

Yumuşak Doku Sarkomlarında Tedavi Sonuçlarımız

In Soft Tissue Sarcomas Our Treatment Results

Mehtap DALKILIÇ ÇALIŞ, Alpaslan MAYADAĞLI, Oktay İNCEKARA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

ÖZET

Amaç: Yumuşak doku sarkomları tüm yetişkin kanserlerinin %0.8'ini oluşturur. Her yaşta görülme oranına karşın, yaşla birlikte görülme sıklıkları da artar. Yumuşak doku sarkomlarında prognozu etkileyen faktörler kesin olarak belirlenememiştir. Radyoterapi, bugünkü yumuşak doku sarkomlarının standart tedavisinde kesin yerini almış, kemoterapinin yeri de sorgulanmaya başlamıştır. Bu çalışmada kliniğimize başvuran yumuşak doku sarkomlu hastalar retrospektif olarak; nüks, metastaz ve toplam sağ kalım yönünden araştırılarak istatistiki olarak değerlendirilmiştir. (Kaplan Meier ve Long Rank testleri kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.)

Gereç ve Yöntem: 1990-2000 tarihleri arasında yumuşak doku sarkomu tanısıyla takip edilen 144 hasta mevcuttur. Ortalama yaş 43'tür. (3-83 yaş) %39'u 55 yaş üstündedir. Erkek hasta 76, kadın hasta 68'dir. Erkek/Kadın oranı 1,1'dir. En sık leiomyosarkom (%20, n=29), 2. sıklıkla malign fibröz histiositom (%15, n=21), 3. sıklıkla liposarkom (%12, n=17) görülmüştür. Uylukta, gluteal bölge ve omuzda en sık malign fibröz histiositom, batin ve pelviste leiomyosarkom, retroperitoneal bölgede liposarkom görülmektedir. Tümörün en sık yerleşim yeri alt ekstremitedir. (n=27, %18) Tümör çapı ortalama 12 cm'dir. (2-40 cm) 55 hasta stage IV (%38), 56 hasta stage III (%39), 23 hasta (%23) stage I-II idi. En sık akciğer metastazı görülmüştür. (42 hasta) 114 hastaya (%80) sistemik kemoterapi, 79 hastaya (%55) radyoterapi uygulanmıştır. Sadece kemoterapi 58 hastaya, sadece radyoterapi 23 hastaya uygulanırken; 56 hastaya kemoterapi ve radyoterapi uygulanmıştır. En çok MEID protokolü uygulanmıştır. (n=98, %87) 1, 3 ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %62, %26 ve %15'tir.

Sonuç: Çalışma grubumuzda; genel sağ kalıma etkili faktörler olarak; yaş ($p=0.0029$), stage ($p=0.0000$), lenf nodu tutulumu ($p=0.0000$), radyoterapi uygulanması ($p=0.0312$) * postoperatif ($p=0.0000$)*, kemoterapi uygulanması (neoadjuvant veya adjuvant ($p=0.0000$), kemoterapi rejimi olarak MEID uygulanması ($p=0.0192$), metastaz bulunması ($p=0.0001$) ve metastazektomi uygulanması ($p=0.0269$) bulunmuştur. Nükle etkili faktörler olarak; histopatolojik subtip ($p=0.0499$), tümörün derin yerleşimi ($p=0.0366$) ve lenf nodu tutulumu ($p=0.0000$) bulunmuştur. Metastaza etkili faktörler olarak; histopatolojik subtip ($p=0.0496$), grade ($p=0.0363$) ve yerleşim yeri ($p=0.0210$) tespit edilmiştir. **Anahtar Kelimeler:** Yumuşak doku sarkomları, prognostik faktörler, cerrahi, radyoterapi, kemoterapi

SUMMARY

Purpose: In adult cancers %0.8 of soft tissue sarcoma. It's seen in all age groups but with age occurrence percentage increases. Factors affecting prognosis in soft tissue sarcomas have not been definitely determined yet. Radiotherapy has taken its place in the standard treatment of soft tissue sarcomas and chemotherapy's place is being questioned. In this study, patients that came to our clinic with soft tissue sarcoma have been investigated regarding relapse, metastasis and total survival retrospectively and statistically evaluated (Kaplan Meier and Long rank tests are used, $p < 0.05$ is accepted meaningful)

Material and Procedure: 144 patients diagnosed soft tissue sarcoma have been followed up between the years 1990-2000. the average age is 43(3-83 years) and %39 is over the age of 55.76 of the patients are male and 68 are female. The male/female ratio is 1.1. The most often seen one is Leiomyosarcoma (%20, n=29), 2nd often seen one is Liposarcoma (%12, n=12). Malignant fibrous histiocytoma is seen mostly in the thigh gluteal area and shoulder. Leiomyosarcoma in the abdomen and pelvis, liposarcoma in the retroperitoneum. The tumour often develops at the lower extremities (n=27, %18). Tumour's average diameter is 12 cm. (2-40 cm). Of these patients 55 were stage IV (%38), 56 were stage III (%39) and 23 were stage I (%23). Metastasis has been seen in the lungs mostly (42 patients). 114 patients (%80) had systematic chemotherapy, 76 patients (%55) had radiotherapy and 56 patients had both chemotherapy and radiotherapy. Mostly MEID protocol had been applied (n=98, %87). 1, 3 and 5 year survival percentage is 62%, 26% and 15% respectively.

Conclusion: In our working group factors effecting survival were found as: age ($p=0.0029$), stage ($p=0.0000$), Lymph node involvement ($p=0.0000$), radiotherapy ($p=0.0372$) [postoperative ($p=0.0000$)], chemotherapy (neo-adjuvant or adjuvant ($p=0.0000$), MEID application as chemotherapy regime ($p=0.0197$), presence of metastasis ($p=0.0001$) and application of metastasectomy ($p=0.0296$): factors effecting recurrence were found as: histopathological subtype ($p=0.0499$), deeply embedded tumour ($p=0.0366$) and lymph node involvement ($p=0.0000$). Factors effecting metastasis were found as: histopathological subtype ($p=0.0496$), ($p=0.0363$) and location ($p=0.0210$). **Key Words:** Soft tissue sarcomas, prognostic factors, surgery, radiotherapy, chemotherapy.

Yazışma Adresi:

Dr. Mehtap DALKILIÇ ÇALIŞ
İncirli Cad. Ülkü Sok. 5/8 34740 Bakırköy/İstanbul
Tel:02126601665 Fax:02125704247
E-posta: mehtapdalk@usa.net

GİRİŞ

Yumuşak doku tümörleri kısaca "iskelet dışı mezenkimal neoplaziler" olarak tanımlanırlar. Lenforetiküler sistem, beyin, beyin zarları ve visseral organların nonepitelial tümörleri bu tanımlamanın dışında kalmaktadır.

Yumuşak doku tümörlerinin malign formları olan sarkomların ABD'de %0.8 oranında görüldüğü ve bütün kanser ölümlerinin %2'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Kadın/erkek oranı:1'dir. Her yaşta görülmesine karşın, yaşla birlikte görülme sıklıkları da artar. 15 yaş altındakilerde %15 oranında görülürken, bu oran yaş üzerinde %40'a yükselir.⁽¹⁾

Yumuşak doku sarkomları; en sık kas gruplarında meydana gelmelerine rağmen subkutan dokuda da gelişebilir. Cerrahi rezeksiyon yayılımının potansiyel paternini değiştirir. Cerrahi maniplasyon sayesinde ortalama salınan tümör hücreleri kompartman boyunca hematoma sayesinde taşınırlar. Tedavinin cerrahi ve radyoterapötik prensipleri bu bilgiler üzerine dayalıdır.⁽²⁾ Bu tümörlerin hem nadir görülmeleri, hem de oldukça geniş histolojik farklılıklara sahip olmaları nedeniyle, tedavi sonuçlarını belirleyecek çok geniş sayıları kapsayan randomize çalışmalar yoktur.⁽³⁻⁶⁾ Tanı konulduğunda, hastaların %90'ında metastaz yoktur ve bölgesel hastalık tablosuyla tedaviye alınır. geniş cerrahi yaklaşımlarla ya da sınırlı cerrahi ve radyoterapi ile, küçük çaplı ve düşük grade'li tümörlerde, bölgesel kontrol çok iyi sağlanabilmektedir.⁽⁷⁾ Ancak, yüksek grade'li, geniş kitle oluşturan sarkomlarda, özellikle ekstremitelerin distal bölgelerinde yerleşmiş tümörlerde sınırlı cerrahi çok güçtür. Bu özellikteki tümörlerde preoperatif dönemde uygulanacak yeni yaklaşımlarla, ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanabileceği gösterilmiştir.⁽⁸⁻¹⁴⁾ Lokal kontrolün bu kadar iyi sağlanabilmesine rağmen, olguların yarısında, başta akciğere olmak üzere uzak metastazlar gelişmekte ve hastalar kaybedilmektedir.

Bu nedenle, yumuşak doku sarkomların tedavisinde yeni arayışlar gündeme gelmiş, mikrometastazların önlenmesi ve varsa metastazların kontrol altına alınabilmesi için tedavide kemoterapinin yeri sorgulanmaya başlanmıştır.^(9, 15-17)

Yumuşak doku sarkomlarında prognozu etkileyen faktörleri incelemek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Rolü olduğu düşünülen faktörler; tümör grade'i, büyüklüğü, derinliği, histolojik subtıp, uzak metastaz görülmesi, tümör lokalizasyonu, yaş, cins, predispozan faktörler (Recklinghausen Hastalığı, radyoterapi, lenf ödem vs.), nodal tutulum, uygulanan cerrahi girişimin niteliği (cerrahi sınırların durumu), kemik ve nörovasküler yapıların invazyonu, kemoterapi (neoadjuvant-adjuvant) ve radyoterapidir.^(8, 18-27) Bugün için yumuşak doku sarkomlarının en doğru şekilde tedavi edilebilmesinin; patoloji, radyoloji, ilgili cerrahi bölüm, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi uzmanlarından oluşacak deneyimli bir grubun birlikte çizecekleri bir program çerçevesinde mümkün olabileceği kabul edilmektedir.^(8, 15, 16)

Gereç ve Yöntem

Şişli Etfal Araştırma ve Eğitim Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniğine 01. 01. 1990-01. 01. 2000 tarihleri arasında yumuşak doku sarkomu histopatolojik tanısı ile başvuran hastalardan takibi mevcut olan 144 hasta retrospektif olarak; cins, yaş, histopatolojik subtıp, grade, yerleşim yeri, tümör büyüklüğü, lenf tutulumu, biyopsi ve cerrahi şekli, cerrahi sınırların durumu, uygulanan tedavi modaliteleri ve evrelerine göre; nüks, metastaz ve toplam sağ kalım yönünden araştırılarak istatistiki olarak değerlendirilmiştir. (Kaposi sarkomu tanıli hastalar dahil edilmemişlerdir.) İstatistiki olarak Kaplan Meier ve Long Rank testleri kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

• En genç olgu, 3, en yaşlı olgu 83 yaşındadır, Ortalama yaş 43'tür. %39'u 55 yaş üstündedir. Erkek/Kadın oranı 1,1'dir (Tablo-1)

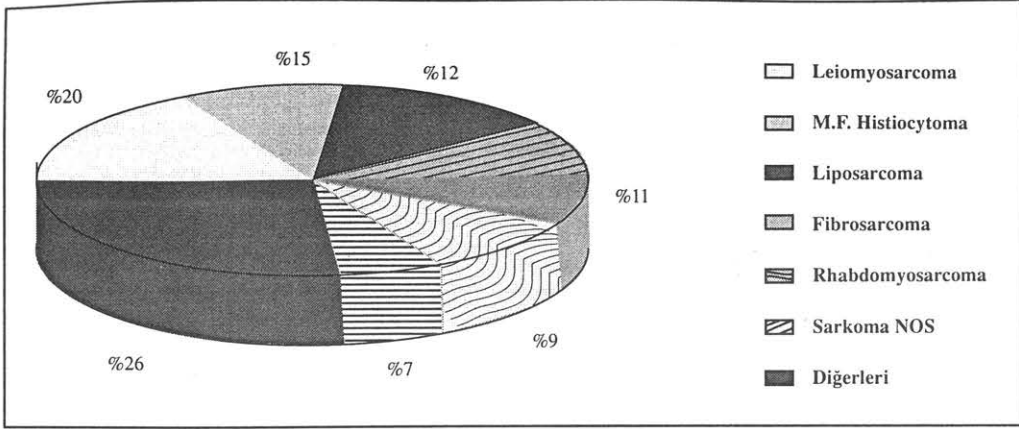
Tablo - 1: Hasta dağılımı

YAŞ GRUPLARI	KADIN	ERKEK	TOPLAM
0-9	1	3	4
10-19	4	12	16
20-29	8	13	21
30-39	13	7	20
40-49	16	11	27
50-59	12	13	25
60-69	10	13	23
70-79	4	2	6
80-89	0	2	2
TOPLAM	68 (%47)	76 (%53)	144

• En sık leiomyosarkom (% 20, n=29), 2.ci sıklıkla malign fibröz histiositom (% 15, n=21), 3.cü sıklıkla

liposarkom (% 12, n=17) görülmüştür (Grafik-1)

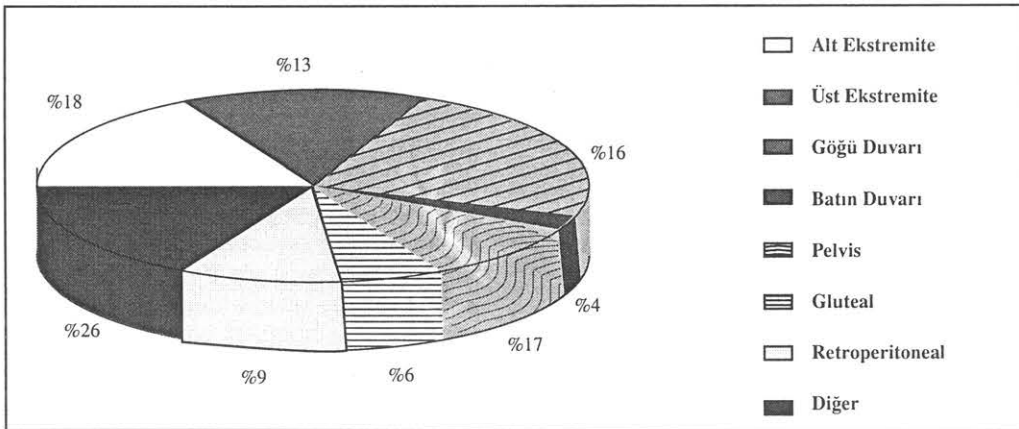
Grafik -1: Histopatolojik tanıya göre görülme oranları



• Uylukta, gluteal bölge ve omuzda en sık malign fibröz histiositom, batın ve pelviste leiomyosarkom,

retroperitoneal bölgede liposarkom görülmektedir. (Grafik-2)

Grafik -2: Tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı



• Patolojik tanılamada rade derecelenmesi belirtilen vaka sayısı 61 olup (%43), derecelenme düşük grade'li 14 hasta (%10) ve yüksek grade'li 47 hasta (%33) olarak belirtilmiştir. 83 hastanın (%57) grade derecelendirilmesi belirtilmiştir.

• En sık (102 hasta, % 71) eksizyonel biyopsi uygulanmıştır. İnziyonel biyopsi 30 hastaya (%21), ince iğne aspirasyon biyopsisi 11 hastaya (%8) uygulanmıştır.

• Marjinal eksizyon (n=46, %31), geniş eksizyon (n=34,%24), radikal cerrahi (n=23,%16), intrakapsüler eksizyon (n=8,%6) uygulanmış olup; 33 hastaya (%23) cerrahi girişim uygulanmamıştır.

• Cerrahi sınırlarında tümör durumu hastaların % 17'sinde (+), % 20'sinde (-) tir, % 63'ünde belirtilmemiştir.

• Tümör büyüklüğünün belirtilmiş olduğu hasta sayısı 124'tür. 20 hastanın tümör boyutları bilinmemektedir. Ölçülen tümör boyutu ortalama 12'dir. (2-40 cm) 5 cm ve küçük 28 hasta (23), 5 cm'den büyük 96 hasta (%77) mevcuttur.

• Kliniğimize başvuru sırasında 89 hasta (%62) lokal hastalıklı (Stage I-II-III), 50 hasta (%35) lokal+metastatik hastalıklı, 5 hasta (%3) metastatik hastalıklı idi. (Tablo-2)

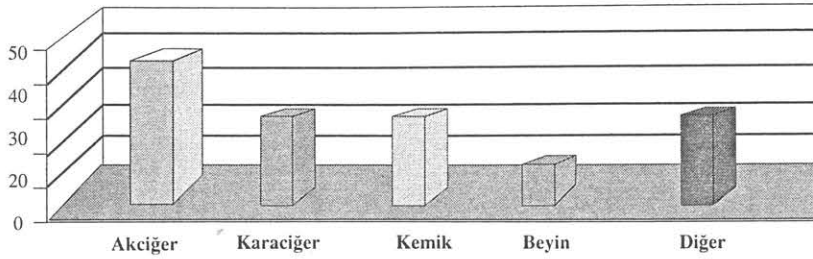
Tablo -2: AJCC 1998 stajin sistemine göre hastaların dağılımı

Stage		Hasta sayısı	Sıklık (%)
Stage I	IA	6	4
	IB	-	-
Stage II	IIA	18	13
	IIB	9	6
	IIC	-	-
Stage III		56	39
Stage IV		55	38

- Başvuru sırasında 45 hastada (%31) lenf tutulumu mevcuttur, 99 hastada (%69) mevcut değildir.
- Lenf nodu tutulumunun görüldüğü histolojik subtipler: Leiomyosarkom 12, liposarkom 4, fibrosarkom 4, sarkom NOS 4, malign fibröz histiositom 4, küçük hücreli sarkom 3, angiosarkom 2, epiteloid sarkom 1,

dermatofibrosarkom 1, synovial sarkom 2, rhabdomosarkom 5, sınıflandırılmayan 3 hasta. Bu hastaların hepsinde başvuru sırasında lenf nodu metastazı ile birlikte uzak organ metastazı mevcuttu.

- En sık akciğer metastazı gelişmiş, en az beyin metastazı görülmüştür. (Grafik-3)



* Kliniğimizde 137 hastaya (%95) tümöre yönelik tedavi, 5 hastaya (%3) destekleyici tedavi uygulanmıştır

olup, 2 hasta (%2) cerrahi sonrası adjuvant tedavi uygulanmaksızın takiptedir.(Tablo-3)

Tablo -3: Hastalarımıza uygulanan tedavi kombinasyonları

Kemoterapi	Preo RT	Postop RT	Pre-postop RT	Palyatif RT	RT (-)	Toplam
Neoadji	3	-	-	1	4	8
Neoadji+adj	1	27	1	-	23	52
Adjuvant	2	1	1	1	2	7
Metastatik	-	8	-	10	29	47
KT(-)	3	13	-	7	7	30
Toplam	9	49	2	19	65	144

- * I. seri kemoterapi 113 hastaya uygulanmıştır. En çok MEID protokolü uygulanmıştır. [(n=98,%87)ortalama 6 kür], CyVADIC 4, VAC 4, VEC 2, VACA 2, PV 1, CV 1, MTX+CDDP 1 hastaya uygulanmıştır.
- * .seri kemoterapi 10 hastaya uygulanmıştır. MEID 5 hastaya (6 kür), VAC 1 hastaya, VEC 1 hastaya, Docetaxel 1 hastaya (3 kür), Paclitaxel 2 hastaya (9 kür) uygulanmıştır.
- * 2 hastaya 2. primer tümör nedeniyle kemoterapi uygulanmıştır.
- * Lokal hastalıkta optimal güvenlik sınırıyla primer tümör sahası ışınlanmış, lokal+metastatik hastalıkta

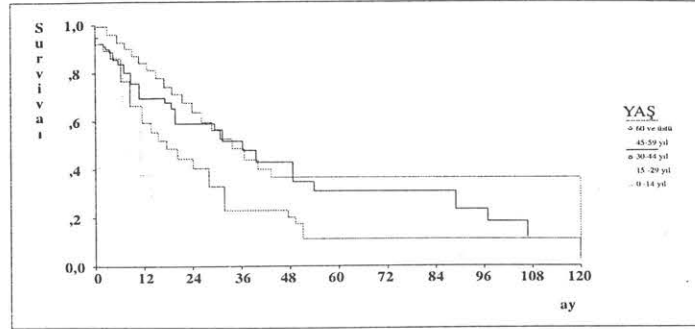
primer tümör ve ışınlanabilecek metastatik alanlar varsa bunlarda tedavi edilmiştir. Kemik, beyin, akciğer, sinüsler gibi bazı metastaz bölgeleri radyoterapi uygulanan yerlerdir.

- * Radyoterapi; preoperatif ve postoperatif 30-70 Gy, palyatif 8-60 Gy dozlar arasında uygulanmıştır.
- * 10 hasta kemoterapiden, 8 hastada radyoterapiden, 7 hastada kemoterapi+radyoterapiden sonra olmak üzere toplam 25 hastada (%18) nüks gelişmiştir. Nüks ortaya çıkana kadar geçen süre ortalama 15.4 aydır. (2-48 ay)
- * Halen 29 hasta (%20) hastaliksız, 17 hasta (%12)

hastalıklı olarak yaşamaktadır, 98 hasta (%68) eksitus olmuştur. 1 hasta kronik böbrek yetmezliği, 1 hasta intihar, 2 hasta daha kötü histolojik yapıya sahip 2. primer tümör nedeniyle kaydedilmişlerdir. * 1,3ve5 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %62, %26 ve %15'tir.

* 15 yaşından küçükler ve 60 yaşından büyüklerde sağ kalım süresi diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak düşüktür.($p=0,0029$) Yaş grupları ile nüks metastaz arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. (Grafik -4)

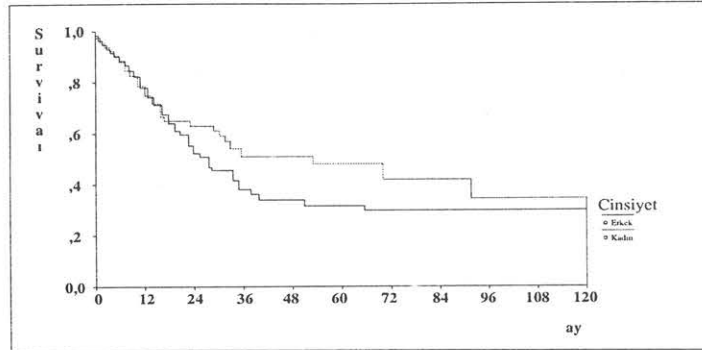
Grafik -4: Yaş grupları ile genel sağ kalım arasındaki ilişki



* Kadınlar ortalama 53 ay, erkekler 37 ay yaşamışlardır. Nüks, metastaz ve genel sağ kalım açısından her iki

cins arasında farklılık yoktur. (Grafik-5)

Grafik -5: Cinsiyet ile genel sağ kalım arasındaki ilişki

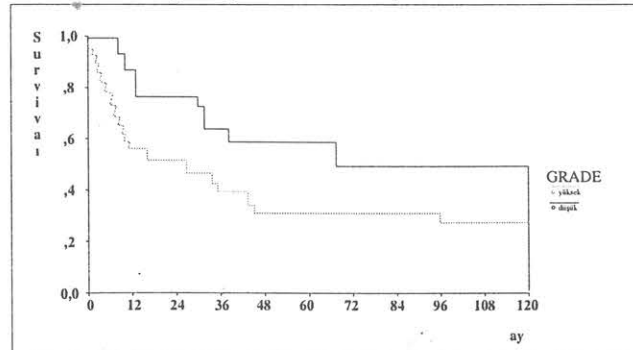


* Dermatofibrosarkom tanıli hastalar en uzun süre yaşamıştır. Fakat histopatolojik tipler arasında anlamlılık bulunamamıştır. Hastaların %60'ı ilk 3 yıl içinde ölmektedir.

* Histopatolojik tip ile nüks ($p=0.0499$) ve metastaz ($p=0.0496$) arasında ilişki saptanmıştır. Fakat nüks ve metastaz sonrası yaşam süreleri arasında farklılık yoktur.

* Düşük grade'li hastalar ortalama 71 ay, yüksek grade'li hastalar 44 ay yaşamasına rağmen grade; nüks ve genel sağ kalım açısından anlamlı bulunmamıştır.($p=0.1172$ ve $p=0.6467$) Metastaz açısından grade anlamlı bulunmuştur.($p=0.0363$) * 1,3ve5 yıllık genel sağ kalım oranları; düşük grade'li hastalar için %86,%57,%43; yüksek grade'li hastalar için %61,%36 ve %25'tir.(Grafik-6)

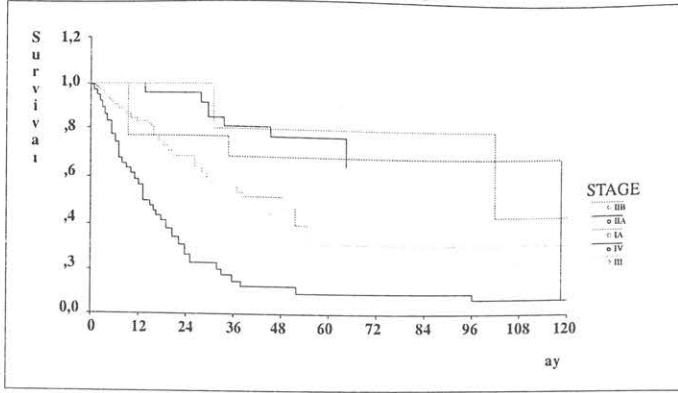
Grafik -6: Grade ile genel sağ kalım arasındaki ilişki



* Stage arttıkça genel sağ kalım süresi anlamlı olarak azalmaktadır.(p=0.0000) Hastaların ortalama sağ kalım

süreleri;Stage IA:93ay, Stage IIA:87 ay, Stage IIB:74 ay, Stage II:47 ay, Stage IV:18 aydır.(Grafik-7)

Grafik -7: Stage ile genel sağ kalım arasındaki ilişki



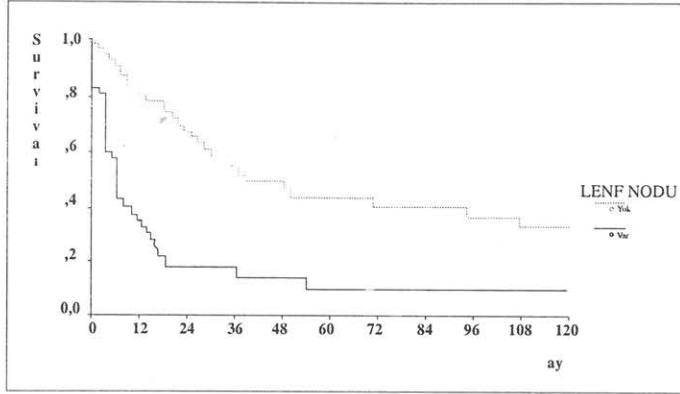
* Tümörün yüzeysel veya derin yerleşimi nüks için anlamlıdır. (p=0.0366)

nodu tutulumu anlamlıdır.(p=0.0000)(Grafik-8)

* Lenf nodu tutulumu olan hastalar ortalama 13 ay, olmayan 61 ay yaşamıştır. Genel sağ kalım için lenf

* Nüks için anlamlı olmasına rağmen, metastaz için anlamlı sonuç çıkmamıştır.

Grafik -8: Lenf nodu durumu ile genel sağ kalım arasındaki ilişki



* Tümör büyüklüğü ile nüks, metastaz ve genel sağ kalım arasındaki sonuçlar anlamlı değildir.

tümörleri; karaciğer metastazını batın ve retroperitoneal bölge ve alt ekstremitte tümörleri; karaciğer metastazını batın ve retroperitoneal bölge tümörleri; beyin metastazını baş ve boyun bölgesi tümörleri yapmaktadır.

* Göğüs ön duvar, batın ve gluteal yerleşimli tümörü olan hastalar daha kısa süre yaşamaktadır. Fakat nüks ve genel sağ kalım ile lokalizasyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Metastaz ile lokalizasyon arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir.(p=0.0210) En sık akciğer metastazını gluteal bölge ve alt ekstremitte

* Radikal, geniş ve marjinal cerrahi girişimler arasında nüks, metastaz ve genel sağ kalım süreleri açısından farklılık tespit edilmemiştir.(Tablo-4)

Tablo-4: Cerrahi ile genel sağ kalım arasındaki ilişki

CERRAHI	N	%	ort	SE	Median	P
intrakapsüler	8	5,6	41,6	16,9	12	,801
marjinal	46	31,9	52,9	8,3	29	
geniş	34	23,6	56,1	8,8	39	
radikal	23	16,0	48,2	10,2	32	

* Cerrahi sınır pozitif olan hastaların genel sağ kalım süresi 45 ay, negatif olanların 67 ay olmasına rağmen nüks ($p=0.0903$), metastaz ($p=0.4059$) ve genel sağ kalım ($p=0.1361$) açısından cerrahi sınır durumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
* Nüks oluşması, metastaz ve sağ kalım süresi üzerine etkili bulunmamıştır.

* En iyi sağ kalım sonucu cerrahi uygulanmaksızın radyoterapi+kemoterapi uygulanan hastalarda elde edilmiş; tedavi seçimi hastanın evresine göre seçildiği için ve hastalar randomize edilmediğinden dolayı sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasına rağmen kesin sonuçlardan bahsetmek doğru olmaktadır. ($p=0.0000$)(Tablo-5)

Tablo-5: Tedavi modaliteleri ile genel sağ kalım arasındaki ilişki

TEDAVİ	N	%	ort	SE	Median	P
cer+rt+kt	13	17,3	35,8	13,5	29	000
rt+kt	43	57,3	52,7	7,8	32	
cer+rt	6	8,0	13,5	10,4	1	
cer+kt	13	17,3	8,5	2,2	5	

Kemoterapi uygulanmasına lokal ileri evre veya metastatik hastalıklı hastaların sağ kalım süresine olumlu etki yapmakta, yaşam süresini uzatmaktadır.
* Radyoterapi uygulanmasına sağ kalım süresi anlamlı olarak uzatmaktadır. ($p=0.0312$)
* MEID kemoterapi rejimi ile iyi sonuçlar elde

edilmiştir. ($p=0.0192$) Taksanlar 3 hastaya uygulanmış regresyon elde edilememiş, hastalıkları stasyonu kalmıştır.
* Neoadjuvant veya adjuvant kemoterapi uygulanması yaşam süresini uzatmaktadır. ($p=0.0000$)(Tablo-6)

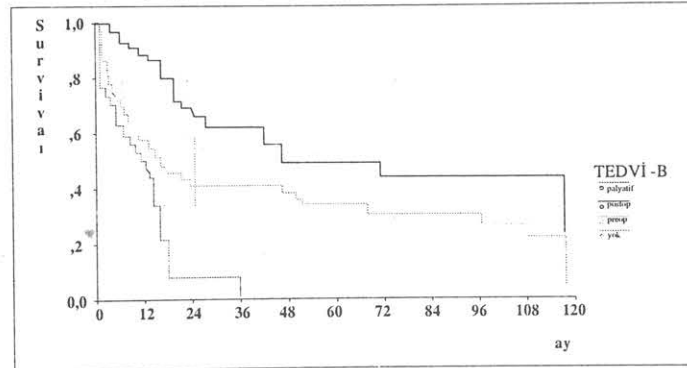
Tablo-6: Kemoterapi şekli ve sağ kalım arasındaki ilişki

TEDAVİ	N	%	ort	SE	Median	P
neoadjuvant veya adju	60	41,7	61,9	7,4	37	000
metastatik	47	32,6	24,2	4,9	12	

** Postoperatif radyoterapi uygulanması ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. ($p=0.0000$)(Grafik-9)

Postoperatif uygulanan radyoterapi doz ve şemalar arasında anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir

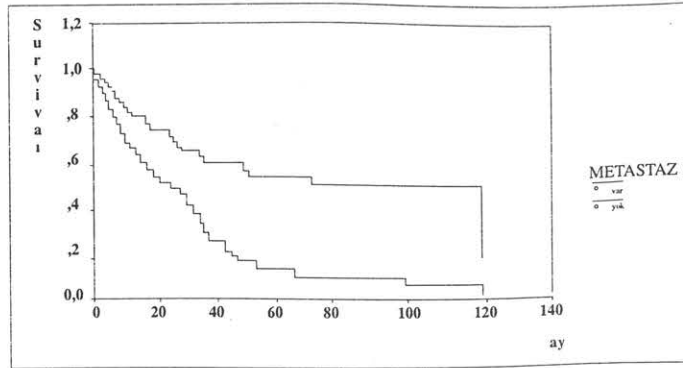
Grafik -9: Radyoterapi uygulanmasına göre genel sağ kalım arasındaki ilişki



* Başvuru sırasında metastatik hastalıklı olan 5 hastaya metatazi ile tanı konulmuştur, kalan 50 hastanın tanı ile metastaz arasındaki süresi ortalama 30.5 aydır. Başvuru sırasında lokal hastalıklı olan 27 hastada; ortalama 15 ay sonra metastaz gelişmiştir. En sık

akciğer metastazı gelişmesine rağmen, hastalar en çok karaciğer metastazından kaybedilmiştir. Kemi metastazlı hastalar en uzun süre yaşamışlardır Metastazından bulunması sağ kalım üzerine etki bulunmuştur. ($p=0.0001$)(Grafik-10)

Grafik -10: Metastaz ile genel sağ kalım arasındaki ilişki



* Metastaz sonrası tüm hastalar için ortalama yaşam süresi 12 aydır. Metastazektomi uygulanan hastalarda metastaz sonrası ortalama yaşam süresi 15 ay,

metastazektomi uygulanmayan hastalarda 8 aydır. (p=0.0269)

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yumuşak doku sarkomları, tüm tümörler içinde nadir görülmekle birlikte, tanı ve tedavideki güçlükler nedeni ile önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. En sık yerleşim yeri olan ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarında, tanı diğer yerleşim yerlerine göre daha kolay olmaktadır.

büyükliğünün 5 cm'den büyük olması ve vasküler invazyon bulunmuştur. Alt ekstremitelerde ve gövde sarkomlarına göre üst ekstremitelerde sarkomlarında tanı zamanı daha kısadır ve metastazsız 5 yıllık yaşam oranı daha yüksektir.⁽¹⁹⁾

Düşük grade tümörler geniş cerrahi eksizyon ile tedavi edilebilirler. Bunlarda lokal nüks ve uzak metastaz oranı düşüktür, bu nedenle adjuvant tedaviye gerek yoktur. Yüksek grade tümörlerde nüks ve uzak metastaz oranları daha yüksek olduğundan adjuvant kemoterapi ve radyoterapi gereklidir.⁽²⁰⁻²²⁾

Dirix ve arkadaşları; yetişkinlerde prognostik faktörleri tesbit etmişlerdir. Klinik parametreler: büyüklük, lokalizasyon, cerrahi sınır durumu. Patolojik bulgular: mitotik aktivite ve nekroz. Biyolojik parametreler: proliferasyon indeksi ve ilaç duyarlılığı. Hücre siklus regülatörleri: p53'ün bozuk regülasyonu. Subtip prognostik olarak bulunmamıştır. Multidisipliner yaklaşım, uzuv koruyucu cerrahi ve eksternal ve/veya interstisyel radyoterapi esansiyel olarak tespit edilmesine karşın, neoadjuvant veya adjuvant kemoterapinin rolü bazı sarkomlar dışında kesin olarak tespit edilememiştir.⁽¹³⁾

Tümör büyüklüğü arttıkça cerrahi şansı azalır. Tümör büyüklüğünün 5 cm'den küçük olduğu yumuşak doku sarkomlarında lokal nüks oranı %28 iken, 5 cm'nin üstünde % 72'e çıkmaktadır. % yıllık yaşam oranları ise sırasıyla %94 ve %10'dur. Küçük tümörlerde postoperatif adjuvant kemoterapi ve radyoterapi lokal nüks ve yaşam süresine etkisi kanıtlanmamıştır. daha büyük tümörlerde ise preoperatif kemoterapi veya radyoterapi ile tümör çapı küçültülerek operasyon planlanmalı, özellikle yüksek grade'li olanlarda postoperatif adjuvant kemoterapi eklenmelidir. Kemoterapinin özellikle Grade III tümörlerde metastazsız yaşam üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.^(8, 10-12, 21)

İnstitut Bergonie Regional Cancer Center, yetişkinlerde yüzeysel yumuşak doku sarkomlarında prognostik faktörleri araştırmış ve tümör grade'ni genel yaşam ve metastazsız yaşam için tek faktör olarak belirlemişlerdir. Tümör büyüklüğü lokal kontrol için prognostik önemli faktördür.⁽²³⁾

Tümörün histolojik tipinin majör prognostik önemi yoktur. Ancak lenf nodu tutulumunun daha yüksek olduğu (%8-10) sarkom ve rhabdomyosarkomda prognoz daha kötüdür.

Gustafson ve grubunun yetişkin üst ekstremitelerde sarkomlarında yaptıkları çalışmada; hastalara ekstremitelerde koruyucu cerrahi ve adjuvant radyoterapi veya kemoterapi uygulanmış, prognostik faktör olarak tümör

Uzak metastaz görülmesi prognozu ileri derecede bozar. En fazla akciğer metastazı görülür.(%33) Özellikle retroperitoneal sarkomlarda karaciğer ve periton metastazları daha sıktır. Siklin A ekspresyonu güçlü prognostik faktördür, yüksek düzeyleri metastazsız ve

ortalama yaşam sürelerinin önceden tahmin edilebilmesini sağlar, ayrıca S ve G2 fazındaki tümör hücre fraksiyonunu belirler ki; bunlar kanserin kesin tedavisi için en çok duyarlı fazlardır.⁽²⁴⁾

Cerrahi sınırlarda mikroskopik hastalık varlığı, lokal nüksü ve tümöre bağlı ölüm oranını arttırır.⁽²⁵⁾ Tümör çapının 5 cm'den büyük olması, tümörün yüksek grade'li ve derin olması; lokal nüks ile başvuranların yüksek oranda erken metastaz riski taşımaları prognostik faktörler olarak belirlenmiştir.⁽²²⁾

Lokal nüks oranında artışı belirleyen 4 faktör tespit edilmiştir: Adjuvant radyoterapi yapılmamış olması, yetersiz cerrahi, tümör derinliği ve grade.⁽¹⁸⁾ Suit ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 3 kez uygulanan MAID preoperatif kemoterapi seansları arasında iki fraksiyon şeklinde 22 Gy radyoterapi uygulanmış, cerrahi sonrasında 3 kür kemoterapi daha verilmiştir. Eski verilere göre kıyaslandığında, kemoterapi alanlarında daha iyi bir uzak kontrol sağlandığı görülmektedir.⁽¹⁰⁾

Pisters ve arkadaşları, adjuvant brakiterapinin lokal ve sistemik hastalık üzerindeki yerini belirlemek için yaptıkları prospektif çalışmada, 45 düşük ve 96 yüksek grade'li hastayı, cerrahi sonrasında takip ya da İridyum¹⁹² ile brakiterapi yapılmak üzere randomize etmişlerdir. Adjuvant brakiterapinin yüksek grade'li tümörlerde lokal rekürrensi belirgin şekilde azalttığı, lokal kontrolün %65'ten %90'a çıktığı görülmüştür. Ancak bu etki, sistemik hastalığın kontrolüne aksetmemiştir. Düşük grade'li tümörlerde ise, brakiterapinin lokal nüks üzerine etkili olmadığı, eksternal radyoterapi gibi diğer adjuvant tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır.^(22,22)

Amputasyon gibi kür sağlayabilecek radikal bir cerrahi girişim şansı bulunması bir avantaj olarak görülmekle birlikte; uzuv kaybının beraberinde getireceği fonksiyonel, psikolojik ve sosyal sorunlar, ekstremit

koruyucu cerrahiye gündeme getirmektedir. Radyoterapi ve kemoterapideki gelişmeler ekstremit koruyucu tedaviye olanak sağlamakta; yaşam kalitesini arttırırken, sürviye büyük katkılarda bulunmamaktadır. Birçok retrospektif çalışmaya göre, ekstremit lezyonlu birçok hastada organ koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile sağlanan lokal kontrol ve sürvi oranları; amputasyon ile sağlanan oranları eşittir. Cerrahi öncesi radyoterapi ile birlikte verilen kemoterapinin lokal hastalığı ve mikrometastatik hastalığının kontrolüne etkili olacağı düşünülmektedir.

Yüksek grade'li ekstremit sarkomları için etkili stratejiler belirlenmiş; gövde, baş-boyun, retroperitoneal ve visseral bölge sarkomları için henüz yeterli olarak belirlenememiştir.⁽¹⁸⁾

Çalışma grubumuzda; genel sağ kalım etkili faktörler olarak; yaş (p=0,0029), stage (p=0.0000), lenf nodu tutulumu (p=0.0000), radyoterapi uygulanması (p=0.0312) *postoperatif (p=0.0000)*, kemoterapi uygulanması (neoadjuvant veya adjuvant (p=0.0000), kemoterapi rejimi olarak MEID uygulanması (p=0.0192), metastaz bulunması (p=0,0001) ve metastazektomi uygulanması (p=0.0269) bulunmuştur. Nükse etkili faktörler olarak; histopatolojik subtip (p=0.0499), tümörün derin yerleşimi (p=0.0366) ve lenf nodu tutulumu (p=0.0000) bulunmuştur. Metastaza etkili faktörler olarak; histopatolojik subtip (p=0.0496), grade (p=0.0363) ve yerleşim yeri (p=0.0210) tespit edilmiştir.

Bugün için yumuşak doku sarkomlarının en doğru şekilde tedavi edilebilmesinin; patoloji, radyoloji, ilgili cerrahi bölüm, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi uzmanlarından oluşacak deneyimli bir grubun birlikte çizecekleri bir program çerçevesinde mümkün olabileceği kabul edilmektedir. Mümkün olduğunca randomize olarak yapılacak çalışmalarla, en etkili tedavi sıralamaları da saptanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996; 65:5
2. Enneking WF, Spanier SS, Malawar MM: The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. Cancer 1981; 47: 1005

3. Levay J, O'Sullivan B, Catton C, et al: Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in adult. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 27: 1091-9
4. Mazenet R, Antman K: Adjuvant therapy for sarcomas. Semin Oncol 1993; 18: 603-12
5. Dirix LY, Vermeulen P, Wever ID, van Oosterom AT: Soft tissue sarcoma in adults. Curr Opin Oncol 1997; 9:348-59

6. Lyos AT, Goerfert H, Luna MA, et al: Soft tissue sarcoma of the head and neck in children and adolescents. *Cancer* 1996; 77: 193-200
7. Sondak V, Lawrence TS: Preoperative multimodality treatment of large soft tissue sarcomas. How can we get more function from less surgery? *Cancer* 1993; 71: 3469-71
8. Eilber FR, Mirra JJ, Grant TT, et al: Is amputation necessary for sarcomas? A seven years experience with limb salvage. *Ann Surg* 1980; 192: 431-8
9. Levine EA, Trippon M, Das Grupta TK: Preoperative multimodality treatment for soft tissue sarcomas. *Cancer* 1993; 71: 3685-9
10. Suit H, Spiro I: Radiation as a therapeutic modality in sarcomas of the soft tissue. *Hemat Oncol Clin North Am* 1995; 9(4): 733-46
11. Azarelli A: Surgery in soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 618-23
12. Harrison LB, Franseze F, Gaynor JJ, et al: Long term results of a prospective trial of adjuvant brachytherapy in the management of completely resected soft tissue sarcomas of the extremity and superficial trunk. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 259-65
13. Dirix LY, Van Oosterom AT: Soft tissue sarcoma in adults. *Curr Opin Oncol* 1999 Jul; 11(4): 285-95
14. Wylie JP, O'Sullivan B, Catton C, Gutierrez E: Contemporary radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999 Jul-Aug; 17(1): 33-46
15. Bramwell VHC: Chemotherapy for metastatic soft tissue sarcomas-another full circle? *Br J Cancer* 1991; 64: 7-9
16. Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, et al: Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. *cancer* 1994; 73: 1644-51
17. Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, et al: Adjuvant chemotherapy for tissue sarcoma: review and meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *Br J Cancer* 1995; 72: 469-75
18. Whooley BP, Mooney MM, Gibbs JF, Kraybill WG: Effective follow-up strategies in soft sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999 Jul-Aug; 17(1): 83-7
19. Gustafson P, Arner M: Soft tissue sarcoma of the upper extremity: descriptive data and outcome in a population-based series of 108 adult patients. *J Hand Surg *Am** 1999 Jul; 24(4): 668-74
20. Gaynor JJ, Tan CC, Casper ES, et al: Refinement of clinicopathologic staging for localized soft tissue sarcoma of the extremity: a study of 423 adults. *J Clin Oncol* 1992; 10:1317-29
21. Coindre JM, Terrier P, Binh Bui N, et al: Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma: A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996; 14: 869-77
22. Pisters PWT, Leung DHY, Woodruff J, et al: Analysis of prognostic factors in 1041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1679-89
23. Cany L, Stoeckle E, Coindre JM, Kantor G, Bonichon F, Bui BN: Prognostic factors in superficial adult soft tissue sarcomas: analysis of a series of 105 patients. *J Surg Oncol* 1999 May; 71(1): 4-9
24. Huuhtanen RL, Blomqvist CP, Bohling TO, Wiklund TA, et al: Expression of cyclin A in soft sarcomas correlates with tumor aggressiveness. *Cancer Res* 1999 Jun 15; 59(12): 2885-90
25. Spratt JS, Meyer JS: Biological considerations with pelvic neoplasms. *J Surg Oncol* 1999 Jul; 71(3): 198-205
26. Zagars GK, Mullen JR, Pollack A: Malignant fibrous histiocytoma: Outcome and prognostic factors following conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34: 983-94
27. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens-a EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999 Jan; 17(1): 150-7