

## Kas-İskelet Sistemi Tümörleri Tanı ve Tedaviye Genel Bir Bakış

Hüseyin Yorgancıgil<sup>1</sup> Remzi Arıt Özerdemoğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yrd.Doç.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ISPARTA.

<sup>2</sup>Op.Dr. SDÜ Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ISPARTA.

### Özet

*Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde son yıllarda elde edilen başarılar nedeniyle bu konuya duyulan ilgi giderek artmaktadır. Tümörlerin sınıflama ve tanımlamasındaki gelişmeler ve yeni cerrahi teknikler bu başarıya ulaşan yoldaki dönüm noktalarıdır. Radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi girişimlerin uygun kombinasyonları ile beş yıl yaşama oranları geçmiş yıllara göre yükselmiştir. Aynı zamanda hastaların yaşam süresi uzatılmakla kalmamış, yaşam kalitesi de artmıştır. Ekstremitte kayıpları önlenerek normale yakın fonksiyonla yaşama devam etmeleri sağlanmıştır. Genetik, immünoloji, biyokimya ve moleküler biyoloji alanında yürütülmekte olan çalışmalar önümüzdeki yıllarda ortopedik onkolojide ulaşılacak aşamalar için ümit verici ipuçları göstermektedir.*

**Anahtar Kelimeler:** Kemik tümörleri, yumuşak doku tümörleri, tanı, tedavi.

## A Review of Musculoskeletal Tumors

### Abstract

*Recent advances in the treatment of bone and soft tissue tumors have attracted an increasing attention on this item. The developments in classification and staging of the tumors and new surgical techniques are the milestones for the success. With the proper combinations of radiation therapy, chemotherapy and surgery, five year survival rates have been significantly raised. Not only the duration, but also the quality of life has been improved. Extremity losses have been prevented and the patients have continued to live with near-to-normal function. Studies carried on cytogenetics, immunology, biochemistry and molecular biology are revealing clues for the steps to be taken in the future.*

**Key Words:** Bone tumors, soft tissue tumors, diagnosis, treatment.

Primer kemik ve yumuşak doku maligniteleri en yoğun çalışan ortopedi kliniklerinde bile seyrek sayılabilecek oranlarda görülmektedir. Karşılaşılan destrüktif kemik lezyonlarının çoğu metastatik karsinomlardır. Bir milyon kişilik bir popülasyonda, bir yılda 20 adet yeni malign kemik veya yumuşak doku tümörü tanısı konabileceği yolunda tahminler bildirilmiştir (1). Yine de, bu nisbeten düşük insidansa rağmen malign kemik ve yumuşak doku tümörleri ile ilgili çalışmalar ortopedik bilgi birikimi içinde önemli bir yer kapsamaktadır. Ortopedistlerin bu belirgin ilgisine bir kaç açıklama getirilebilir. Öncelikle, kemik tümörü olan hastaların sergiledikleri klinik tablo çok dramatiktir. Hastalık çoğu kez genç yaşta tutar ve akut başlangıçlıdır. Şiddetli ağrıların yol açabilir, hastaların ve ailelerin üzerinde çok olumsuz etkiler yapar. İkinci olarak, benign ve malign kemik tümörleri ortaya çıkış ve davranış yönünden çok değişken olmakla kalmayıp normal bağ dokusu yapılarının embriyoloji ve genetiğini izlerler. Bu nedenle iskelet sistemi biyolojisi için

çok değerli bir çalışma alanı oluşturdukları belirtilmiştir (2).

Ortopedistlerin bu alana yoğun ilgi göstermesinin belki de en önemli nedeni kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tanı ve tedavisinde son yıllarda elde edilen gelişmelerdir. Artık amaç sadece hastanın hayatını kurtarmakla kalmayıp ona kullanılabilir bir ekstremitte bırakmak olmuştur (3-6). Bu yönde elde edilen başarılar, hastaların iyiliğini arttırmış, ortopedistlerin daha da iyiye ulaşma azimlerini kamçulamıştır. Bu başarılarla hangi yollardan geçerek ulaşıldığına kısaca göz atacak olursak; kemik tümörlerinin sınıflama ve tanımlanmasındaki gelişmelerden cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere uzanan geniş bir yelpaze ile karşılaşırız.

### Tanı Yöntemleri

Kemik ve yumuşak doku tümörlerini histolo-

jik olarak benzediği bağ dokusuna göre isimlendirme yanında gelişmiş immünolojik tanımlama sistemlerinin ve elektron mikroskopisinin kullanıma girmesi ile düşük grade'li intramedüller osteosarkom, agresif osteoblastom, clear cell kondrosarkom gibi yeni tanımlar ortaya atılmıştır (7,8). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile bu tümörlerden bazılarının genetik, toksikolojik ve diğer çevresel nedenlerine dair veriler elde edilmiştir. Örneğin, travmanın tümöral lezyon oluşumu ile ilişkisini ortaya atan çalışmalar mevcuttur (1). Ayrıca, bağ dokusu diferansiyasyonunda genetik bozukluk olan bazı hastalarda bağ dokusu malignitelerinin geliştiği sıklıkla gözlenmektedir. Buna örnek olarak, kemiğin Paget hastalığı olanlarda ortaya çıkan osteosarkom olguları verilebilir (2).

Son yıllarda görüntüleme tekniklerinde ortaya çıkan gelişmeler kemik ve yumuşak doku tümörlerinin evrelemesine de katkıda bulunmuştur. Sintigrafi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile lokal lezyonun yayılımı ve doğası hakkında bir fikir edinilir, tedaviye verdiği yanıt değerlendirilir. Bu bilgiler hem biyopsinin hem de elektif cerrahi girişimin planlanmasında çok değerlidir. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası dönemde akciğer ve kemik metastazlarının varlığı ve seyri izlenebilir. Bir görüntüleme yönteminin eşliğinde uygulanan biyopsinin özellikle pelvis ve omurga gibi bölgelerde açık cerrahi girişimlerin zorluklarını ortadan kaldırdığı belirtilmiştir (2).

#### Tedavide Elde Edilen Gelişmeler

Altmışlı yıllara kadar, radikal cerrahi girişimlere rağmen osteosarkomlu hastaların ancak % 15'inin 5 yıl daha yaşayabildiği belirtilmiştir (9). Ewing sarkomu da fatal seyirli kabul edilerek hastayı gereksiz yere sakat bırakan cerrahi girişimlerden vazgeçilip bir çok hasta sadece radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Son yıllarda, bazı adjuvan kemoterapötik ajanların kullanıma girmesiyle önemli bir adım atılmıştır. Siklofosfamid, dokso-rubisin, aktinomisin D, metotreksat ve cis-platin gibi ajanlar yüksek grade'li bu sarkomlarda sadece lokal lezyonu etkilemekle kalmayıp, standart görüntüleme teknikleri ile farkedilmeyen mikrometastazları da yok ederler. Böylece morbidite belirgin olarak azaltılır ve hastanın survi şansı önemli ölçüde artar. Birden fazla ilacın kullanıldığı gelişmiş tedavi protokolleri ile bu ajanların etki ve emniyet dengesi korunabilmiştir (10,11). Artık, Ewing sarkomu ve osteosarkom için verilen 5 yıllık survi oranları % 60'lara ulaşmıştır. Neoadjuvan tedavideki gelişmeler ile bu rakam daha da yükselmektedir (12,13).

Ewing sarkomu, kemik lenfomaları ve yumuşak doku sarkomları gibi tümörlerde, primer odakların eradikasyonu ve lokal kontrolünde radyoterapinin önemli bir rolü vardır. Uygun kemoterapi ve yeterli bir cerrahi girişimin eklenmesi ile radyosensitif lezyonlarda survi oranları belirgin ölçüde yükselmiştir.

Bu tedavi protokolleri ortopedik cerrahların ekstremitte koruyucu ameliyatları uygulayabilme şansını arttırmaktadır ve artık çok daha az sayıda hasta bu tümörler nedeniyle ekstremitelerini kaybetmektedir (5,6). Amputasyon bir çok merkezde, çok daha az uygulanan bir girişim haline gelmiştir.

Kemik tümörlerinin lokal rezeksiyonu ile yepyeni ameliyat teknikleri planlanmış ve gerçekleştirilmiştir. Rotasyonplastisi, vaskülarize otoplasti, dondurulmuş kadavra allogrefti ve özel imal edilmiş (custom made) endoprotez uygulamaları ile bazen şaşırtıcı olabilen fonksiyonel sonuçlar bildirilmiştir (4,14-18).

Primer kemik veya yumuşak doku tümörlü hastaya yaklaşımda belki de en etkileyici aşama spesifik tümör marker'larının araştırılmaya başlanmasıdır. Marker'lar tanı ve prognoza yönelik değerli katkılar sağlamakla kalmayıp bir hayli etkili tedavi yöntemlerinin temeli olarak da kullanılabilir. Serum ve doku alkalin fosfat düzeyleri yıllarca osteosarkom tanısında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (9). Son yıllarda çok sayıda immünolojik, radyonüklid ve biyokimyasal marker'lar ortaya atılmıştır (19,20). Yumuşak doku tümörlerinin hücre ve membran marker'larının belirlenmesinde immüno-peroksidaz tekniği bazı patoloji laboratuvarlarında kullanıma girmektedir. Fakat, yine de bu ve benzeri metodların spesifikliği henüz tam kesinleşmemiştir. Malignitenin tanımlanması ve biyolojik davranışının belirlenmesinde propidium iodyd kullanılması yolu ile DNA içeriğinin flow sitometrik analizi, nonspesifik olmakla birlikte yararlı sonuçlar veren bir yöntemdir. Bu yöntemle DNA kinetiği tanımlanabilir ve aynı zamanda anöploid fenomeni gösteren anormal hücre klonları belirlenebilir. Belki de bu tekniklerin en duyarlı olanı, bir tümör hücresi için yüksek oranda spesifik olduğu düşünülen onkogenler veya gen delesyonlarının araştırılmasıdır (2). Hücre yüzey reseptörleri ve membran bileşimi ile ilgili çalışmalar ve DNA ve RNA anormalliklerinin araştırılması ile önümüzdeki yıllarda önemli bulguların elde edilme olasılığı çok yüksektir. Bu sayede hem tümör identifikasyonu kolaylaşacak hem de yeni, spesifik tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir.

### Sonuç

Görüldüğü gibi, kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tanı, görüntüleme, evreleme ve tedavisinde çok büyük mesafeler katedilmiştir. Hastaların survi oranları yükseltilmiş, normale yakın fonksiyonla yaşama devam etmeleri sağlanmıştır. Önümüzdeki yıllarda hücresel düzeydeki bozulmanın doğasını tanımlayan yeni araştırmalar sonucunda sadece tanı konmayacak belki de tedavi yöntemleri geliştirilecektir. Biyokimya ve moleküler biyoloji alanında yürütülmekte olan çalışmalar geleceğe daha da umutla bakmamızı sağlamaktadır.

### Kaynaklar

- 1-Larsson SE, Lorentzon RE. The geographic variation of the incidence of malignant primary bone tumors in Sweden. *J Bone Joint Surg* 1974; 56 A: 592-6.
- 2-Mankin HJ. Bone and soft tissue tumors. In: *Evarts CM, editor. Surgery of the Musculoskeletal System. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone, 1990; 4595-669.*
- 3-Mankin HJ, Gebhardt MC. Advances in the management of bone tumors. *Clin Orthop* 1985; 200: 73-9.
- 4-Araç Ş, Günel İ, Güven M. Omuz kuşağı tümörlerinde ekstremite kurtarma cerrahisi. *Artroplastik Artroskopik Cerrahi* 1992; 5: 16-8.
- 5-Sağlık Y. Osteosarkom ve diğer malign kemik tümörlerinde limb-salvage. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. Kuşadası: 1991; 34-9.
- 6-Şahlan Ş. Yumuşak doku tümörlerinde limb-salvage. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. Kuşadası: 1991; 40-6.
- 7-Tonai M, Campbell CJ, Ahn GH, et al. Osteoblastoma: classification and report of 16 patients. *Clin Orthop* 1982; 167: 222-5.
- 8-Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW, Sim FC. Chondrosarcoma: clear cell variant. *J Bone Joint Surg* 1976; 58 A: 676-8.
- 9-Jaffe HL. *Tumors and Tumor Conditions of the Bones and Joints. Philadelphia: Lea and Febiger, 1958.*
- 10-Rosen G. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. In: *Enneking WF, editor. Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology, New York: Churchill Livingstone, 1987; 260-78.*
- 11-Olgun N. Osteosarkomda neoadjuvan kemoterapi. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. Kuşadası: 1991; 64-9.
- 12-Bacci G, Springfield D, Capanna R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. *Clin Orthop* 1987; 224: 268-71.
- 13-Oğuz A. Çocukluk çağı kemik tümörlerinde kemoterapi. *Artroplastik Artroskopik Cerrahi* 1992; 5: 67-70.
- 14-Weiland AJ. Current concepts review: vascularized free bone transplants. *J Bone Joint Surg* 1981; 63 A: 166-70.
- 15-Winkelmann WW. Hip rotationplasty for malignant tumors of the proximal part of the femur. *J Bone Joint Surg* 1986; 68 A: 362-5.
- 16-Çakmak M. Malign kemik tümörlerinde prostetik rekonstrüksiyon. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. Kuşadası: 1991; 47-9.
- 17-Aydın AT. Ekstremitte koruyucu cerrahi girişim sonrası biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri. XII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. Kuşadası: 1991; 50-8.
- 18-Sabah D, Yüçetürk G, Çullu E. Ekstremitte koruyucu cerrahi uygulamalarımız. XIII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. Nevşehir: 1994; 1061-3.
- 19-Buckwalter JA. The structure of human chondrosarcoma proteoglycans. *J Bone Joint Surg* 1983; 65 A: 958-62.
- 20-Mitchell MS. Immunology of sarcomas. *Clin Orthop* 1980; 153: 14-9.

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr. Hüseyin Yorgancıgil

Süleyman Demirel Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,

32040/ISPARTA.