

NON-METASTATİK RABDOMİYOSARKOM: TEK MERKEZ TEDAVİ SONUÇLARI VE KLİNİK ÖZELLİKLER

NON-METASTATIC RHABDOMYOSARCOMA: TREATMENT RESULTS OF SINGLE CENTER AND CLINICAL FEATURES

Dr. Neriman SARI*,
Dr. Tuba EREN**,
Dr. Şule YEŞİL**,
Dr. İnci Ergürhan İLHAN***

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı
TC Sağlık Bakanlığı, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğ. ve Ar.Hastanesi, Çocuk Onkoloji Bölümü Ankara.

** Uzman Dr. Çocuk Onkolojisi Uzmanı
TC Sağlık Bakanlığı, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğ. ve Ar. Hastanesi, Çocuk Onkoloji Bölümü Ankara.

*** Prof Dr.Çocuk Onkolojisi Uzmanı
T.C. Sağlık Bakanlığı, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğ. ve Ar. Hastanesi, Çocuk Onkoloji Bölümü Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Doç Dr. Neriman Sarı
Çocuk Onkolojisi Uzmanı
TC Sağlık Bakanlığı, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğ. ve Ar. Hastanesi, Çocuk Onkoloji Bölümü Ankara
Tel: 0312 3360909/7044
Mail: neriman@meddata.com.tr

ÖZET: Merkezimize 1994-2007 yılları arasında başvuran otuz bir non-metastatik rabdomiyosarkomlu hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar; genel özellikleri ve sağkalım sonuçları açısından incelenerek literatürdeki serilerle karşılaştırıldı. Hastaların median yaşı 7, erkek/kız oranı 4.1 bulundu. En sık ekstremiteler yerleşimli tümörler görülürken, en sık rastlanan tümör histopatolojisi %51.6 ile embriyonel tip idi. Tümör evresi olarak %29 hasta IRS Grup 1, %29 hasta Grup 2 ve %42 hasta Grup 3'te yer aldı. Tanı anında %48.4 hastada tam ve tama yakın rezeksiyon gerçekleştirildi. Onyediyedi hasta EVAIA protokolü, sekiz hasta VACA protokolü ve altı hasta diğer protokoller ile tedavi edildi. Hastaların beş yıllık olaysız (EFS) ve genel yaşam hızları (OS) %50 ve %67 bulundu. Hastalarımızda genellikle kötü yerleşimli tümörler mevcut olmasına rağmen, elde edilen yaşam hızları gelişmiş ülkeler ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Anahtar kelimeler: Rabdomiyosarkom, çocuk

SUMMARY: Thirty-one patients with non-metastatic rhabdomyosarcoma treated at Pediatric Oncology Department between 1994-2007 were reviewed retrospectively. Median age of the patients was 7. Male/female ratio was 4.1. Extremities were the most common location sites. Embryonal type was the most common histology. According to Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Clinical Grouping system, 29% of the patients were group 1, 29% of the patients were Group 2 and 42% of the patients were Group 3. Complete resection was performed at 48.4% of the patients. Seventeen patients were treated with EVAIA chemotherapy regimen, eight of them with VACA and the rest were treated with other regimens. Five-year event free survival and overall survival rates were 50% and 67%. Although most of our patients had poor prognostic location sites, the survival rates are comparable with developed countries.

Key words: Rhabdomyosarcoma, children

GİRİŞ

Rabdomiyosarkom çocukluk çağıında en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Primitif mezenkimden kaynaklanan ve çizgili kasa farklılaşma özelliği gösteren malign bir tümördür. Çocukluk çağı kanserlerinin %5-8'ini oluşturur. İnsidansı 1-4 yaş arası en sık olan bu tümörde, 2-6 ve 15-19 yaşları arasında olmak üzere iki ayrı en sık görülme dönemi saptanmıştır¹. Rabdomiyosarkom klinik özellikleri, yerleşim yerleri ve patolojik özellikleri yönünden oldukça değişken bir yapıya sahiptir. Tümör lokalizasyonu, histopatolojisi ve hastalığın görülme yaşı arasında doğrudan bir ilişki vardır. Baş-boyun rabdomiyosarkomları sekiz yaş altı çocuklarda, ekstremitte tümörleri adölesan dönemde, mesane ve vajina kökenli botrioid türü ise bebeklik döneminde sık görülür².

Tedavide radyoterapi, kemoterapi ve cerrahiye içine alan çoklu yaklaşımdaki gelişmeler sonucunda sağkalım oranları artmıştır. 1970'li yıllarda %25 olan kür oranı son çeyrek yüzyılda giderek artmış ve %70'lere erişmiştir.

Bu çalışmada merkezimizde tedavi edilen metastatik olmayan rabdomiyosarkomlu hastaların klinik özellikleri ve yaşam hızlarını geriye dönük inceleyerek tedavi sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Merkezimizde 1994-2007 yılları arasında tedavi edilmiş rabdomiyosarkomlu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tanı anında metastazı olmayan rabdomiyosarkomlu hastalar bu çalışma için seçildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör bölgeleri ve histopatolojik alt grupları, tümör evresi, uygulanan tedavi yöntemleri ve tedavi sonuçları incelendi. Evrelemede "Tümör, lenf nodu, metastaz" (TNM) sınıflaması ve "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group" (IRSG) gruplama sistemi kullanıldı. Cerrahi olarak uygulanabilen hastalara tam ve tama yakın rezeksiyon yapıldı. Bütün hastalara kemoterapi verildi. En sık verilen EVAIA (Etoposid 150 mg/m²/gün-1,2,3. gün, Vinkristin 1.5 mg/m²/gün-1. Gün, Adriamisin 20 mg/m²/gün-1,2,3. gün, İfosfamid 2000 mg/m²/gün-1,2,3. gün, Aktinomisin D 0.5 mg/m²/gün-1,2,3. gün,) ve VACA (Vinkristin 1.5 mg/m²/gün-1. gün, Adriamisin 20 mg/m²/gün-1,2,3. gün, Siklofosfamid 1200 mg/m²/gün-1. gün ve Aktinomisin D 0.5 mg/m²/gün-1,2,3. gün)

protokolleri 3 hafta ara ile 14 kür uygulandı. EVAIA, VACA ve diğer kemoterapi protokolleri, tedaviyi uygulayan doktorun tercihi doğrultusunda seçildi. Yirmi-iki hastaya tümör bölgesine radyoterapi verildi (41.4-64 Gy).

Elde edilen veriler "SPSS for Windows 10.0" istatistik programında Kaplan-Meier metodu kullanılarak analiz edildi. Olaysız (EFS) ve genel yaşam (OS) süreleri hesaplandı. EFS süresi hastanın başvuru tarihi ile ilk olay (rekürens, ölüm, ikincil malignansi, terk) arasında geçen süre, OS süresi hastanın başvuru tarihi ile ölüm veya son başvuru arasında geçen süre olarak hesaplandı.

BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 31 hastanın ortanca yaşı 7 yıl (1.9-16.3 yaş) olup hastaların yirmi beşi erkek, altısı kız idi. Erkek kız (E/K) oranı 4.1 bulundu. Hastaların klinik özellikleri ve tümörün histopatolojik alt grupları tablo I'de, TNM evreleme ve IRS gruplama sistemine göre hastaların dağılımı tablo II'de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların klinik özellikleri

Ortanca Yaş (yıl) (min-maks)	7±5 (1.9-16.3)	
E/K	4.1	
Tümör bölgesi	n	
Ekstremitte	10	
Parameningeal	4	
Parameningeal-dışı	2	
Orbita	1	
Gövde	6	
Mesane ve prostat	4	
Paratestiküler	4	
Histopatolojik altgruplar	n	%
Embriyonel	16	51
Alveolar	8	26
Diğer	7	23

E: erkek, K: kadın

Tablo 2. TNM evreleme ve IRS gruplama sistemine göre hastaların dağılımı

Tümör evresi (TNM)	n	%
Evre 1a	5	16
Evre 1b	10	32
Evre 2a	2	7
Evre 2b	14	45
N0	25	81
N1	6	19
Tümör grubu (IRS)		
Grup 1	9	29
Grup 2a	6	19
Grup 2b	1	3
Grup 2c	2	7
Grup 3	13	42

N0: lenf bezi tutulumu yok, N1: Lenf bezi tutulumu var

Tanı anında cerrahi tedavi olarak 15 (%48) hastada tam ve tama yakın rezeksiyon gerçe kleştirildi. İki (%7) hastada kısmi rezeksiyon yapılırken, on dört (%45) lezyona biyopsi uygulandı. Tümör tekrarladığında hastaların beşine (%16) tam rezeksiyon, ikisine (%7) biyopsi uygulandı.

Tablo 3. Hastalara verilen kemoterapi protokolleri ve kemoterapiye tam yanıt oranları

Kemoterapi protokolü	n	%	Tam yanıt oranı	%
EVAIA	17	55	15/17	88
VACA	8	26	5/8	63
Diğer	6	19	2/6	33

On yedi hasta EVAIA protokolü, sekiz hasta VACA protokolü ve altı hasta diğer protokoller ile tedavi edildi (Tablo III). Hücum tedavisi sonunda EVAIA protokolü ile hastaların %88'inde, VACA protokolü ile hastaların %63'ünde ve diğer protokoller ile %33'ünde tam yanıt alındı. Tedaviye tam yanıt oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.00$).

Hastaların beş yıllık EFS ve OS hızları %50 ve %67 bulundu. Hastaların beş yıllık genel yaşam hızları IRS grup I için %100, grup II için %63 ve grup III için %51 saptandı. EVAIA ve VACA protokolleri ile 5-yıllık EFS

%61 ve %47; 5-yıllık OS %73 ve %67 bulundu (EFS için $p=0.8$, OS için $p=0.5$ sırasıyla).

Hastalarımızdan sekizinde bölgesel, ikisinde uzak metastaz gelişti. Halen on yedi hasta, hastaliksiz izlemde olup beş hasta takipten çıktı. Dokuz hasta primer hastalık nedeniyle eksitus oldu.

TARTIŞMA

Çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomu olan rabdomiyosarkom ile ilgili literatürde yer alan en geniş seriler 1972' den itibaren yürütülen çok merkezli IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) çalışmaları ve 1975' ten itibaren yürütülen SIOP MMT (International Society of Pediatric Oncology-Malign Mesenchymal Tumor) çalışmalarıdır. 1994 yılından itibaren kliniğimizde tedavi edilen, metastatik olmayan rabdomiyosarkomlu hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları literatürdeki bu serilerle karşılaştırıldı.

Çalışmamızda ortanca yaş yedi yıl bulundu. IRS-IV çalışmasında olan hastaların %70'i on yaşın altında ve ortanca yaş beş yıl olarak bildirilmiştir³. Tümör evrelemesinde IRS gruplama sistemine göre hastalarımızın %42' si grup III'te yer alırken, IRS III çalışmasında bu oran %55 ve IRS IV çalışmasında ise %62 idi⁴. IRS-I ve diğer çalışmalarda alveolar rabdomiyosarkomda prognozun kötü olduğu gösterildi. IRS-III ve IV çalışmasında iyi histolojik alt grup olan embriyonel tip sırasıyla %44 ve %56 sıklıkta görülürken³, SIOP MMT 89 çalışmasında hastaların %67'sinde embriyonel tip izlendi⁵. Embriyonel alt grup görülme sıklığı hastalarımızda %52 idi. Hastalarımızın tanı sırasında yaşı, evresi ve tümörün histolojik alt grupları literatürdeki serilerle uyumlu bulundu.

Tümörün yerleşim yeri olarak IRS serilerinde ve SIOP MMT 89 çalışmasında primer tümör öncelikle baş boyun ve genitoüriner bölgede görülürken bizim çalışmamızda kötü yerleşim olarak bilinen ekstremitte tümörleri %32 ile ilk sırada yer aldı. Baş-boyun bölgesinde görülen 7 (%23) tümörün 4'ü parameningial bölgedeydi. Metastatik olmayan 576 rabdomiyosarkomlu hastanın dahil edildiği IRS-III çalışmasında primer tümör en sık %35 oranında baş boyun bölgesinde yerleşmişken %18 vakada ekstremitte yerleşimli tümör izlendi⁴. Metastatik olmayan 682 vakalık IRS-IV'te ise en sık %31 oranında genitoüriner bölgede

yerleşim görüldü. İkinci sıklıkta %25 oranında parameningeal yerleşim izlenirken, ekstremitelerde yerleşimli tümörler üçüncü sıklıkta ve %13 oranında görüldü³. SIOP MMT 89 çalışmasında metastatik olmayan 503 rabdomiyosarkomlu hastada tümör %45 baş boyun bölgesinde, %30 genitoüriner bölgede ve %10 ekstremitelerde yerleşmişti⁵. Hacettepe Üniversitesi' nin yayınladığı 255 vakada primer tümör en sık baş boyunda %49 oranında görülürken, ekstremitelerde yerleşimi %15 ile dördüncü sırada izlendi⁶. Çalışmamızda ekstremitelerde yerleşimli tümörlerin ilk sırada izlenmesi, hastanemizin ülkemizde çocuk onkoloji hastalarında ekstremitelerde yerleşimli tümörlerde deneyimli bir merkez olmasından kaynaklanmaktadır.

IRS gruplama sistemine göre yapılan evreleme bir diğer önemli prognostik faktördür. IRS-III ve IV çalışmasında toplam 1258 hastanın %58'i grup III olarak sınıflandırılırken, hastalarımızın %42'si grup III'te yer aldı. Grup I'de 5-yıllık genel yaşam hızları %100 iken bu oran Grup II ve III'te % sırasıyla %63 ve % 51 idi. Bu yaşam hızları IRS çalışmalarıyla karşılaştırılabilir düzeydedir.

Hastaların 5-yıllık EFS ve OS hızları %50 ve %67 bulundu. SIOP MMT 89 çalışmasında hastaların 5 yıllık EFS ve OS %57 ve %71'di⁵. IRS-1 çalışmasında 5-yıllık EFS %55, IRS-II'de %63, IRS-III çalışmasında %65 ve IRS-IV'te % 76 bulundu. Tedavi sonuçlarında

izlenen bu gelişme ise erken tanı ve daha etkili kemoterapi protokollerinin uygulanması ile ilişkilendirilmiştir.

Avrupa çalışmalarında 1980'lerde VACA protokolü uygulanırken 1980 sonlarında ifosfamid yumuşak doku sarkomlarında etkinliğinin gösterilmesinden sonra ifosfamid içeren rejimler Avrupa protokollerinde sık kullanılmıştır. SIOP MMT-84 'de ifosfamid içeren IVA (Ifosfamid 3 g/m²/gün, 3 gün, Vinkristine 1.5 mg/m², Aktinomisin D1.5 mg/m²) protokolünün kullanılmasıyla o döneme kadar elde edilen en iyi tam yanıt oranları (%59) elde edildi⁵. Alman Yumuşak Doku Çalışma Grubu, CWS-86 protokolünde ifosfamid içeren VAIA ile, CWS-81'de kullanılan siklofosfamid içeren VACA'ya göre daha iyi yanıtlar elde etmişler (5-yıllık OS %71 vs %55) (7). Hastalarımızın yaklaşık %80'ine EVAIA veya VACA kemoterapi protokolleri uygulandı. EVAIA ve VACA protokolleri ile 5-yıllık EFS %61 ve %47 (p=0.8); 5-yıllık OS %73 ve %67 (p=0.5) bulundu. EVAIA protokolü ile daha iyi yanıt alınmış ve daha uzun yaşam süreleri sağlanmış ise de, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Hastalarımızda genellikle kötü yerleşimli tümörler mevcut olmasına rağmen, elde edilen yaşam hızları gelişmiş ülkeler ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Tedavi sonuçlarının istatistiksel anlamının hasta sayısının azlığı nedeniyle düşük olduğu düşünülmektedir.. Geniş serilerde tedavi etkinliği değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lanzkowsky P. Rhabdomyosarcoma and Other Soft Tissue Sarcomas. In: Pediatric Hematology and Oncology; Third edition. San Diego: Academic Press; 2000:527-553.
2. Wexler LH, Crist WM. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In Pizzo PA, Poplack DG(ed). Fourth edition. Principles and Practice of Pediatric Oncology Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:939-971.
3. Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study IV:Results for patients with non-metastatic disease. J Clin Oncology 2001;19:3091-3102.
4. Meza JL, Anderson JR, Pappo AS et al. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: The Children's Oncology Group. J Clin Oncology 2006;24:3844-3851.
5. Stevens MC, Rey A, Bouvet N et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Third study of the international society of paediatric oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. J Clin Oncology 2005;23:2618-2628.
6. Akyüz C, Sancak R, Büyükpamukçu N et al. Turkish experience with rhabdomyosarcoma: an analysis of 255 patients for 20 years. Turk J Pediatr 1998;40:491-501.
7. Koscielniak E, Harms D, Henze G et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: A final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. J Clin Oncology 1999;17:3706-3719.