

## Adölesan ve Genç Erişkin Dönemi Yumuşak Doku Sarkomları\*

*Soft Tissue Sarcoma In Adolescents And Young Adults Our Clinical Results\**

Alpaslan MAYADAĞLI, Mehtap DALKILIÇ ÇALIŞ, Oktay İNCEKARA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği

### ÖZET

**Amaç:** Genç erişkinlerde görülen yumuşak doku sarkomları; yerleşim bölgeleri, histolojik tipleri ve tedaviye yanıtları bakımından çocuklarınkinden farklı özellikler taşımaktadır. Radyoterapi, bugünkü yumuşak doku sarkomlarının standart tedavisinde kesin yerini almıştır. Mikrometastazların önlenmesi ve metastazların kontrol altına alınabilmesi için tedavide kemoterapinin yeride sorgulanmaya başlamıştır. Bu çalışmada 1990-1998 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden adölesan ve genç erişkin dönemi yumuşak doku sarkomu tanıli hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** 1990-1998 tarihleri arasında 15-30 yaş arası yumuşak doku sarkomu tanıli 41 hasta kliniğimize müracaat etmiştir. Erkek hasta 25, kadın hasta 16 idi. (Erkek/Kadın: 1.6). 8 hasta fibrosarkoma (%20), 7 hasta leiomyosarkoma (%17), 6 hasta rhabdomyosarkoma'dır. (%15) Tümörün en sık yerleşim yeri; 13 hasta (%32) alt ekstremitedir. Tümör çapı ortalama 9.5 cm.dir. 16 hasta stage 4 (%39), 14 hasta stage 3 (%34)tür. En sık akciğer metastazı görülmüştür. 38 hastaya (%93) sistemik kemoterapi, 26 hastaya (%63) radyoterapi uygulanmıştır. Ortalama sağ kalım süresi 31 ay, 2 yıllık sağ kalım oranı %46'dır. **Sonuç:** Sağ kalım üzerine etkili faktörler olarak; stage, grade, lenfatik durum, 5 cm.den küçük tümör çapı, ekstremité yerleşimi, metastazektomi uygulanması ve negatif cerrahi sınır durumu bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Yumuşak doku sarkomu, adölesan ve genç erişkin, cerrahi, radyoterapi, kemoterapi

### SUMMARY

**Purpose:** The soft tissue sarcomas in young adults have different characteristics than those in children in terms of localization, histological type and response to therapy. Currently radiotherapy has a secure place in the standart treatment of soft tissue sarcomas. The role of chemotherapy is being questioned to prevent micrometastases and control metastases. This study evaluates retrospectively those patients diagnosed with adolescent and young adult soft tissue sarcomas who applied to our clinic between 1990-1998.

**Rationale And Method:** Between 1990-1998, 41 patients, aged 15-30, with soft tissue sarcoma diagnosis applied to our clinic. 25 were male and 16 were female (Men/Women: 1,6) 8 patients had fibrosarcoma (20%), 7 had leiomyosarcoma (17%) and 6 had rhabdomyosarcoma. (15%) The most frequent tumor localization was the lower extremity (13 patients, 32%). The mean tumor diameter was 9.5 cm. 16 patients were at stage 4 (39%) and 14 were at stage 3 (34%). Lung metastasis was the most frequent one. 38 patients (93%) received systemic chemotherapy and 26 (63%) received radiotherapy. The average survival period was 31 months, and the 2-year survival rate was 46%.

**Results:** The factors effecting survival were: stage, grade, tumor diameter, extremity localization, metastasectomy and negative surgery limit status.

**Key Words:** Soft tissue sarcoma, adolescent and young adult, surgery, radiotherapy, chemotherapy

### Yazışma Adresi:

Dr. Alpaslan MAYADAĞLI Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği Tel: 2312209/1802

\* 26-29 Nisan 2000 tarihlerinde "Adölesan ve Genç Erişkin Tümörleri" konulu XI. Türk Pediatrik Onkoloji Kongresi'nde sunulmuştur.

### GİRİŞ

Yumuşak doku tümörleri kısaca "iskelet dışı mezenkimal neoplaziler" olarak tanımlanırlar. Lenforetiküler sistem, beyin zarları ve visseral organların nonepitelial tümörleri bu tanımlamanın dışında kalmaktadır. Yumuşak doku tümörleri sınıflandırılırken histolojik olarak benzedikleri dokuya göre (kas dokusu, yağ dokusu, fibröz doku, damarlar, sinirler) isim alırlar.

Erişkin yaşların yumuşak doku sarkomları, tüm malign tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Erişkinlerde görülen yumuşak doku sarkomları; yerleşim bölgeleri, histolojik tipleri ve tedaviye yanıtları bakımlarından çocuklarınkinden farklı özellikler taşımaktadır. (1-4) Klinisyene, prognoz açısından ve tedaviyi yönlendirici bilgiler sağladığından dolayı, mümkün olduğunca sarkomların spesifik tanısının verilebilmesi büyük önem taşımaktadır. Her yaşta görülebilmelerine karşın, yaşla birlikte görülme sıklıkları da artar. 15 yaş altındakilerde %15 oranında görülürken, bu oran 55 yaş üzerinde %40'a yükselir. (5) %50'si ekstremitededir, bunun 3/4'ü uyluktur. Baş ve boyun %9, gövde %3 oranında tümör yerleşimidir.

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. (6)

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

Uzak metastaz görülmesi prognozu ileri derecede bozar. En fazla akciğer metastazı görülür. (%33) Yumuşak doku sarkomları nedeni ile ölenlerin %70'inde akciğer metastazı tespit edilmiştir. Kemik, karaciğer ve deri

metastazları %5'den daha azdır. Beyin metastazı seyrek (4) fakat yaşam kalitesini etkiler, diğer organ metastazları ve uzak veya lokal nüks ile birlikte metastazektomi yaşam süresini ve kalitesini artırır. Cerrahi sınırlarda mikroskopik hastalık varlığı, lokal nüksü ve tümöre bağlı ölüm oranını artırır. (7-8)

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.(9)

Radyoterapi, bugünkü yumuşak doku sarkomlarının standart tedavisinde, özellikle ekstremitte koruyucu yaklaşımlarda, cerrahi öncesi veya sonrası uygulanmak üzere, kesin yerini almıştır. (10, 11) Mikrometastazların önlenmesi ve varsa metastazların kontrol altına alınabilmesi için tedavide kemoterapinin yeri sorgulanmaya başlanmıştır. (12-14)

#### GEREÇ ve YÖNTEM

1990-1998 yılları arasında kliniğimize yumuşak doku sarkomu tanısı ile başvuran, 144 hastanın 41'i (%28) 15-30 yaş grubundadır. Bu hastalar retrospektif olarak sağ kalıma etkili faktörleri belirlemek için değerlendirilmişlerdir. (Kaposi sarkoma tanılı hastalar dahil edilmemiştir.)

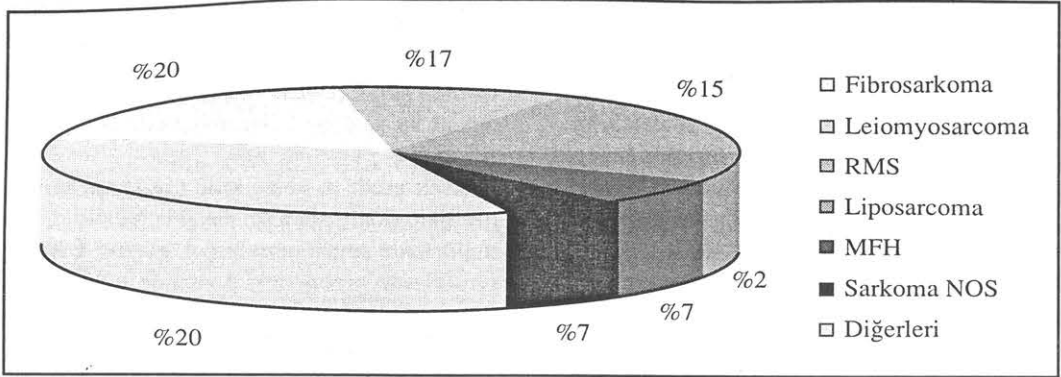
Tablo 1: Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı (Erkek / Kadın: 1.6)

YAŞ GRUPLARI	KADIN %	ERKEK %	TOPLAM
15-20	4	13	17
21-25	5	3	8
26-30	7	9	16
TOPLAM	16 (%39)	25(%61)	41

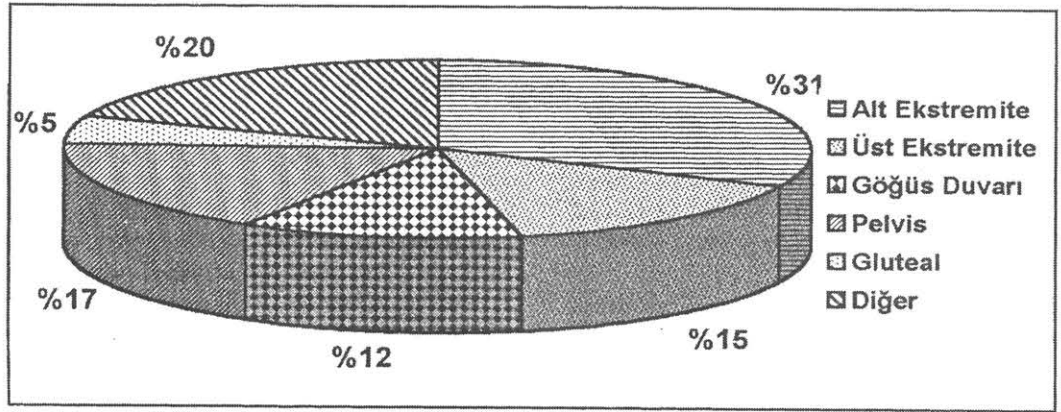
• Ensik 8 hasta fibrosarkoma (%20), 7 hasta leiomyosarkoma (%17), 6 hasta rhabdomyosarkoma

dır. (%15)

**Grafik 1:** Histopatolojik tanıya göre görülme oranları ( WHO ICD-O)

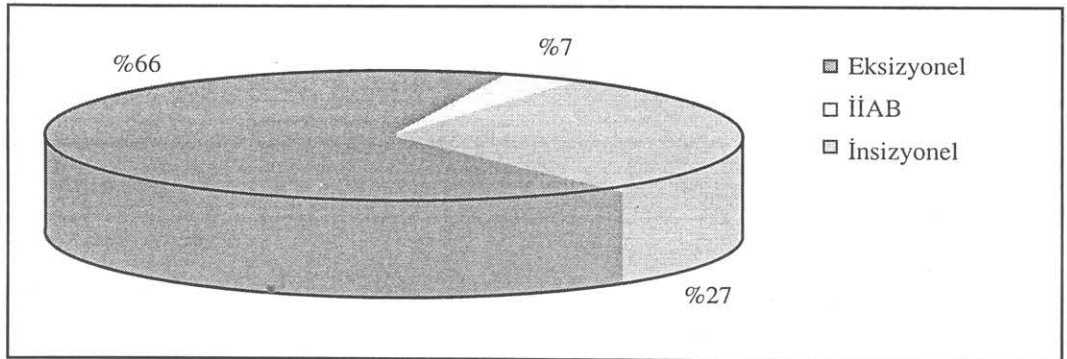


**Grafik 2:** Tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı



- Retroperitoneal yerleşim hiç bulunmamaktadır.

**Grafik 3:** Hastalarımıza uygulanan biyopsi şekilleri



- Tümör çapı ortalama 9.5 cm'dir. (3-25 cm)
- Lenf tutulumu 12 hastada mevcutken, 29 hastada tutulum yoktur.
- Grade derecelemesi belirtilen vaka sayısı 22 (%54) olup, düşük grade'li 4 (%18), yüksek grade'li 18'dir. (%82)
- 12 hastaya (%30) marjinal, 10 hastaya (%24) geniş,

6 hastaya (%15) radikal, 1 hastaya (%2) intrakapsüle cerrahi girişim uygulanmış olup, 12 hastaya (%30) cerrahi girişim uygulanmamıştır.

- Hastalarımızın cerrahi sınırlarında tümör durumu Patolojik olarak sınır belirtilmemiş hasta sayısı 30'dur Cerrahi sınır (+) olan hasta sayısı 5, (-) olan 6'dır

**Tablo 2:** AJCC 1998 stajin sistemine göre hastaların dağılımı

Stage	Hasta Sayısı	Sıklık (%)
Stage I	IA	3
	IB	-
	IIA	4
Stage II	IIB	4
	IIC	-
Stage III	14	34
Stage IV	16	39

- Akciğer metastazı 13 hastada, kemik metastazı 5 hastada, karaciğer metastazı 6 hastada görülmüştür.
- 3 hastaya (2 hasta akciğer, 1 hasta kemik metastazı) metastazektomi uygulanmıştır.
- Hastaların 38'ine (%93) sistematik kemoterapi (33 hastaya (MEİD), 26'sına (%63) radyoterapi uygulanmıştır.

### SONUÇLAR

- Halen 11 hasta (%27) hastaliksız, 6 hasta (%15) hastalıklı olarak yaşıyorken, 24 hasta (%59) eksitus olmuştur. Ortalama sağ kalım süresi 31 aydır. (1-120 ay)
- 2 yıllık sağ kalım oranı %46,3 yıllık %24'tür.
- Stage Ia: 47 ay, IIa: 44ay, IIb: 22ay, III: 19 ay, IV: 14 ay yaşamıştır. (p=0.005)
- Düşük grade'li hastalar 55 ay, yüksek grade'li hastalar 19 ay yaşamıştır. (p=0.000)
- Lenf nodu (+) olanlar 12 ay, (-) olanlar 61 ay yaşamışlardır. (p=0.000)
- Tümör boyutu 5 cm'den küçük olanlar 47 ay, büyük olanlar 17 ay yaşamışlardır. (p=0.048)
- Ekstremitte yerleşimli tümörü olanlar 38 ay yaşamışlardır. Batın ve gluteal yerleşimli olanlar daha az yaşamaktadırlar. (p=0.021)
- Cerrahi sınır (+) olanlar 28 ay, (-) olanlar 67 ay yaşamışlardır. (p=0.043)
- Metastaz açısından grade anlamlı bulunmuştur. (p=0.036)
- Metastazektomi uygulananlar 53 ay, uygulanmayanlar 17 ay yaşamıştır. (p=0.026)
- Kadınların ortalama sağ kalım süresi 28 ay, erkeklerin 33 aydır. Cinsiyet sağ kalıma etkili faktör olarak bulunmamıştır. (p=0,117)
- En sık akciğer metastazı görülmesine rağmen hastalar karaciğer metastazından eksitus olmuşlardır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
- Histolojik subtip ve uygulanan cerrahi şekli anlamlı bulunmamıştır.
- Sağ kalım üzerine etkili faktörler olarak; stage, grade,

lenfatik durum, 5 cm'den küçük tümör çapı, ekstremitte yerleşimi, metastazektomi uygulanması ve negatif cerrahi sınır durumu bulunmuştur.

- Hasta sayısı parametreleri değerlendirmek için oldukça az olduğu için doğru verilere ulaşılması randomize çalışmalar ile mümkün olacaktır.

### TARTIŞMA

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

Uzuv kaybının beraberinde getireceği fonksiyonel, psikolojik ve sosyal sorunlar, ekstremitte koruyucu cerrahiye gündeme getirmektedir. Radyoterapi ve kemoterapideki gelişmeler ekstremitte koruyucu tedaviye olanak sağlamakta; yaşam kalitesini artırırken, sürviye büyük katkılarda bulunmamaktadır. Cerrahi öncesi radyoterapi ile birlikte verilen kemoterapinin lokal hastalığa ve mikrometastatik hastalığının kontroluna etkili olacağı düşünülmektedir. Yetişkinde; lokalize, küçük, iyi sınırlı, iyi differensiyasyon ve düşük grade'li tümörde geniş cerrahi eksizyon uygulanmalıdır. Grade II, proksimalde ve geniş tümörlerde; cerrahi ve radyoterapi (preoperatif veya postoperatif) uygulanmalıdır. Pulmoner metastaz sayısı 4'ün altında ise cerrahi çıkartım ile % 20-25 kür sağlanır. Bugün için yumuşak doku sarkomlarının en doğru şekilde tedavi edilebilmesinin; patoloji, ortopedi, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisi uzmanlarından oluşacak deneyimli bir grubun birlikte çizecekleri bir program çerçevesinde mümkün olabileceği kabul edilmektedir. Bu şekilde yürütülecek tedavi programları ile, daha iyi sonuçlar alınabilecektir. Mümkün olduğunca randomize olarak yapılacak çalışmalarla, en etkili tedavi sıralamaları da saptanabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. 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
2. Mazenet R, Antman K: Adjuvant therapy sarcomas. *Semin Oncol* 1993; 18: 603-12
3. Dirix LY, Vermeulen P, Wever ID, van Oosterom AT: Soft tissue sarcoma in adults. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 348-59
4. 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
5. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996; 65:5
6. 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
7. Huuhtanen RL, Blomqvist CP, Bohling TO, Wiklund TA, et al: Expression of cyclin A in soft tissue sarcomas correlates with tumor aggressiveness. *Cancer Res* 1999 Jun 15; 59 (12):2885-90
8. Ogose A, Morita T, Hotta T, Kobayashi H, Hirata Y, Yoshida S: Brain metastases in musculoskeletal sarcomas. *Jpn J Clin Oncol* 1999 May; 29(5): 245.
9. 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.
10. 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: 983-9
11. Eilber FR, Morton D, Eckardt J, et al: Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer* 1984; 53: 2579-84
12. 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
13. Bramwell VHC: Chemotherapy for metastatic soft tissue sarcomas-another full circle? *Br J Canc* 1991; 64: 7-9
14. 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