapılan çalışmalarda GİMK hastalarında kullanımında ise oligohidroamniosa sebep olduğu ve kesildiği takdirde kendini sınırladığı görülmüştür. Ancak bazı vakalarda erken doğum ve buna bağlı olarak solunum sıkıntısı sonucunda ölümle sonuçlanmıştır (35). Ancak fetüsün yanlışlıkla transtuzumaba maruziyeti gebeliğin sonlandırılmasına sebep değildir. Bu yüzden yüksek riskli durumlarda kullanılması halen tartışılan bir konudur. Patolojik tam yanıt oranını artıran trastuzumab+ pertuzumab tedavisi GİMK hastalarında kullanımına dair hiçbir çalışma mevcut değildir.

Hormonal Tedavi

Menopoz öncesi reseptör pozitif erken meme kanseri olan hastalar için, ana adjuvan hormonal tedaviyi 5 yıl boyunca kullanılacak olan tamoksifen oluşturur.

Seçici bir östrojen reseptör mod lat r  olan ve yarı ömrü uzun nonsteroid bir ajan olan tamoksifen, ilk olarak doğum kontrol ajanı olarak kullanılmıştır. Daha sonraları teratojenik bir ajan olarak kabul edildiği için kullanımı bu alanda sınırlandırıldı. Meme kanseri hücreleri üzerindeki güçlü antiöstrojenik etkileri nedeniyle, tamoksifen erken evre, hormona duyarlı meme kanseri için adjuvan tedavinin önemli bir parçasıdır ve meme kanserinin kemoprevansiyonunda etkili bir ajandır (36-38).Uzun yarı ömre sahip olan tamoksifenin kullanımından sonra kadınların en az 2 ay boyunca oluşabilecek gebelik durumunda fetüs için zararları hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir (39). Yapılan alımlarda tamoksifene bağlı oluşabilecek anomaliler arasında belirsiz genital organlar, hemifasiyal mikrozomi, mikroti ve periaurik ler deri etiketleri ve Pierre Robin sekansı sayılabilir (40-42). Bu sebeplerden dolayı doğum sonrasında kemoterapi bitiminden sonra adjuvan tedavinin parçası olan hormonal tedaviye başlamak gereklidir ve bu tedaviyi geciktirmek tamoksifenin etkinliğini azaltmamaktadır.

PROGNOZ

Meme kanseri kadınlarda en sık ve dünya çapında tüm kanserler arasında görülen en sık 2. kanserdir (43). Günümüz problemi olan geişmiş doğum yaşı sebebiyle G MK insidansında artış beklenmektedir (44,45). G MK zorlu bir klinik durumdur ve yönetiminde hem anne hem de fetüs tedavi planının içinde d ş n lmelidir. Literatüre baktığımız zaman maalesef görülmektedir ki G MK prognozu daha kötü seyirlidir. Memede oluşan dejeneratif değişiklikler ve laktasyonun etkisi ile fizik muayene ve diğer tanı yöntemlerindeki duyarlılığın azalması sonucunda gecikmiş tanı daha ileri evrede hastalığın teşhisine sebep olmaktadır.(46).

Bir diğer etken olarak da fetüsün güvenliğinin tedavi stratejisinde daha sınırlı kalınması sayılabilir (47).G MK hastalarında yüksek tümör derecesi, daha düşük hormon reseptörü ekspresyonu ve daha yüksek HER2 ekspresyonu gibi faktörlerde bu sonucun ortaya çıkmasında sebep olabilir.

SONUÇ

Gebelik ve laktasyon sürecindeki hastaların şikayetleri doğrultusunda ele gelen tüm meme kitlelerine mutlaka görüntüleme çalışması yapılmalı ve kitle natürü hakkında vakit kaybedilmeden biyopsi ile verifiye edilmelidir. G MK hem anne hem de fetüs düşünülerek deneyimli merkezlerde cerrahi onkoloji, tıbbi onkoloji, radyolog, perinatolog, radyasyon onkologu arasında multidisipliner yaklaşımda bulunulmalıdır. Uygulanacak tedavi yöntemleri fetüs için potansiyel toksisiteden uzak olduğu kadar anne için de etkili tedavi planını sunmak zorundadır.

KAYNAKLAR

1. Amant, F., Deckers, S., Van Calsteren, K., Loibl, S., Halaska, M., Brepoels, L., ... & Du Bois, A. (2010). Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. *European journal of cancer*, 46(18), 3158-3168.
2. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(1).
3. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., & Parkin, D. M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 127(12), 2893-2917..
4. Stensheim, H., Møller, B., Van Dijk, T., & Fosså, S. D. (2009). Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(1), 45-51.
5. Mandelson, M. T., Oestreicher, N., Porter, P. L., White, D., Finder, C. A., Taplin, S. H., & White, E. (2000). Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval-and screen-detected cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(13), 1081-1087..
6. Mandelson, M. T., Oestreicher, N., Porter, P. L., White, D., Finder, C. A., Taplin, S. H., & White, E. (2000). Breast density as a predictor of mammographic detection: comparison of interval-and screen-detected cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(13), 1081-1087.
7. Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., Leach, M. O., Lehman, C. D., ... & American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. (2007). American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA: a cancer journal for clinicians*, 57(2), 75-89.
8. Novotny, D. B., Maygarden, S. J., Shermer, R. W., & Frible, W. J. (1991). Fine needle aspiration of benign and malignant breast masses associated with pregnancy. *Acta cytologica*, 35(6), 676-686..
9. Loibl, S., Schmidt, A., Gentilini, O., Kaufman, B., Kuhl, C., Denkert, C., ... & Amant, F. (2015). Breast cancer diagnosed during pregnancy: adapting recent advances in breast cancer care for pregnant patients. *JAMA oncology*, 1(8), 1145-1153.
10. Couch, F. J., Hart, S. N., Sharma, P., Toland, A. E., Wang, X., Miron, P., ... & Fasching, P. A. (2015). Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *Journal of clinical oncology*, 33(4), 304-311.
11. Omranipour, R. (2020). Surgery for pregnancy-associated breast cancer. *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation*, 95-99.

12. Kuerer, H. M., Cunningham, J. D., Brower, S. T., & Tarter, P. I. (1997). Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surgical oncology*, 6(2), 93-98.
13. Rodriguez, A. O., Chew, H., Cress, R., Xing, G., McElvy, S., Daniels, B., & Smith, L. (2008). Evidence of poorer survival in pregnancy-associated breast cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 112(1), 71-78.
14. Berry, D. L., Theriault, R. L., Holmes, F. A., Parisi, V. M., Booser, D. J., Singletary, S. E., ... & Hortobagyi, G. N. (1999). Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *Journal of Clinical Oncology*, 17(3), 855-855.
15. Toesca, A., Gentilini, O., Peccatori, F., Azim, H. A., & Amant, F. (2014). Locoregional treatment of breast cancer during pregnancy. *Gynecological surgery*, 11, 279-284.
16. Spanheimer, P. M., Graham, M. M., Sugg, S. L., Scott-Conner, C. E., & Weigel, R. J. (2009). Measurement of uterine radiation exposure from lymphoscintigraphy indicates safety of sentinel lymph node biopsy during pregnancy. *Annals of surgical oncology*, 16, 1143-1147.
17. Cimmino, V. M., Brown, A. C., Szocik, J. F., Pass, H. A., Moline, S., De, S. K., & Domino, E. F. (2001). Allergic reactions to isosulfan blue during sentinel node biopsy—a common event. *Surgery*, 130(3), 439-442.
18. Amant, F., Loibl, S., Neven, P., & Van Calsteren, K. (2012). Breast cancer in pregnancy. *The Lancet*, 379(9815), 570-579.
19. Valentin, J. (2003). Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus): ICRP Publication 90 Approved by the Commission in October 2002. *Annals of the ICRP*, 33(1-2), 1-206.
20. DeCker, S., & Amant, F. (2009). Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Facts, views & vision in ObGyn*, 1(2), 130.
21. Azim Jr, H. A., Del Mastro, L., Scarfone, G., & Peccatori, F. A. (2011). Treatment of breast cancer during pregnancy: Regimen selection, pregnancy monitoring and more.... *The Breast*, 20(1), 1-6.
22. Azim Jr, H. A., Pavlidis, N., & Peccatori, F. A. (2010). Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer treatment reviews*, 36(2), 110-121.
23. de Haan, J., Verheerke, M., Van Calsteren, K., Van Calster, B., Shmakov, R. G., Gziri, M. M., ... & Amant, F. (2018). Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy:

- a 20-year international cohort study of 1170 patients. *The Lancet Oncology*, 19(3), 337-346.
24. Mir, O., Berveiller, P., Goffinet, F., Treluyer, J. M., Serreau, R., Goldwasser, F., & Rouzier, R. (2010). Taxanes for breast cancer during pregnancy: a systematic review. *Annals of Oncology*, 21(2), 425-426.
 25. Cardonick, E., Bhat, A., Gilmandyar, D., & Somer, R. (2012). Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Annals of oncology*, 23(12), 3016-3023.
 26. Bines, J., Earl, H., Buzaid, A. C., & Saad, E. D. (2014). Anthracyclines and taxanes in the neo/adjuvant treatment of breast cancer: does the sequence matter?. *Annals of oncology*, 25(6), 1079-1085.
 27. Tutt, A., Ellis, P., Kilburn, L., Gilett, C., Pinder, S., & Abraham, J. (2014, December). TNT: a randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA 1/2 breast cancer. In *San Antonio Breast Cancer Symposium* (pp. S3-01).
 28. Von Minckwitz, G., Schneeweiss, A., Loibl, S., Salat, C., Denkert, C., Rezai, M., ... & Untch, M. (2014). Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): a randomised phase 2 trial. *The lancet oncology*, 15(7), 747-756.
 29. Sikov, W. M., Berry, D. A., Perou, C. M., Singh, B., Cirincione, C. T., Tolaney, S. M., ... & Winer, E. P. (2015). Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance). *Journal of clinical oncology*, 33(1), 13-21.
 30. Isoherranen, N., & Thummel, K. E. (2013). Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes?. *Drug Metabolism and Disposition*, 41(2), 256-262.
 31. Van Hasselt, J. G. C., Van Calsteren, K., Heyns, L., Han, S., Gziri, M. M., Schellens, J. H. M., ... & Amant, F. (2014). Optimizing anticancer drug treatment in pregnant cancer patients: pharmacokinetic analysis of gestation-induced changes for doxorubicin, epirubicin, docetaxel and paclitaxel. *Annals of oncology*, 25(10), 2059-2065.
 32. Newbern, D., & Freemark, M. (2011). Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 18(6), 409-416.

33. Van Calsteren, K., Verbesselt, R., Beijnen, J., Devlieger, R., De Catte, L., Chai, D. C., ... & Amant, F. (2010). Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. *Gynecologic oncology*, 119(3), 594-600.
34. Perez, E. A., Suman, V. J., Davidson, N. E., Gralow, J. R., Kaufman, P. A., Visscher, D. W., ... & Jenkins, R. B. (2011). Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 29(34), 4491-4497.
35. Zagouri, F., Sergentanis, T. N., Chrysikos, D., Papadimitriou, C. A., Dimopoulos, M. A., & Bartsch, R. (2013). Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 137, 349-357.
36. Sonmezer, M., & Oktay, K. (2006). Fertility preservation in young women undergoing breast cancer therapy. *The oncologist*, 11(5), 422-434.
37. Jordan, V. C. (2003). Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. *Nature reviews Drug discovery*, 2(3), 205-213.
38. Fisher, B., Land, S., Mamounas, E., Dignam, J., Fisher, E. R., & Wolmark, N. (2001, August). Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. In *Seminars in oncology* (Vol. 28, No. 4, pp. 400-418). WB Saunders.
39. Tewari, K., Bonebrake, R. G., Asrat, T., & Shanberg, A. M. (1997). Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *The Lancet*, 350(9072), 183.
41. Cullins, S. L., Pridjian, G., & Sutherland, C. M. (1994). Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *Jama*, 271(24), 1905-1906.
42. Öksüzoglu, B., & Güler, N. (2002). An infertile patient with breast cancer who delivered a healthy child under adjuvant tamoxifen therapy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 104(1), 79.
43. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
44. Johansson, A. L., Andersson, T. M. L., Hsieh, C. C., Jirström, K., Cnattingius, S., Fredriksson, I., ... & Lambe, M. (2018). Tumor characteristics and prognosis in women with pregnancy-associated breast cancer. *International journal of cancer*, 142(7), 1343-1354.

45. Hartman, E. K., & Eslick, G. D. (2016). The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*, 160, 347-360.
46. Azim Jr, H. A., Santoro, L., Russell-Edu, W., Pentheroudakis, G., Pavlidis, N., & Peccatori, F. A. (2012). Prognosis of pregnancy-associated breast cancer: a meta-analysis of 30 studies. *Cancer treatment reviews*, 38(7), 834-842.
47. Martínez, M. T., Bermejo, B., Hernando, C., Gambardella, V., Cejalvo, J. M., & Lluch, A. (2018). Breast cancer in pregnant patients: A review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 230, 222-227.



Multimodal Analgesia After Donor Hepatectomy

Fatih Gönültaş¹ & Duygu Demiröz²

¹ Ass. Prof., İnönü University General Surgery Department,
ORCID: 0000-0001-7771-3891

² Ass. Prof., İnönü University Anesthesiology and Reanimation Department,
ORCID: 0000-0002-4241-4514

1. Introduction

Living liver donation is a situation where healthy individuals voluntarily participate in an important surgical intervention. Surgical technique affects pain management and open surgical technique is associated with higher pain level due to more tissue trauma. Laparoscopic surgery is less invasive and pain level is lower, while robotic surgery is associated with the least pain (1).

Postoperative pain may be due to two main mechanisms. Peripheral nociceptor stimulation (inducible by subcostal incision, costal retraction, diaphragm injury) and visceral origin transmitted by sympathetic nerves. The multifactorial nature of pain poses a significant challenge in management, and available evidence suggests that only 20-45% of patients after major abdominal surgery achieve adequate postoperative analgesia. Therefore, postoperative pain management is vital to ensure donor comfort, reduce complications and promote rapid recovery. Multimodal analgesia approaches are key strategies for effective control of pain in this process(2).

2. Multimodal Analgesia Approach

The management of perioperative and postoperative analgesia for patients undergoing donor hepatectomy has traditionally relied on opioid-based strategies, which remain the cornerstone of modern anesthetic practice. However, complications associated with systemic opioid therapy, such as sedation, respiratory depression and gastrointestinal disturbances, can impede recovery and impede efforts to enhance recovery after surgery. In the context of liver donors who do not usually use opioids, the frequency of side effects associated with opioids is particularly high, making postoperative pain control a significant challenge. Recent studies and the implementation of the Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols have provided valuable insights into optimizing pain management in living liver donors. These studies suggest the use of multimodal analgesic approaches targeting different pain receptors in the central and peripheral nervous systems with the aim of reducing opioid consumption. (3,4)

3. Regional Anesthesia Techniques

3.1. Thoracic Epidural Analgesia

Thoracic epidural analgesia is advantageous due to reduced stress response, reduction in ileus duration, reduction in pulmonary complications, effective analgesia and early mobilization. However, there is controversy about the safety and efficacy of epidural analgesia in living liver donors. Liver donors may have altered coagulation profiles and there is a rare risk of spinal or epidural hematoma from the epidural catheter. Therefore, careful examination and normalization of coagulation parameters is recommended before catheter withdrawal. the latest

ERAS guidelines recommend the use of alternative analgesic techniques such as wound infusion catheters or intrathecal opioids in combination with multimodal analgesia, rather than relying solely on epidural analgesia (5)

3.2. Intrathecal Opioids

Intrathecal opioids have proven to be a useful and effective technique for postoperative analgesia in donor hepatectomy. It offers several advantages compared to thoracic epidural analgesia. Intrathecal opioids can be administered at the lumbar level bypassing the technically challenging thoracic levels, making it a more reliable and successful technique. In addition, the use of small-diameter needles during spinal anesthesia minimizes hematoma formation. The most important advantage is the long-lasting analgesic effect after a single administration. In particular, the analgesic effect of intrathecal morphine (ITM) typically lasts 24-48 hours and the need for additional opioids is significantly reduced. The recent ERAS protocol recognized the benefits of ITM as a method of pain control for liver surgery, and this recognition emphasizes that intrathecal opioids are an integral part of perioperative pain management strategies. It should also be noted that the use of ITM is associated with side effects such as postoperative nausea and vomiting (PONV), pruritus and potential delayed respiratory depression.(4,6).

The optimal dose of ITM for donor hepatectomy has not yet been established. Meta-analyses show a wide range of morphine doses (100-800 µg) for abdominal surgery, but there are no specific guidelines for donor hepatectomy (7).

3.3.Abdominal and Trunk Blocks

3.3.1.Continuous Wound Infiltration

Continuous infusion of local anesthetics via abdominal wall catheters is effective for postoperative pain management in living donor hepatectomy. It minimizes opioid-related side effects by reducing the need for opioids. Its administration together with ITM or intravenous patient-controlled analgesia can provide comprehensive analgesia in the postoperative period. However, it may have limitations in addressing visceral pain and it should be noted that it may be less effective in the first hours after surgery. Effectiveness varies depending on factors such as type of surgery, patient characteristics, and type and dose of local anesthetics used (8).

3.3.2. Transversus Abdominis Plane Blocks

TAP blocks are valuable in the management of postoperative pain in living donor hepatectomy, and this technique involves infiltration of local anesthetics into the transversus abdominis plane providing analgesia to the anterior abdominal wall. TAP blocks in living liver donor hepatectomy provide effective

pain control, reduced opioid consumption, and reduced opioid-related postoperative complications. Subcostal and lateral approaches are commonly used for TAP blocks depending on the incision size in living liver hepatectomy. Its disadvantage is that the duration of effect does not exceed 12 hours in single-dose applications. In general, the inclusion of TAP blocks in the perioperative analgesic regimen in living donors can lead to improved patient outcomes and satisfaction (9).

3.3.3. Erector Spinae Plane Blocks

Erector spinae plane block (ESP) is a potential technique for abdominal analgesia, including living donor hepatectomy. It is thought to act by blocking the spinal nerves responsible for somatic pain and the sympathetic nerve fibers involved in visceral pain, and its exact mechanism is debated. The hemodynamic and lack of major vessels and nerve structures at the injection site reduces the risk of complications related to postoperative coagulopathy. Although our previous study showed that bilateral single-injection ESP blocks performed at the T8 level were associated with higher pain scores in the first 24 hours compared with ITM for postoperative analgesia in living donors undergoing laparoscopic right hepatectomy, the analgesia provided by ESP blocks is still considered adequate and is associated with a reduced risk of postoperative vomiting and pruritus. However, single-injection ESP blocks have a limited duration of analgesia and primarily provide intraoperative rather than postoperative pain relief. In the study conducted with bilateral catheter continuous ESP blocks, lower pain scores were obtained for up to 72 hours. Continuous ESP blocks also reduced the risk of vomiting and pruritus. Although technically more complex, continuous ESP blocks may provide longer-term analgesia and improved pain control compared to single-injection ESP blocks. Further research is needed to optimize the technique and explore long-term outcomes (11-13),

3.3.4. Quadratus Lumborum Block

Quadratus lumborum block (QLB) is a fascial plane block that is accepted as an effective technique in abdominal analgesia. QLB can be preferred depending on the anatomy and surgical region as anterior, posterior and lateral QLB. When bilateral posterior QLB and intrathecal morphine applications were compared for postoperative analgesia in living liver donors undergoing laparoscopic right hepatectomy, intrathecal morphine applications were seen to be superior in terms of analgesia, but QLB had lower postoperative pruritus (14).

3.3.5. Non-opioid Analgesics

Agents commonly used for pain management in living donor hepatectomy include paracetamol, NSAID agents ketorolac, ketamine, an NMDA receptor antagonist with sedative, analgesic, and hypnotic effects, lidocaine, a sodium

channel blocker with analgesic properties, dexmedetomidine, a potent alpha-2 agonist with hypnotic, sedative, and analgesic properties, and parecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor. Of these agents, it is recommended that NSAIDs be administered only when renal function is normal, and that the dose of paracetamol be reduced in cases where a large amount of liver parenchyma is resected. The use of non-opioid analgesics in a multimodal analgesia strategy offers a valuable option for pain management in living liver donor hepatectomy(4,15).

4. Conclusion

Postoperative pain is also a significant problem in living liver donors and may even lead to chronic pain. Traditional opioid-based strategies for pain management lead to complications that delay recovery. Recent studies and implementation of ERAS protocols have highlighted the importance of multimodal analgesic approaches in optimizing pain management. Regional or local analgesia, in combination with systemic nonopioid analgesics, plays an important role in providing effective pain control while minimizing opioid use.

References

1. Khalil A, Ganesh S, Hughes C, et al. Evaluation of the enhanced recovery after surgery protocol in living liver donors. *Clin Transplant* 2018; 32:e13342.
2. Mandell MS, Huang J, Zhao J. Enhanced recovery after surgery and practical application to liver transplantation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020; 34:119–127.
3. Hardman MI, Olsen DA, Amundson AW. Multimodal analgesia decreases postoperative opioid consumption in living liver donation. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 2021; 5:583–589.
4. Joliat GR, Kobayashi K, Hasegawa K, et al. Guidelines for perioperative care for liver surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg* 2023; 47:11–34.
5. Choi SJ, Gwak MS, Ko JS, et al. The changes in coagulation profile and epidural catheter safety for living liver donors: a report on 6 years of our experience. *Liver Transpl* 2007; 13:62–70.
6. Roy JD, Massicotte L, Sassine MP, et al. A comparison of intrathecal morphine/fentanyl and patient-controlled analgesia with patient-controlled analgesia alone for analgesia after liver resection. *Anesth Analg* 2006; 103:990–994.
7. Koning MV, Klimek M, Rijs K, et al. Intrathecal hydrophilic opioids for abdominal surgery: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis. *Br J Anaesth* 2020; 125:358–372.
8. . Lee SH, Gwak MS, Choi SJ, et al. Prospective, randomized study of ropivacaine wound infusion versus intrathecal morphine with intravenous fentanyl for analgesia in living donors for liver transplantation. *Liver Transpl* 2013; 19:1036–1045.
9. Maeda A, Shibata SC, Wada H, et al. The efficacy of continuous subcostal transversus abdominis plane block for analgesia after living liver donation: a retrospective study. *J Anesth* 2016; 30:39–46.
10. Ivanusic J, Konishi Y, Barrington MJ. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43:567–571.
11. Ivanusic J, Konishi Y, Barrington MJ. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade. *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43:567–571.

12. Gurkan Y, Aksu C, Kus A, et al. Ultrasound guided erector spinae plane block reduces postoperative opioid consumption following breast surgery: a randomized controlled study. *J Clin Anesth* 2018; 50:65–68.
13. Kang R, Chin KJ, Kim GS, et al. Bilateral continuous erector spinae plane block using a programmed intermittent bolus regimen versus intrathecal morphine for postoperative analgesia in living donor laparoscopic hepatectomy: a randomized controlled trial. *J Clin Anesth* 2021; 75:110479.
14. Elsharkawy H, El-Boghdadly K, Barrington M. Quadratus lumborum block: anatomical concepts, mechanisms, and techniques. *Anesthesiology* 2019; 130:322–335.
15. Lim KI, Liu CK, Chen CL, et al. Transitional study of patient-controlled analgesia morphine with ketorolac to patient-controlled analgesia morphine with parecoxib among donors in adult living donor liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2016; 48:1074–1076.