

## Yumuşak doku osteosarkomu: Olgu sunumu

Andreas F. MAVROGENIS, Ellada PAPAĐOGEOURGU, Panayiotis J. PAPAGELOPOULOS

Atina Üniversitesi Tıp Fakültesi, Attikon Üniversitesi Hastanesi, Ortopedi Anabilim Dalı, Atina, Yunanistan

Yumuşak doku osteosarkomu nadir görülen bir yumuşak doku tümörü olup, sağkalım tümörün geniş rezeksiyonunu gerektirir. Hastalığın tedavisinde adjuvan kemoterapi ve radyasyonun rolü hala tartışmalıdır. Çalışmamızda, uyluk bölgesindeki yumuşak doku osteosarkomu başlangıçta lipom tanısı ile izlenen bir olguyu değerlendirdik.

**Anahtar sözcükler:** Geniş rezeksiyon; iskelet dışı; kemoterapi; osteosarkom; radyasyon tedavisi; yumuşak doku sarkomu.

Yumuşak doku osteosarkomu nadir, yüksek dereceli bir yumuşak doku sarkomu olup, tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %1'ine karşılık gelir.<sup>[1-4]</sup> Altmışlı yaşlarda olan erkeklerde daha sık görülmektedir.<sup>[4,5]</sup> Bir lezyonun yumuşak doku osteosarkomu olarak sınıflandırılması için yumuşak dokuda oluşması ve kemik ya da periostla bağının olmaması, sarkomatöz yapıda olması ve osteoid ve/veya kıkırdak matriksi üretmesi gerekmektedir.<sup>[2]</sup>

Literatürde pek çok olguda miyozit ossifikans veya heterotopik kemikleşme olan alanlarda ikincil osteosarkom oluşumu bildirilmiştir.<sup>[2,3,6]</sup> Ne var ki, histolojik olarak bu olguların pek azının yumuşak doku osteosarkomu olduğu kanıtlanabilmiştir. Çalışmaların çoğunda eksize edilen osteosarkomlarda lezyonun selim bir lezyonun dediferansiyasyonu sonucu oluştuğunu gösteren patolojik bulgu saptanmamıştır ve ancak olguların klinik seyrine dayanarak lezyonun selim bir lezyonun dediferansiyasyonu sonucu oluşabileceği düşünülmektedir.<sup>[6]</sup>

Yazımızda, uyluk bölgesinde yumuşak doku osteosarkomu olgusunun klinikopatolojik özelliklerini, tanısını ve tedavisini tartışmaktayız.

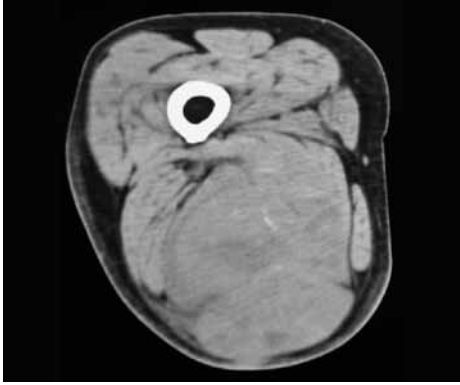
### Olgu sunumu

Yetmiş üç yaşındaki erkek hasta sağ uyluğunda iki yıldır büyüyen bir kitle şikayetiyle başvurdu. Hastada travma öyküsü yoktu. Lezyona başlangıçta hatalı olarak lipom tanısı kondu ve takibi önerildi. Fizik muayenede sağ uyluğun posteromedial yüzünde büyük, palpe edilebilen bir kitle saptandı. Rutin laboratuvar analizinin sonuçları normal değerlerdedi.

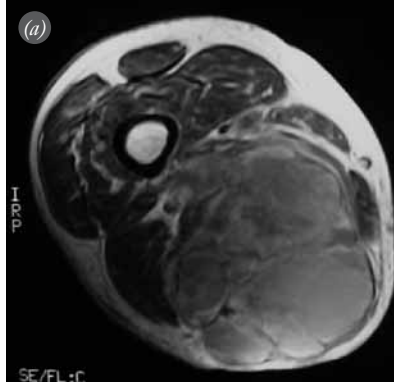
Çekilen düz radyografilerde, alt sınırında periferik kalsifikasyon görülen bir yumuşak doku kitlesine rastlandı. Bilgisayarlı tomografide kemiğe yakın konumlu fakat bağı olmayan, içinde dağılmış kalsifikasyon gözlenen büyük ve kenarı kemikleşmiş bir yumuşak doku kitlesine rastlandı (Şekil 1). Gadolinyum uygulanarak çekilen T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde heterojen ve nispeten hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens kitle gözlendi (Şekil 2). Göğüs filmi ve bilgisayarlı tomografisi normaldi.

Yumuşak doku kitle biyopsisi yapıldı. Histolojide kalsifiye kemik trabekülleri ve osteoid oluşumlarının detayında iskelet dışı osteoid matriks üretimi ile birlikte pleomorfik anaplastik işçi hücreler görüldü (Şekil 3).





**Şekil 1.** Aksiyel BT görüntüsünde sağ uyluk posteromedial alanda az miktarda kalsifikasyonla birlikte büyük bir yumuşak doku kitlesi görülüyor.



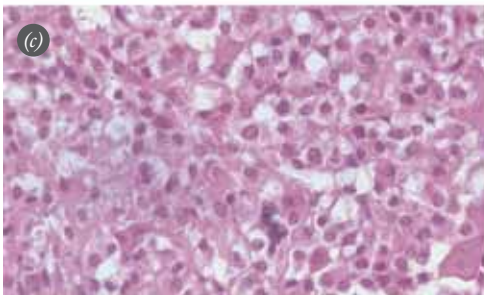
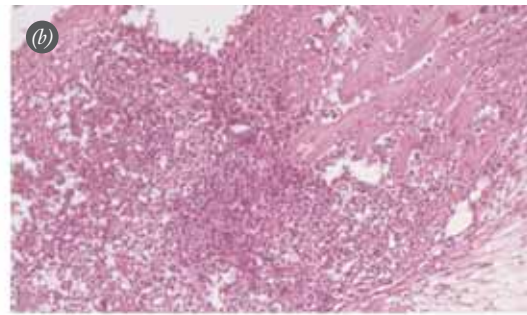
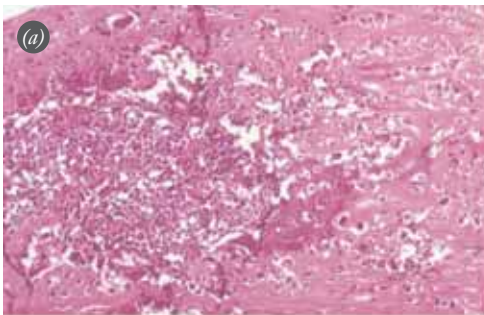
**Şekil 2.** Aksiyel (a) T1 ağırlıklı ve (b) T2 ağırlıklı yağ baskılı MRG'de posteromedial uylukta büyük bir yumuşak doku kitlesi görülüyor.

Bunlar yumuşak doku osteosarkomu bulguları ile uyumlu idi.

Tümör redüksiyonu amacıyla cerrahi öncesi toplam 50 Gy doz radyasyon tedavisi ve olası embolizasyon için anjiyografi uygulandı. Anjiyografide lezyonun damarlanmasında artış görülmediğinden embolizasyondan vazgeçildi (Şekil 4). Radyasyon tedavisinden bir ay sonra, siyatik sinir alınarak ve korunarak tümör rezektedildi (Şekil 5a). Cerrahi sırasında tümör cilt altında siyatik sinirin yakınına kadar genişledi. Siyatik sinir yakınında marjinal diğer bölgelerde geniş cerrahi rezeksiyon yapılarak brakiterapiye karar verildi. Tümör rezeksiyonu sonrasında tümör yatağı, 1.5-2.0 cm aralıklarla

paralel konuşlanmış plastik tüplerle örtüldü (Şekil 5b). Tümör kabaca kanama ve nekroz alanları içinde kalmıştı. Merkez parça kistik bir yapı teşkil ederken, çevresi sıkı idi ve kalsifikasyon lekeleri gözlenmekteydi (Şekil 5c). Yumuşak doku defekti serbest vaskülarize lattissimus dorsi kas deri flebi ile kapatıldı (Şekil 6a).

Cerrahiden 48 saat sonra çekilen bilgisayarlı tomografi sonuçları dozaj optimizasyonu için Radyasyon Tedavisi Planlama Sistemi'ne aktarıldı ve 20 Gy dozunda bilgisayarlı sonradan yükleme iridyum-192 brakiterapisi uygulandı. Brakiterapisi sonrası tüpler çıkarıldı ve doksorubisin, ifosfamid ve sisplatin ile 4 kür adjuvan kemoterapi uygulandı. Yara sorunsuz iyileşti (Şe-



**Şekil 3.** (a ve b) Düşük güçlü histolojik kesitlerde kalsifiye kemik trabekülleri ve osteoid detayında habis hücreler görülüyor (H&E x40). (c) Yüksek güçlü histolojik kesitlerde hücre dışı matriks üretimiyle birlikte pleomorfik habis hücreler görülmekte (H&E x200). [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

kil 6b). Bununla birlikte, cerrahi tedavi ve kemoterapi-den 6 ay sonra hastada lokal nüks ve akciğer metastazı görüldü ve hasta 6 ay sonra öldü.

### Tartışma

İskelet dışı osteosarkom vücudun herhangi bir bölümünde oluşabilmekle birlikte, tümörlerin yaklaşık %75'i alt ekstremitede, özellikle uyluk ve kalçalarda görülür ve bunu üst ekstremitede ve retroperitoneum takip eder.<sup>[3,7-12]</sup> Literatürde, ışınlama sonrası oluşan yumuşak doku osteosarkomları da bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Metastazlar daha uzak bölgelerde, özellikle akciğerlerde (%80'den fazla oranda) saptanırken,<sup>[2]</sup> bölgesel lenf nodlarında, kemiklerde, beyinde, karaciğerde ve deride de sıklıkla görülür.<sup>[3,6,7]</sup> Düz radyografiler matür kemik veya heterotopik kemikleşmeyi andıran biçimde doğrusal ve matür veya periferik ve tıknaz kalsifikasyonlu kitleyi gösterirler. Bilgisayarlı tomografide kemiğe yakın konumlu fakat bağı olmayan kemikleşmiş kenar ve dağılmış kalsifikasyon ile birlikte yumuşak doku kitlesi görülür. Manyetik rezonans görüntüleme ise T1 ağırlıklı görüntülerde heterojen ve nispeten hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hipointens kitleyi belirler.<sup>[7]</sup> Anjiyografi tümörün hiper-vaskülaritesini gösterebilir.<sup>[7,8-13]</sup>

Makroskopik olarak tümör derindedir ve de iskelete bağlı olmadan fasyaya tutunmaktadır ve nadiren periost ile temasta olabilir.<sup>[13]</sup> Bu tümörler genelde dayanıklı bağ dokusu kapsülü ile çevrilmiştir ve bu kapsüllerin çevredeki diğer yapılara tutunması diseksiyonu zorlaştırır. Merkez genelde kistik bir yapıdadır ve kanama ve nek-

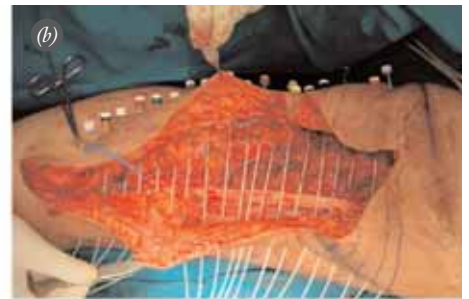
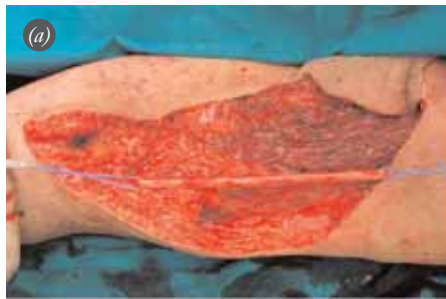
roz alanları görülür.<sup>[13]</sup> Çevre yapılara bulaşma konusunda tümörün olağanüstü bir yeteneği vardır; ve bazı durumlarda derialtı veya derisle sınırlı kalabilir veya örtenden deride kanamaya yol açabilir.<sup>[13]</sup> Kan damarlarını istila etmesi ise sıra dışı bir durumdur.<sup>[1,13]</sup>

Histolojik açıdan yumuşak doku osteosarkomu osteoid matriks veya immatür kemik oluşumu ile birlikte habis, anaplastik iğsi hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Genellikle her 10 yüksek güç alanı için 10'dan fazla mitoz sayısı ve geniş nekroz alanları görülür. Tümörler iğsi ve dev hücreleri barındıran nodüller içinde dizilirler ve sıklıkla bu dizilimleri fibrosarkomdaki sicimleri andırır.<sup>[1,13]</sup> Matriks tipinin baskınlığına göre osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik, telenjiektazik, ve nadiren de küçük hücre paternlerinde görülebilir.<sup>[1,13,14]</sup> Histolojik ayırıcı tanıda miyozit ossifikans, sinovyal ve epitelooid sarkom, metaplastik kemik sarkomu, konvansiyonel ve iskelet dışı kondrosarkom, habis fibröz histiositoma, habis mezenkimom, (konvansiyonel, ileri derece yüzeysel, parosteal ve periosteal) osteosarkom, rabdomyosarkom, hamartom ve habis schwannoma göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>[3,13,15]</sup>

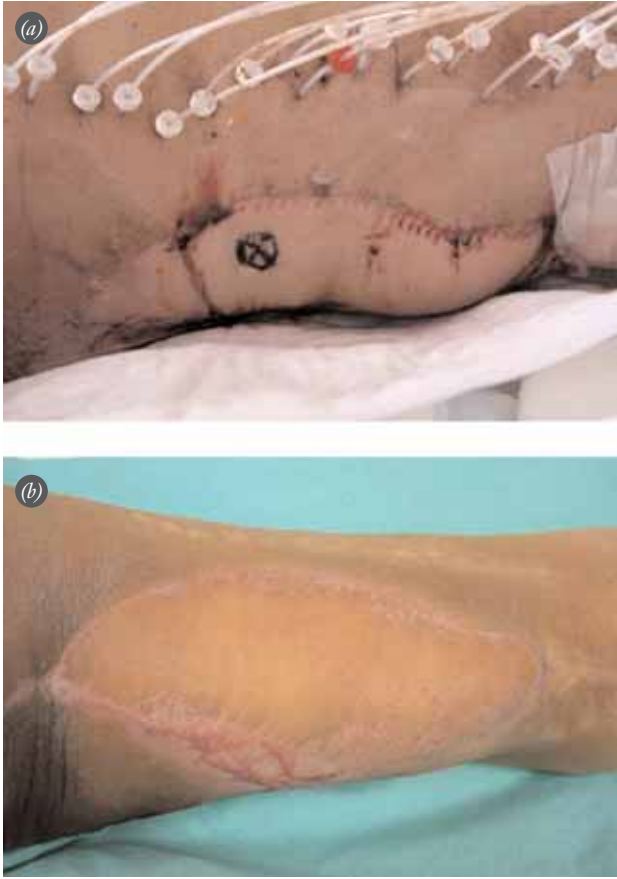
İmmünohistokimyasal olarak, yumuşak doku osteosarkomu hücreleri alkalın fosfataz ile pozitif boyanır. Tümör hücreleri vimentin, ve bazen de desmin, aktin, S-100 proteini, epitelyal membran antijeni, sitokeratin ve p53 proteini için pozitif olabilir ve bu özellikler diğer pleomorfik sarkomalarda da gözlenebilir.<sup>[15,16]</sup> Ki-67 için MIB-1 boyaması %25 civarında yüksek aktivite değerleri verir.<sup>[16]</sup> Kazıma ve ince iğne aspirasyonu ile ger-



**Şekil 4.** Tümörün zayıf vaskülaritesini gösteren sağ uyluk anjiyografisi.



**Şekil 5.** (a) Yumuşak doku tümörünün, siyatik sinirin dikkatli diseksiyonu ve korunmasını gösteren geniş rezeksiyonu. (b) Brakiterapi tüplerinin yerleştirilmesi. (c) Brüt patoloji kanama ve nekroz alanlarını göstermiştir. Tümörün merkezi parçası kistik ve çevresi sıkı bir yapıda idi ve tümör cilt altında uzanmaktaydı. [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]



**Fig. 6.** (a) Ipsilateral serbest latissimus dorsi kas deri flebi ile yararin kapatilmasi. (b) Tümör rezeksiyonundan iki ay sonra yara sorunsuz iyileşmiştir. [Bu şekil, derginin [www.aott.org.tr](http://www.aott.org.tr) adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir]

çeleştirilen biyopside alınan doku örnekleri orta derecede hücresel yapı, hücre kümeleri ve yoğun, homojen, hücresel olmayan matriksle beraber tekil hücreleri gösterir. Lezyonlar her iki teknikle de ileri derece sarkom olarak derecelendirilebilse de, kazıma ile alınan doku örneklerinde genellikle büyük osteoid matriks parçaları bulunur.<sup>[12,15,16]</sup>

Yumuşak doku osteosarkomu için genellikle tercih edilen tedavi yöntemi geniş rezeksiyon veya amputasyondur.<sup>[1,3,4,17]</sup> Literatürde agresif torakotomi ve pulmoner metastazların rezeksiyonu da bildirilmiştir.<sup>[3,17]</sup> İskelet dışı osteosarkom kemik osteosarkomuna göre kimyasallara karşı daha dirençli olsa da,<sup>[3,6,8]</sup> adjuvan kemoterapi ve/veya cerrahi öncesi radyasyon tedavisi de yarar sağlayabilir.<sup>[17]</sup> İskelet dışı osteosarkomu olan 60 hastalık bir seride, 27 hasta doksorubisin bazlı kemoterapi ile tedavi edilmiştir.<sup>[17]</sup> Tedaviye olguların ikisi tam, üçü kısmi yanıt vermiştir ve %19 oranında yanıt alınmıştır. Yerleşik hastalığı bulunan hastalarda, 5 yıllık lokal nüks olmadan sağkalım oranı %82, başka böl-

gede nüks görülmeden sağkalım oranı %64, hiçbir sorun görülmeden sağkalım oranı %47 ve toplamda sağkalım oranı %46 olmuştur. Metastatik hastalığı olan hastalarda 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı %10 ve ortalama sağkalım süresi 8 ay olarak bulunmuştur.<sup>[17]</sup> Radyasyon dışı ışın, brakiterapi veya intraoperatif olarak verilebilir. Hastamıza toplam 70 Gy dozunda cerrahi öncesi radyasyon tedavisi ve brakiterapi kombine verilmişti. Brakiterapi, kapsüllü radyonüklitlerin Ir-192 kullanan bir sonradan yükleme cihazı ile yüksek dozlar da tümör yatağına veya yakınına verilmesi ile gerçekleştirilir. Radyasyon, tedavi planlayıcı bir yazılımla doz optimizasyonu sağlandıktan sonra kısa bir tedavi süresi aralığında günlük, çoklu fraksiyonlar halinde verilir. Brakiterapinin avantajları arasında tümör yatağına direkt yüksek doz aktarımı, hasta için daha az rahatsızlık yaratan toplamda daha kısa tedavi süresi ve çevredeki normal dokuların nispeten daha fazla korunması yer alır.

Brakiterapi ileri derece yumuşak doku sarkomlarında sadece cerrahi müdahaleye karşı gelişmiş lokal kontrol ile ilişkilendirilmiştir.<sup>[18-20]</sup>

Yumuşak doku osteosarkomunun kısmi ve spontan gerilemesi bildirilmişse de,<sup>[21]</sup> prognoz genellikle kötüdür. Tümörlerin yaklaşık %50'si lokal olarak nüks eder ve tanıdan sonra 3 yıl içinde akciğer metastazı gelişir; beş yıllık süreçte sağkalım oranı %37 veya daha azdır.<sup>[2,9-12]</sup> Tümörün boyu önemli bir prognostik faktördür. Tümörlerinin boyu 5 cm'yi aşan hastaların klinik seyri olumsuzdur. On altı hastayı içeren böyle bir seride, 14 hasta hastalık nedeniyle ölmüş, 2'si hastalıkla birlikte yaşamıştır.<sup>[5]</sup> Diğer yazarlar lezyonların boyunun küçük olmasını ise olumlu prognoz veya uzun süreli sağkalım ile ilişkilendirmemişlerdir.<sup>[1,2]</sup> Yumuşak doku osteosarkomunun histolojik alt tipleri de prognozla ilişkilendirilmiştir. Çalışmaların tamamı histolojik paterni prognozla ilişkilendirmemişse de,<sup>[1,5]</sup> fibroblastik ve kondroblastik alt tiplerin diğer alt tiplere göre prognozu biraz daha olumlu olabilir.<sup>[2]</sup> Derin, intramüsküler ve yüzeysel tümör büyümesi ve p53 pozitifliği gibi özellikler prognozu belirgin şekilde etkilemez. MIB-1 değerleri %24'ten az olan hastaların sağkalım süreçlerinde ise belirgin farklılıklar gözlenmiştir.<sup>[1]</sup>

Sonuç olarak, adjuvan kemoterapi ve perioperatif radyasyon tedavisinin yararları tartışmalı olduğundan, ileri derece, iskelet dışı yumuşak doku osteosarkomunun tedavisinde ekstremitenin geniş rezeksiyon veya amputasyonla kurtarılmasını öneriyoruz.

**Çıkar Örtüşmesi:** Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Lidang Jensen M, Schumacher B, Myhre Jensen O, Steen Nielsen O, Keller J. Extraskelletal osteosarcomas: a clinico-pathologic study of 25 cases. *Am J Surg Pathol* 1998;22:588-94.
2. Lee JS, Fetsch JF, Wasdhal DA, Lee BP, Pritchard DJ, Nascimento AG. A review of 40 patients with extraskelletal osteosarcoma. *Cancer* 1995;76:2253-9.
3. McCarter MD, Lewis JJ, Antonescu CR, Brennan MF. Extraskelletal osteosarcoma: analysis of outcome of a rare neoplasm. *Sarcoma* 2000;4:119-23.
4. Sordillo PP, Hajdu SI, Magill GB, Golbey RB. Extrasosseous osteogenic sarcoma. A review of 48 patients. *Cancer* 1983; 51:727-34.
5. Bane BL, Evans HL, Ro JY, Carrasco CH, Grignon DJ, Benjamin RS, et al. Extraskelletal osteosarcoma. A clinico-pathologic review of 26 cases. *Cancer* 1990;65:2762-70.
6. Boyer CW Jr, Navin JJ. Extraskelletal osteogenic sarcoma: a late complication of radiation therapy. *Cancer* 1965;18:628-33.
7. Konishi E, Kusuzaki K, Murata H, Tsuchihashi Y, Beabout JW, Unni KK. Extraskelletal osteosarcoma arising in myositis ossificans. *Skeletal Radiol* 2001;30:39-43.
8. Logue JP, Cairnduff F. Radiation induced extraskelletal osteosarcoma. *Br J Radiol* 1991;64:171-2.
9. Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Ishii G, Nakao M, Nagai K. Extraskelletal osteosarcoma arising in anterior mediastinum: brief report with a review of the literature. *J Thorac Oncol* 2009;4:927-9.
10. Walczak BE, Peterson JS, Irwin RB. Rare extraskelletal osteosarcoma in the anterolateral right leg of a 37-year-old man. *Am J Orthop* 2009;38:E93-7.
11. Higgins JA, Slam K, Agko M, Aybar PS, Nazzal M, Chaudhuri PK. Retroperitoneal extraskelletal osteosarcomas. *Am Surg* 2010;76:1440-2.
12. Sabatier R, Bouvier C, de Pinieux G, Sarran A, Brenot-Rossi I, Pedeutour F, et al. Low-grade extraskelletal osteosarcoma of the chest wall: case report and review of literature. *BMC Cancer* 2010;10:645.
13. Chaudhuri B, Das Gupta TK. Extraskelletal osteogenic sarcoma. In: Das Gupta T, Chaudhuri PK, editors. *Tumors of the soft-tissues*. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1998. p. 181-2.
14. Yang JY, Kim JM. Small cell extraskelletal osteosarcoma. *Orthopedics* 2009;32:217.
15. Nagira K, Yamamoto T, Akisue T, Marui T, Hitora T, Nakatani T. Scrape and fine-needle aspiration cytology of extraskelletal osteosarcoma. *Diagn Cytopathol* 2002;27:177-80.
16. Nicol KK, Ward WG, Savage PD, Kilpatrick SE. Fine-needle aspiration biopsy of skeletal versus extraskelletal osteosarcoma. *Cancer Cytopathol* 1998;84:176-85.
17. Ahmad SA, Patel SR, Ballo MT, Baker TP, Yasko AW, Wang X, et al. Extrasosseous osteosarcoma: response to treatment and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2002;20:521-7.
18. Andrews SF, Anderson PR, Eisenberg BL, Hanlon AL, Pollack A. Soft tissue sarcomas treated with postoperative external beam radiotherapy with and without low-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:475-80.
19. Pearlstone DB, Janjan NA, Feig BW, Yasko AW, Hunt KK, Pollock RE, et al. Re-resection with brachytherapy for locally recurrent soft tissue sarcoma arising in a previously radiated field. *Cancer J Sci Am* 1999;5:26-33.
20. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14:859-68.
21. Matsuo T, Shimose S, Kubo T, Mikami Y, Arihiro K, Yasunaga Y, et al. Extraskelletal osteosarcoma with partial spontaneous regression. *Anticancer Res* 2009;29:5197-201.