

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Sırasında Gelişen Masif Hidrotoraks

Massive Hydrothorax Developed During Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Case Report

Nilay BOZTAŞ,^a
Sevda ÖZKARDEŞLER,^a
Cansu BALCI,^a
Ömürhan SARAÇ^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 20.09.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 30.04.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nilay BOZTAŞ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
nilay.boztas@deu.edu.tr

ÖZET Peritoneal karsinomatozis (PK), dünyada her yıl çok sayıda hastayı etkilemektedir ve prognozu oldukça kötüdür. PK; batın içi veya dışında lokalize olan bazı tümörlerin intraabdominal yayılım formu olup hastalığın terminal evresidir ve yaşam beklentisi oldukça kısadır. Sitoredüktif cerrahi ile kombine uygulanan hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK), bu hastalarda alternatif bir tedavi yöntemidir. Cerrahi olarak görülebilen tüm tümöral oluşumların rezeksiyonunu takiben selektif kemoterapötiklerin büyük volümde sıvı ile intraperitoneal olarak verilmesi şeklinde uygulanır. Bizim amacımız, rektosigmoid tümöre sekonder PK tanısı alan olguda, cerrahi rezeksiyon sırasında kazara gelişen sağ diyafragma yaralanması ve primer sütür ile onarım sonrası görülen masif hidrotoraks gelişimini sunmaktır. Sitoredüktif cerrahi ile beraber HİPEK uygulanacak hastalarda, kazara diyafragma yaralanması ve hidrotoraks gelişebileceği göz önünde bulundularak dikkatli bir intraoperatif takiple birlikte acil toraks tüpü takılabilmesi için gerekli hazırlıkların yapılması ve ilgili cerrahi ekibin hazır bulundurulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Morbidite; peritoneal tümörler; kemoterapi, kanser, bölgesel perfüzyon; hidrotoraks; cerrahi; intraoperatif komplikasyonlar

ABSTRACT Peritoneal carcinomatosis (PC) affects many patients worldwide every year and has a poor prognosis. PC is intraabdominal disseminated form of intra- or extra-abdominal localized tumors and it is the terminal stage of the disease with low survival expectation. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) combined with cytoreductive surgery is an alternative therapy method for these patients. Following the surgical resection of the visible tumors, selective chemotherapeutics in large volume of fluid are given intraperitoneally. We aimed to present the massive hydrothorax developed after the accidental right diaphragm injury and primary suture during surgical resection in a patient with PC diagnosis secondary to rectosigmoid tumor. We consider that the patients whom will undergo cytoreductive surgery with HIPEC, must be monitored closely during operation because of accidental diaphragmatic injuries and hydrothorax development, and surgery team must be ready for emergent thoracic tube replacement.

Key Words: Morbidity; peritoneal neoplasms; chemotherapy, cancer, regional perfusion; hydrothorax; surgery; intraoperative complications

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2012;10(3):187-91

Peritoneal karsinomatozis (PK), batın içi veya dışında yerleşebilen belirli bazı tümörlerin peritona yayılımı ile kendini gösteren terminal hastalık olarak bilinir ve yaşam beklentisi oldukça kısadır.^{1,2} Cerrahi sitoredüksiyon ve peritonektomi ile kombine hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) uygulanmasına 1990 yılından itibaren başlanmıştır. Bu

girişimin yaşam süresini uzattığı ve bazı olgularda kür şansını arttırdığı bildirilmektedir.³ Bu prosedürle; makroskopik olarak görülebilen tümöral kitlenin mümkün olduğunca çıkarılması ve kalan tümöral hücrelerin intraperitoneal kemoterapötik ilaçlar ile yok edilmesi sağlanmaktadır.⁴

Biz bu olgu sunumunda, PK nedeniyle geniş rezeksiyon planlanan bir olguda, intraoperatif dönemde diyafragma hasarı sonrası primer sütür atılan bölgeden yaklaşık 3500 mL HİPEK sıvısının sağ torasik bölgeye geçişi ile hemodinamik ve solunumsal parametrelerde akut bozulma ile seyreden bir tabloyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Fiziksel durum sınıflaması ASA-II olan 49 yaşındaki erkek olgunun (59 kg, 1,80 cm), preoperatif anestezi bakısında 1,5 paket/gün/35 yıl sigara kullanımı ile sol nefrektomi ve hemikolektomi-kolos-tomi açılması nedeniyle iki genel anestezi öyküsü mevcuttu. Fonksiyonel kapasitesi > MET 4 olan olgunun preoperatif fizik bakısında herhangi bir patolojiye rastlanmadı. Solunum fonksiyon testi FEV₁ %74, FVC %72 ve FEV₁/FVC %83 idi. EKG, kanama profili, biyokimyasal tetkikleri normaldi. Sol el sırtı üzerinden 16 G venöz kanül yerleştirilip 10 mL/kg %0,9 NaCl ile sıvı yüklenmesine başlandı. EKG, noninvaziv sistemik arter basıncı, *pulse-oksimetre*, end tidal karbondioksit parsiyel basıncı (P_{ET}-CO₂) ile standart monitörizasyon sonrası hasta oturtularak postoperatif analjezi amacıyla L₂₋₃ seviyesinden epidural kateter takıldı. Anestezi induksiyonu, 2 µg/kg fentanil, 6 mg/kg tiyopental sodyum, 0,5 mg/kg rokuronyum bromür ile yapıldı. Anestezi idamesi remifentanil infüzyonu, %50 hava-O₂ ve sevofluran ile sağlandı. Operasyonun uzun sürecek olması ve geniş rezeksiyon nedeniyle hemodinamik olarak yakın takip amacıyla invaziv arter kanülü ve bazilik kateter yerleştirildi. Özofageal ısı probu takılarak sürekli vücut sıcaklığı takibi yapıldı.

Olguya; primer olarak rektosigmoid tümör kaynaklı PK tanısı nedeniyle total kolektomi, peritonektomi, omentektomi ve uç ileostomi operasyonu uygulandı.

Preoperatif dönemde kanama profili normal olan olguya intraoperatif dönemde kanama bozulğunu gösteren herhangi bir bulguya rastlanmadığı için kanama profili bakılmadı.

Operasyon yaklaşık 8 saat sürdü, operasyon boyunca toplam 700 mL kanama oldu, 1 ünite eritrosit süspansiyonu, 3000 ml %0,9 NaCl, 2000 ml İsoLyte-S, 1000 mL Ringer Laktat, 500 mL Gelofusin, 1500 mL Voluven verildi. Toplam idrar çıkışı 700 mL idi.

Cerrahi ekip intraoperatif dönemde, tümör ekizasyonu sırasında sağ diyafragmanın birkaç yerden açıldığını ve primer sütür atıldığını bildirdi, bu süreçte hastanın kan gazı takibinde ve hemodinamik parametrelerde herhangi bir bozulma izlenmedi (Tablo 1), cerrahinin başlamasından 6,5 saat sonra 7000 mL mayı (%5 Dekstroz içinde 220 mg Oksaliplatin), ısıtılarak (43°C) intraperitoneal 1 L/dk döngü hızıyla kapalı abdomen tekniği kullanılarak uygulanmaya başlandı. Uygulamanın 65. dakikasında olguda ani olarak hipotansiyon (60/30 mmHg), taşikardi (130/dakika), desatürasyon (%100'den %95'e) gelişti (Tablo 1). Oskültasyonda sağ hemitoraksta belirgin havalanma azlığı tespit edildi. Kemoterapistlerden batındaki sıvının önemli bölümünün geri alınmadığı öğrenildi. HİPEK sıvısının sağ toraksa geçtiği düşünülerek uygulama sonlandırıldı ve acil olarak sağ toraks tüpü yerleştirildi, 3500 mL HİPEK sıvısı drene edildi. Toraks bol miktarda serum fizyolojik ile yıkandı. Bu dönemde alınan kan gazında pH: 7,19, pCO₂: 47,9, pO₂: 93,2, HCO₃: 18,5, özofageal vücut ısı 37,2° C idi. Hemodinamik ve solunumsal parametreleri dakikalar içinde normale dönen olgu postoperatif dönemde izlem amacıyla yoğun bakım ünitesine devredildi. Olgu, yoğun bakımda sedasyon ve kas gevşetici uygulanarak ventilatör desteğinde izlendi, yoğun bakımda alınan ilk arteriyel kan gazında pH: 7,30, pCO₂: 32,6, pO₂: 137,3, HCO₃: 16,4, kanama profili: PT 15,8, PTT 48,2, INR 1,26 idi. Hemodinamik olarak stabil seyreden olgu postoperatif birinci gün ekstübe edildi ikinci gün sorunsuz olarak servise gönderildi (Tablo 2). Servisteki izleminde postoperatif 5. gününde toraks tüpü çıkarıldı, 12. gün yara yerinden akıntısı başlayan olguya Tigasiklin 2x50 mg intravenöz baş-

TABLO 1: Olguda intraoperatif döneme ait hemodinamik ve solunumsal parametreler.

Veriler	Zaman (saat)												
	08:30	11:00	14:00	17:00	17:10	17:20	17:30	17:35	17:40	17:45	17:50	17:55	18:00
SAB (mmHg)	135	100	90	85	80	80	80	75	60	65	80	95	100
DAB (mmHg)	75	65	50	40	40	40	40	40	30	35	40	45	45
KAH (atım/dk)	85	95	90	105	105	100	105	110	130	125	120	115	110
SVB (mmHg)	10	11	9	13	*	*	13	*	*	*	*	*	3
Isı (°C)	36.5	36.2	34.8	36.7	37.0	37.2	37.2	37.3	37.2	37.1	36.9	36.8	36.8
İdrar çıkışı (ml/saat)	100	350	550	700	*	*	*	*	*	*	*	*	800
SPO ₂ (%)	100	100	100	100	100	99	98	97	95	95	96	97	98
P _{ET} CO ₂ (mmHg)	Sp	28	29	30	*	*	*	*	*	*	*	*	30
TV (mL)	Sp	410	430	450	450	450	450	450	450	450	450	450	450
SS/dk	14	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

*Bu zaman aralıklarında kayıtlı veri bulunmaması nedeniyle ölçüm değerleri verilememektedir.

SAB: Sistolik arter basıncı; DAB: Diyastolik arter basıncı; KAH: Kalp Atım hızı; SVB: Santral venöz basınç; SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu; P_{ET}CO₂: End-tidal karbondioksit parsiyel basıncı; TV: Tidal volüm; SS: Solunum sayısı; Sp: Spontan solunum.

landı ve 10 gün boyunca uygulandı. Kontrol akciğer grafilerinde herhangi bir patolojiye rastlanmayan olgu postoperatif 24. gün sekelsiz olarak taburcu edildi.

Bu olgu sunumu hastadan bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra hazırlandı.

TARTIŞMA

Sitoredüktif cerrahi ile kombine olarak uygulanan HİPEK, önemli fizyopatolojik değişikliklerin görüldüğü teknik olarak kompleks ve süreç olarak uzun bir girişimdir.⁵ Sitoredüksiyon agresiv cerrahi, kemoterapi ve lokal hipertermi olmak üzere üç farklı tedavi yönteminden oluşmaktadır. Hipertermik peritoneal perfüzyonla birlikte uygulanan sitoredüktif cerrahi çoklu visseral rezeksiyon, peritoneal yüzeylerin lokal rezeksiyonları ve intraperitoneal kemoterapiyi içeren visseral cerrahiden oluşan kompleks bir prosedürdür. Bu hastaların perioperatif yönetimi anestezi uzmanları için oldukça zordur. Sitotoksik kemoterapi ile birlikte uygulanan bu tip major bir cerrahinin sonucu olarak da gelişecek anlamlı düzeyde morbidite sürpriz olmamalıdır. Cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve perioperatif bakımdaki iyileşmeye rağmen morbidite ve mortaliteye neden olan komplikasyonların insidansı azalmamıştır. Perioperatif morbidite genel durum, yaş ve yandaş hastalıklar gibi hasta ile iliş-

TABLO 2: Postoperatif yoğun bakım ünitesinde kaydedilen hemodinamik parametreler (veriler o güne ait değerlerin ortalaması alınarak sunulmuştur).

	Postoperatif 1. gün	Postoperatif 2. gün	Postoperatif 3. gün
SAB (mmHg)	110	120	110
DAB (mmHg)	60	75	70
KAH (atım/dk)	90	110	90
SVB (mmHg)	5	7	5
Isı (°C)	36.6	37.8	37.5
SPO ₂ (%)	99	100	100

SAB: Sistolik arter basıncı; DAB: Diyastolik arter basıncı; KAH: Kalp atım hızı; SVB: Santral venöz basınç; SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu.

kili faktörlerin yanı sıra cerrahi prosedürün kompleks oluşu ve tipi ile de bağlantılıdır. Sitoredüktif cerrahi sonrasında major mortalite ve morbidite oranları sırasıyla %19-56 ve %0-12 olarak rapor edilmiştir.⁶ Stewart ve ark.na göre sitoredüktif cerrahi sonrası görülen en sık komplikasyonlar apse, enterokutan fistül, uzamış ileus, pnömoni ve hematolojik problemlerdir.⁷ Yüz altmış dokuz hastanın dâhil edildiği 10 yıllık bir süreci içeren bir çalışmada HİPEK sonrası, postoperatif dönemde 6 hastada tüp torakostomi gerektiren pnömotoraks/hidrotoraks geliştiği rapor edilmiştir. Zanon ve ark. tarafından da sağ diyafragmatik peritonektomi uygulanan bir hastada, postoperatif dönemde perfü-

zat sıvısının masif plevral efüzyona yol açtığı ve toraks tüpü yerleştirilerek bu hastanın tedavi edildiği bildirilmiştir.⁸

HİPEK öncesi batin içine sağ ve sol subfrenik, derin ve yüzeysel pelvis boşlukları olmak üzere dört ayrı bölgeye kateter yerleştirilir ve batin kapatılır. Belirli miktarda kemoterapötik içeren sıvı ısıtılarak 1 L/dk döngü hızında 90 dk süreyle uygulanır. Kapalı abdomen tekniği ile HİPEK uygulanması sırasında intraabdominal basınç artışı, buna bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma ve hava yolu basıncında artış ile oksijenasyon oranında azalma ve santral venöz basınçta ani artış beklenen fizyopatolojik değişikliklerdir.^{5,9} İntraoperatif dönemde diyafragmatik peritonun sıyrılması işlemi, diyafragma kası üzerinde mekanik ve termal hasara yol açabilir. Genellikle HİPEK sırasında plevral kavite ile batin arasındaki intraperitoneal sıvı geçişi klinik olarak belirlenemeyebilir ve postoperatif dönemde doku hasarına sekonder inflamatuvar reaksiyonun da bir sonucu olarak eksuda üretimi şeklinde karşımıza çıkabilir.

İntraoperatif dönemde cerrahi ekip tarafından sağ diyafragmada birden fazla yerde hasar ve primer sütürle onarım bildirilen bu olguda, intraoperatif dönemde HİPEK uygulanmasının sonlarına kadar, ciddi bir hemodinamik bozulma, oksijenasyonda kötüleşme veya kanama profilinde bozulmayı düşündürecek herhangi bir bulgu gelişmemiştir. Ancak HİPEK uygulamasının 65. dakikasında sistemik arter basıncında gözlenen ani düşüş ve oksijenasyondaki bozulma anestezi ekibi için uyarıcı olmuştur. Kemoterapistlerden verilen sıvının anlamlı miktarının geri alınmadığının öğrenilmesi sonucu masif hidrotoraks geliştiği düşünülmüş ve cerrahi ekip tarafından acil olarak takılan toraks tüpü sonrası sistemik arter basıncında düzelme olmuştur. Kusamura ve ark. bu tip komplikasyonların önlenmesi için peritoneal sıyırma sonrası diyafragma bütünlüğünün inspeksiyonunun yapılmasının, görülebilen kesilerin tamir edilmesinin ve sitoreduksiyon sonrası toraks tüpü takılmasının gerekli olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁰ Ahmad ve ark. da diyafragmatik peritonektomi yapılacak hastalarda semptomatik postoperatif plevral

efüzyon gelişimini önlemek için profilaktik göğüs tüpü takılması gerektiğini bildirmişlerdir.¹¹ Ancak göğüs tüpü takılması işlemi de tamamen sorunsuz bir uygulama olmayıp belirli oranda bir morbiditeye sahiptir. Bu nedenle diyafragmatik peritonektomi vakalarında dikkatli bir şekilde cerrahi inspeksiyon yapılarak diyafragma yaralanması olup olmadığının tespit edilmesi ve postoperatif dönemi de içerecek şekilde vital fonksiyonların ve kan gazlarının yakın takip edilmesi önemlidir. Biz, şimdiye kadar sitoreduktif cerrahi yapılan olgu serilerini içeren çalışmalarda intraoperatif dönemde gelişen ve hayatı tehdit edici boyuta ulaşan akut bir komplikasyon olarak tanımlanmış masif hidrotoraks bildirimine literatürde rastlamadık. Bu olguda, toraks içine akut olarak fazla miktarda sıvı geçişinin diyafragmadaki primer onarım uygulanan hasarlı bölgeden olduğunu düşünmekteyiz. İntraabdominal basıncın artmış olması ve intaperitoneal sıvı sıcaklığının yüksek olmasının, primer onarım yapılan diyafragma bölgesini giderek daha hassas bir hale getirdiği kanısındayız. Olgumuzda toraks içine yüksek ısıdaki sitotoksik kemoterapötik ajan (Oxaliplatin) içeren perfüzyon sıvısının geçmesi nedeniyle toraks bol miktarda serum fizyolojik ile yıkanmıştır. Literatürde kateter malpozisyonuna bağlı farklı kemoterapötik ajanların toraks içine ekstrasvazasyonu ile ilgili yedi adet olgu bildirilmiştir. Bu olgularda tedavi amaçlı açık mediastinal irrigasyon ve dimetilsulfoksit uygulanmış ağrı, yüksek ateş ve lökositoz görülmüş ancak olguların tümünün sekelsiz iyileştiği rapor edilmiştir.¹² Sitotoksik ajanların intratorasik ekstrasvazasyonunda en iyi tedavi yönteminin ne olduğuna dair bilgiler çok sınırlıdır.¹³ Bu ajanın hemen dilüye edilmesinin faydaları tartışmalıdır. Göreceli olarak daha düşük miktarda bulunan ajanın dilüsyonu onun toksik etkilerini azaltmaya yarayabilir.

Ancak, konsantre bir solüsyonu dilüye etmek onu daha geniş bir alana dağıtmaya ve böylece hasarı da artırmaya neden olabilir. Duhrsen ve ark. torakal ekstrasvazasyon yaşanan 6 olgudan birinde 1,5 L sıvı ile mediasteni yıkayıp aspire etmişler ve ekstrasvaze olan sitotoksik ajanın %0,03'nün geri alındığını bildirmişlerdir.¹⁴ Doku hasarını engelle-

mek amacıyla kortikosteroid, hyaluronik asit gibi antidot uygulaması da başka bir tedavi modeli olsa da kontrollü insan çalışmalarının olmayışı ve bu ajanların intratorasik kullanımının sonuçlarının bilinmiyor oluşu bu tedavi yöntemlerini sınırlandırmaktadır.

Bu olgu postoperatif dönemde 24 saat gibi kısa bir süre içinde mekanik ventilasyondan ayrılıp ekstübe edilebilmiş, olguda ateş yüksekliği, lökositoz, göğüs ağrısı, solunum sıkıntısı gibi akciğerlerle ilgili bir hasar ya da pnömoni lehine yorumlanabilecek bir bulgu gelişmemiştir ve cerrahi bir müdahale de gerekmesiz sekelsiz bir şekilde taburcu edilmiştir.

Sitoredüktif cerrahi ile beraber HİPEK uygulanacak hastalarda, özellikle diyafragma yaralanması gerçekleştiğinde hidrotoraks gelişebileceği göz önünde bulundurularak kemoterapistlerle koordineli bir şekilde çalışarak dikkatli bir intraoperatif takibin olması, acil toraks tüpü takılabilmesi için gerekli hazırlıkların yapılması ile hayatı tehdit eden masif hidrotoraks gibi bir komplikasyon gelişimi önlenir. Böyle bir komplikasyon gelişmiş ise de acilen toraks tüpü takılıp bu sıvının drenajının sağlanmasının yanı sıra sitoksik ajanın dilüye edilmesi ve toraksın yıkanmasının olası bir akciğer hasarını önleme de yardımcı olabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- López-Berlanga JL, De Miguel A, Elvira A. [Anesthesia and postoperative care of 11 patients undergoing peritonectomy and hypothermic intraperitoneal chemotherapy]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2004;51(8):423-8.
- Roviello F, Caruso S, Marrelli, Pedrazzini C, Neri A, De Stefano A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *G Chir* 2011;32(4):211-33.
- Königsrainer I, Beckert S, Lehmann T, Ladurner R, Brücher B, Königsrainer A. [Peritoneal carcinomatosis]. *Chirurg* 2011;82(4):375-80; quiz 381.
- Vásquez Jiménez W, González Bayón L, García-Sabrido JL, González Moreno S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for Peritoneal Malignant Disease. *Clin Transl Oncol* 2010;12(12):794-804.
- Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008;63(4):389-95.
- Müller H, Hahn M, Weller L, Simsa J. Strategies to reduce perioperative morbidity in cytoreductive surgery. *Hepatogastroenterology* 2008;55(86-87):1523-9.
- Stewart JH 4th, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol* 2005;12(10):765-77.
- Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28(10):1040-5.
- Miao N, Pingpank JF, Alexander HR, Royal R, Steinberg SM, Quezado MM, et al. Cytoreductive surgery and continuous hyperthermic peritoneal perfusion in patients with mesothelioma and peritoneal carcinomatosis: hemodynamic, metabolic, and anesthetic considerations. *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):334-44.
- Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006;106(5):1144-53.
- Ahmad SA, Kim J, Sussman JJ, Soldano DA, Pennington LJ, James LE, et al. Reduced morbidity following cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. *Ann Surg Oncol* 2004;11(4):387-92.
- Bozkurt AK, Uzel B, Akman C, Özgüroğlu M, Molinas Mandel N. Intrathoracic extravasation of antineoplastic agents: case report and systematic review. *Am J Clin Oncol* 2003;26(2):121-3.
- Schulmeister L, Camp-Sorrell D. Chemotherapy extravasation from implanted ports. *Oncol Nurs Forum* 2000;27(3):531-8; quiz 539-40.
- Dührsen U, Heinrichs V, Beecken WD, Herbst K, Mross K, Hossfeld DK. Local and systemic sequelae of mediastinal daunorubicin extravasation in a patient with acute myelomonocytic leukemia. *Ann Oncol* 1997;8(11):1167-8.