



Ekstra-abdominal desmoid tümörlerde nüks ve hastaliksız sağkalımı etkileyen prognostik faktörlerin değerlendirilmesi

Evaluation of prognostic factors affecting recurrences and disease-free survival in extra-abdominal desmoid tumors

Harzem ÖZGER,¹ Levent ERALP,¹ Berkin TOKER,¹ Fulya AĞAOĞLU,² Yavuz DİZDAR²

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ¹Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ²Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Amaç: Tek başına cerrahi veya cerrahiyle beraber radyoterapi ile tedavi edilen primer ya da nüks ekstra-abdominal desmoid tümörlü hastalarda tedavi sonuçları ve prognostik faktörler araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya, ekstra-abdominal desmoid tümör nedeniyle tedavi edilen 38 hasta (23 kadın, 15 erkek; ort. yaş 24; dağılım 5-61) alındı. Bu hastaların sekizi (%21.1) daha önceki cerrahi sonrasında nüks gelişen olgular. Tümörlerin 12'si (%31.6) üst ekstremitede, 22'si (%57.9) alt ekstremitede, dördü (%10.5) aksiyel bölgede görüldü. Primer cerrahi rezeksiyon sonrasında 22 hastaya radyoterapi uygulandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Hastalar ortalama 7.3 yıl (dağılım 2.5-228 ay) takip edildi.

Sonuçlar: Tedaviden sonra 20 hastada (%52.6) nüks gelişti. Bu hastaların altısında tedavi başlangıcında da nüks vardı. Nüks gelişen 20 hastanın 11'i (%55) adjuvan radyoterapi görmüştü. Nüksler, üç hastada ilk radyoterapi bölgesinin dışında, sekiz hastada daha önce radyoterapi uygulanmış bölgede görüldü. Ortalama hastaliksız sağkalım 38±8 ay, sekiz yıllık hastaliksız sağkalım %35.7±8.5 bulundu. Ortalama hastaliksız sağkalım adjuvan radyoterapi gören (47.9±7.9 ay) ve görmeyen olgular (37.9±12.4 ay) arasında ve rezeksiyon bölgesinde nüks gelişen olgular (12.1±4.7 ay) ile farklı bölgede nüks gelişen olgular (24.3±1.0 ay) arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Cinsiyet, yaş, yerleşim, sınır durumu ya da radyoterapi gibi potansiyel prognostik faktörlerin hiçbiri hastaliksız sağkalım üzerinde etkili bulunmadı.

Çıkarımlar: Çalışmamızda yüksek nüks oranı ile ilişkili olabilecek herhangi bir prognostik faktör tanımlanamadı.

Anahtar sözcükler: Hastaliksız sağkalım; fibromatozis, agresif/cerrahi/radyoterapi; tümör nüksü, lokal; prognoz.

Objectives: We investigated treatment results and the role of potential prognostic factors in patients treated by surgery with or without adjuvant radiotherapy for primary or recurrent extra-abdominal desmoid tumors.

Methods: The study included 38 patients (23 females, 15 males; mean age 24 years; range 5 to 61 years) who underwent surgical treatment for extra-abdominal desmoid tumors. Of these, eight patients (21.1%) already had recurrences before treatment. Involvement was in the upper extremity in 12 cases (31.6%), in the lower extremity in 22 cases (57.9%), and in the axial region in four cases (10.5%). Twenty-two patients received adjuvant radiotherapy following surgical resection. Survival was analyzed by the Kaplan-Meier method. The mean follow-up period was 7.3 years (2.5 to 228 months).

Results: Twenty patients (52.6%) developed recurrences after treatment. Of these, recurrences were already present in six patients, and adjuvant radiotherapy was administered to 11 patients (55%). Recurrences developed at the irradiated site in eight patients, and in other regions in three patients. The mean disease-free survival was 38±8 months, and eight-year disease-free survival was 35.7±8.5%. Disease-free survival did not differ significantly between patients receiving adjuvant radiotherapy (47.9±7.9 months) and those treated with surgery alone (37.9±12.4 months), and between patients who developed a recurrence at the resection site (12.1±4.7 months) or at a different site (24.3±1.0 months) ($p>0.05$). None of the potential prognostic factors including gender, age, localization, surgical margin, or adjuvant irradiation were found to affect disease-free survival.

Conclusion: In our series, no prognostic factor could be identified as having an association with the high recurrence rate.

Key words: Disease-free survival; fibromatosis, aggressive/surgery/radiotherapy; neoplasm recurrence, local; prognosis.

Ekstra-abdominal desmoid tümörler, muskulo-aponörotik dokulardan köken alan agresif fibröz doku proliferasyonlarıdır.^[1] İnvazyon ve metastaz gibi habis özelliklere sahip olmasalar da, ekstansif lokal büyüme ve doku invazyonuna ve etkilenen bölgeye göre deformite, ağrı ve sonunda organ disfonksiyonuna yol açabilirler.^[2-4] Desmoid tümörler en sık ekstremitelerde, göğüs ve karın duvarında ortaya çıkar. Cerrahi ve geniş lokal eksizyon, tercih edilen tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, uygun sınırlara rağmen 10 yılda %25 ile %77 arasında bir oranla lokal nüks önemli bir sorundur.^[2,5-7]

Cerrahi sonrası radyoterapi uygulamasının nüksü önlemedeki rolü yoğun bir şekilde tartışılmaktadır.^[8-11] Hastalığın görece seyrekliği ve tekmerkezli çalışmalarda tedavi yöntemlerindeki farklılıklar, tedavi stratejilerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Yine de, hem primer hem de nüks hastalıkta cerrahiye ek olarak radyoterapinin potansiyel yararı üzerine birikmiş kanıtlar vardır.^[12-14]

Bu çalışmada, tek başına cerrahi ya da cerrahiye eklenen radyoterapi ile tedavi edilmiş primer ya da nüks ekstra-abdominal desmoid tümörlerde tedavi sonuçları ve prognostik faktörler değerlendirildi.

Hastalar ve yöntem

Çalışmaya, 1986 - 2005 yılları arasında ekstra-abdominal desmoid tümörü nedeniyle tedavi edilen 38 hasta (23 kadın, 15 erkek; ort. yaş 24; dağılım 5-61) alındı. Bu olgular arasında, daha önceki cerrahide geniş eksizyonel sınırlara rağmen nüks gelişen sekiz hasta (%22.1) da vardı. Tümörlerin 12'si (%31.6) üst ekstremitede, 22'si (%57.9) alt ekstremitede iken, dördü (%10.5) aksiyel yerleşimliydi (Tablo 1).

Tüm hastalar cerrahi eksizyon ile tedavi edildi. Otuz hastada (%79) geniş sınırlar elde edildi; ancak, cerrahi sonrası üç hastada (%7.9) mikroskopik, beş hastada ise (%13.2) makroskopik rezidüel hastalık vardı. İlk cerrahinin amacı, uzuv ve organ fonksiyonlarını koruyarak geniş sınırlar elde etmektir. Nüks sonrası, nörovasküler yapıların tutulmasına rağmen, geniş ve uygun sınırlar elde etme amacı değişmedi; nörovasküler yapılar tutulmuşsa majör cerrahi işlemler uygulandı.

1996 yılı sonrasında, kurumsal bir strateji olarak, iskeleti henüz olgunlaşmamış hastalar dışında, tüm hastalara radyoterapi uygulandı. İskeleti olgunlaşmamış hastalarda, cerrahiye ek olarak radyoterapi sade-

ce nüks sonrasında uygulandı. Primer cerrahi rezeksiyon sonrası radyoterapi gören 22 hastanın 17'sinde (%77.3) geniş sınırlara ulaşılrken, iki hastada (%9.1) mikroskopik, üç hastada (%13.6) ise makroskopik rezidüel hastalık vardı (Tablo 1). Dört hastaya ise nüks nedeniyle cerrahi sonrasında radyoterapi uygulandı.

Cerrahi girişim sonrası adjuvan radyoterapi planlanmasında ameliyat sonrası ikinci haftanın tamamlanıp dikişlerin alınması esas alındı. Radyoterapi, etkilenen alanlara 180-200 cGy günlük fraksiyonlarda, 50.4 Gray dozunda 4 megavoltaj ya da elektron çekirdek teknikleri kullanılarak uygulandı.

Hastaların ortalama takip süresi 7.3 yıldır (dağılım 2.5-228 ay). Nüks, radyolojik taramalarda saptanan, lokal olarak tekrarlamış tümör kitlesi olarak tanımlandı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı. Hastalısız sağkalım, başlangıçtaki cerrahiden ilk nüks bulgusuna kadar geçen süre olarak hesaplandı. Son kontrolde tüm hastalar hayatta olduğu için toplam sağkalım hesaplanmadı. Değişik prognostik faktörlerin sonuç üzerindeki etkisi, log-rank istatistikleri ile analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 12.0 programıyla yapıldı.

Tablo 1. İlk başvurudaki hasta özellikleri

	Hasta sayısı	Yüzde
Cinsiyet		
Erkek	15	39.5
Kadın	23	60.5
Başvuru durumu		
Primer hastalık	30	79.0
Nüks	8	22.1
Yerleşim		
Üst ekstremité	12	31.6
Alt ekstremité	22	57.9
Aksiyel	4	10.5
Cerrahi sınırlar		
Geniş sınırlar	30	79.0
Mikroskopik rezidüel hastalık	3	7.9
Makroskopik rezidüel hastalık	5	13.2
Cerrahi + adjuvan radyoterapi	22	57.9
Geniş sınırlar	17	77.3
Mikroskopik rezidüel hastalık	2	9.1
Makroskopik rezidüel hastalık	3	13.6
Nüks ile sevk edilen hastalarda başlangıçtaki sınır durumu		
Geniş sınırlar	5	62.5
Makroskopik rezidüel hastalık	3	37.5

Sonuçlar

Yirmi hastada (%52.6) tedaviden sonra nüks gelişti. Bu hastaların altısı, primer rezeksiyon alanında nüks geliştikten sonra başka kliniklerden sevk edilen hastalardı. Nükslerden beşi aynı ekstremitede farklı bir bölgede, 15'i ise daha önce rezeke edilen yerde gelişti. Kliniğimize sevk edilen toplam sekiz nüks hastasının beşinde geniş sınırlarla rezeksiyon uygulandı, üçünde ise kurtarma cerrahi işleminden sonra makroskobik rezidüel hastalık vardı.

Nüks gelişen 20 hastanın 11'i (%55) başlangıçtaki cerrahiden sonra adjuvan radyoterapi görmüştü. Nüksler, üç hastada ilk radyoterapi bölgesinin dışında, sekiz hastada (%40) ise daha önce radyoterapi uygulanmış bölgede görüldü; bunların beşinde ilk cerrahi geniş rezeksiyon sınırı ile yapılmıştı (Tablo 2).

Üç hastada radyoterapiye bağlı yara yeri enfeksiyonu gelişti ve antibiyotik ile tedavi edildi.

Nüks görülen tüm hastalara kurtarıcı cerrahi rezeksiyon, yedisine de radyoterapi uygulandı. On sekiz hastada kurtarıcı cerrahi sonrası geniş sınırlar elde edildi, bir hastada makroskobik, bir hastada da makroskobik rezidüel hastalık vardı. Nüks sonrası ortalama takip süresi 74.5 aydı (dağılım 2.4-157.9 ay).

Ortalama hastaliksız sağkalım 38±8 aydı (%95 güven aralığı 22.6-53.1). Sekiz yıllık hastaliksız sağkalım %35.7±8.5 bulundu. Primer hastalıkla başvuran hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 49 ay, sekiz yıllık hastaliksız sağkalım %46±10.3 idi. Ortalama hastaliksız sağkalım adjuvan radyoterapi gören olgularda 47.9±7.9 ay, radyoterapi görmeyen olgularda 37.9±12.4 ay idi (p>0.05). Rezeksiyon bölgesinde nüks gelişen olguların hastaliksız sağkalımı (12.1±4.7 ay) ile farklı bölgede nüks gelişen olguların hastaliksız sağkalımı (24.3±1.0 ay) arasında da anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Cinsiyet, yaş, yerleşim, sınır durumu ya da radyoterapi gibi potansiyel prognostik faktörlerin hiçbiri hastaliksız sağkalım üzerine etkili değildi. Benzer olarak, primer hastalıkla başvuran grupta, tekdeğişkenli analizlerde sınır durumu, tümör boyutu, cinsiyet, yerleşim ya da ameliyat sonrası radyoterapinin sonuçları etkilediği gösterilemedi.

Tartışma

Çalışmamız, tek bir merkezin 20 yıllık bir süreye yayılan deneyimini özetlemektedir. Daha önceki bil-

Tablo 2. Nüks gelişen 20 hastaya ait özellikler

	Hasta sayısı	Yüzde
Nüksler	20	52.6
Primer cerrahi	12	60.0
Nüks ile başvuranlar	6	30.0
Başlangıçtaki cerrahi sınırlar		
Geniş sınırlar	18	90.0
Mikroskopik rezidüel hastalık	1	5.0
Makroskopik rezidüel hastalık	1	5.0
Cerrahi + adjuvan radyoterapi	11	55.0
Radyoterapi bölgesinin dışında nüks	3	15.0
Radyoterapi verilen bölgede nüks	8	40.0

dirilere uygun olarak, lokal nüks esas başarısızlık nedenidir. Cerrahi, hem primer hem de nüks olgularda ana tedavi yöntemidir. Nüks oranlarının %15 ile %77 arasında değiştiği bildirilmiştir.^[5,7,15-17]

Çalışmamızda, ilk başvurularında sekiz yıllık nüks oranı %52.6 idi. Örnek sayısı sınırlı olsa da, yüksek nüks oranı ile ilişkili olabilecek herhangi bir prognostik faktör tanımlanamadı. Temiz sınırlı geniş rezeksiyonlarda nüksler genellikle daha az görülmektedir.^[10,12,16,18,19] Desmoid tümörlerin kas demetleri arasında fasyal planlar boyunca yayılabilmesi ve cerrahi sırasında hastalığın boyutunun güvenilir olarak hesaplanamaması nüks gelişimiyle ilişkili olabilir. Bir başka neden de, majör nörovasküler yapıları çevreleyen benign bir oluşum için sakatlık bırakıcı bir cerrahi yapmadaki isteksizliktir. Bununla birlikte, geniş sınırları neyin tanımladığı tartışmalı bir konudur.^[16] Ayrıca, sınır durumu her zaman daha iyi lokal kontrol ile ilişkilendirilmemiştir.^[17,20]

Çalışmamızda, nüks ile başvuran hastaların çoğunda (6/8) tekrar nüks gelişmesi, uygunsuz cerrahi girişim ile meydana gelen kontaminasyonun yapılacak ikincil girişimin başarısını etkilediğini ve ilk cerrahi girişimin hastalığın prognozunda önemli bir etken olduğunu göstermektedir.

Ameliyat sonrası radyoterapi, hasta grubumuzda hastaliksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir uzamaya yol açtı (ortalama 48 aya karşılık 38 ay). Adjuvan radyoterapi, bu konuyla ilgili çalışmalarda süregelen bir tartışma konusu olmuştur. Ameliyat sonrası radyoterapinin hastalık kontrolünde yararlı olduğunu gösteren veriler^[21] yanı sıra hiçbir yararı olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.^[20,21] Nuyttens ve ark.^[14] radyoterapi üzerine kapsamlı bir

değerlendirme yapmışlar ve cerrahi sonrası adjuvan radyoterapinin lokal kontrolü anlamlı derecede artırdığını göstermişlerdir. Genelde, ameliyat sonrası radyoterapiyi dar ya da mikroskobik olarak pozitif sınırlı rezeksiyonlarda kullanma stratejisi benimsenmiştir.^[10,16] Çalışmamızdaki kısıtlı örnek sayısı, desmoid tümör tedavisinde kesin kılavuz bilgilerin çıkarılmasını engellemektedir. Randomize verilerin eksikliğine rağmen, klinisyenler arasında genel kabul gören yaklaşım, tümörsüz temiz sınırlara ulaşmayı sağlayacak cerrahidir. Ameliyat sonrası radyoterapi, mikroskobik ya da makroskobik rezidüel tümörü olan hastalarda ve nüks hastalıkta yarar sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Anthony T, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, Petrelli NJ. Desmoid tumors. *J Am Coll Surg* 1996;182:369-77.
2. Mendez-Fernandez MA, Gard DA. The desmoid tumor: "benign" neoplasm, not a benign disease. *Plast Reconstr Surg* 1991;87:956-60.
3. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, Hajdu SI, Gaynor JJ, Brennan MF. The desmoid tumor. Not a benign disease. *Arch Surg* 1989;124:191-6.
4. Lewis JJ, Boland PJ, Leung DH, Woodruff JM, Brennan MF. The enigma of desmoid tumors. *Ann Surg* 1999;229:866-72.
5. Pritchard DJ, Nascimento AG, Petersen IA. Local control of extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg [Am]* 1996;78:848-54.
6. Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GC, Driscoll DL. Desmoid tumors of the trunk and extremity. *Cancer* 1993;72:1637-41.
7. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 1999;86:2045-52.
8. Rock MG, Pritchard DJ, Reiman HM, Soule EH, Brewster RC. Extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg [Am]* 1984;66:1369-74.
9. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 1986;151:230-7.
10. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, Spiro IJ, Springfield DS, Gebhardt MC, et al. Individualizing management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:637-45.
11. Sherman NE, Romsdahl M, Evans H, Zagars G, Oswald MJ. Desmoid tumors: a 20-year radiotherapy experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:37-40.
12. Goy BW, Lee SP, Eilber F, Dorey F, Eckardt J, Fu YS, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:659-65.
13. Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB, Zlotecki RA, Scarborough MT. Radiotherapy for local control of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:325-8.
14. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000;88:1517-23.
15. Dalen BP, Bergh PM, Gunterberg BU. Desmoid tumors: a clinical review of 30 patients with more than 20 years' follow-up. *Acta Orthop Scand* 2003;74:455-9.
16. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999;17:158-67.
17. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Lo Vullo S, Colechia M, Lozza L, et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2003;21:1390-7.
18. McKinnon JG, Neifeld JP, Kay S, Parker GA, Foster WC, Lawrence W Jr. Management of desmoid tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:104-6.
19. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1007-14.
20. McCollough WM, Parsons JT, van der Griend R, Enneking WF, Heare T. Radiation therapy for aggressive fibromatosis. The experience at the University of Florida. *J Bone Joint Surg [Am]* 1991;73:717-25.
21. Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG, Berrey BH, Lind DS, Enneking WF, et al. External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:177-181.