

Yumuşak doku sarkomlarında prognostik faktörler

Dr. Yeşim Sağlıcan* Dr. Gülgün Koçak* Dr. Fatma Aktepe* Dr. Işın Pak**

ÖZET

Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümünde 5 yıllık bir period süresince yumuşak doku sarkomu tanısı alan toplam 728 hasta içinden klinik ve morfolojik olarak değerlendirilmeye uygun olan 58 olguda çeşitli parametrelerin prognostik değeri araştırılmıştır. Lokal rekürrens oranı %72, metastaz oranı %40'tır. 5 yıllık sağkalım oranı %50 olarak bulunmuştur. 50 yaşın altında, semptomların başlangıcından operasyona kadar geçen süre 6 aydan daha uzun, nekrozu %50'den ve mitozu 20'den fazla, ve grade III olgularda sağkalım oranı düşmektedir ($p < 0.05$).

Yumuşak doku sarkomlarında tümörün davranış potansiyelini ve dolayısıyla prognozu şekillendirmede yardımcı çeşitli risk faktörlerinin belirlenmesi hem tedaviyi yönlendirmekte hem de hastaların bir çoğuna ağır bir tedavi programının uygulanmasını önlemektedir.

Anahtar sözcükler: Yumuşak doku sarkomu, prognostik faktörler

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomlarında tümörün davranış potansiyelini ve dolayısıyla prognozu şekillendirmede yardımcı klinik ve morfolojik parametreler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yaklaşık 40 yıl önce "Yumuşak doku sarkomları hücre tipine, anatomik bölgeye ve hastanın yaşına göre prognoz farklılığı gösterir" yorumu ile Arthur Purdy Stout, günümüzde halen devam etmekte olan prognostik faktörler tartışmasının muhtemelen öncülüğünü yapmıştır.¹

Son yıllarda yumuşak doku sarkomlarında mikrometastazları ortadan kaldırmaya yönelik adjuvan kemoterapi protokollerinin gelişimi, cerrahi tedavinin tek başına küratif olduğu hastaları belirlemenin önemini ortaya çıkarmış ve araştırmacıları prognostik çalışmalara yönlendirmiştir.²

Bu çalışmada da, birbirleriyle bağımlı olarak ya da tek başlarına prognostik öneme sahip olduğu kabul edilen çeşitli parametrelerin lokal rekürrens, metastaz ve sağkalım oranları ile ilişkileri araştırılmıştır.

SUMMARY

From 1986 to 1990 a total of 728 cases of soft tissue sarcomas were diagnosed in Ankara Oncology Hospital Department of Pathology. Among these patients 58 were selected to investigate variables of prognostic importance. The overall local recurrence rate was 72% and metastatic rate was 40%. The overall 5 year survival rate was 50% and significantly affected with age, duration of symptoms, necrosis, frequency of mitosis and histologic grade.

Determination of the behavioural potential of tumor and prognosis in soft tissue sarcomas will permit a better identification of patients at high risk and will prevent them from unnecessary therapeutic approaches.

Key Words: Soft tissue sarcoma, prognostic factors.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümünde 1 Ocak 1986 - 31 Aralık 1990 tarihleri arasında yumuşak doku sarkomu tanısı alan, klinik ve morfolojik olarak değerlendirmeye uygun olan 58 olgu çalışmanın materyalini oluşturmaktadır. Jinekolojik ve genitoüriner sarkomlar, parankimatöz organlardan gelişen sarkomlar, Kaposi sarkomu, Ewing sarkomu, dermatofibrosarkoma protuberans olguları çalışma dışı bırakılmıştır.

Histokimyasal ve immunohistokimyasal yöntemlerin yardımıyla yeniden histopatolojik değerlendirmeye alınan olgular Enzinger ve Weiss'a göre klasifiye edilmiş ve Coindre tarafından önerilen 3'lü sisteme göre gradelendirilmiştir.^{3,4}

İlk cerrahi gününden başlamak üzere; ilk rekürrense kadar geçen süre lokal rekürrens süresi, ilk metastaza kadar geçen süre mektastaz süresi, herhangi bir nedenle ölüm gününe ya da hasta hayattaysa son kontrol gününe kadar geçen süre sağkalım süresi olarak kabul edilmiştir. Hastaların ortalama takip süresi 41 aydır.

Verilerin istatistiksel analizinde; Ki-kare testi, Fisher exact testi, student's t testi, tek yönlü varyans analizi, Kaplan Meier metodu ve Mantel Haenszel testi kullanılmıştır. Bütün testlerde 0.05'den küçük "p" değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

* Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Uzmanı

** Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Bölümü Şefi

Tablo-I: Olgularda histolojik tip dağılımı.

HİSTOLOJİK TİP	OLGU SAYISI	%
Malign fibröz histiositoma	16	27
Liposarkoma	11	19
Fibrosarkoma	10	17
Malign schwannoma	6	10
Rabdomyosarkoma	4	7
Sinovial sarkoma	3	5
Leiomyosarkoma	3	5
Anjiosarkoma	1	2
Clear cell sarkoma	1	2
Malign hemanjioperistoma	1	2
Alveoler soft part sarkoma	1	2
Malign mezenkimoma	1	2

Tablo-II: Histolojik tiplere göre grade dağılımı.

HİSTOLOJİK TİP	HİSTOLOJİK GRADE		
	I	II	III
Malign fibröz histiositoma	0	10	6
Liposarkoma	5	5	1
Fibrosarkoma	0	6	4
Malign schwannoma	0	2	4
Rabdomyosarkoma	0	0	4
Sinovial sarkoma	0	2	1
Leiomyosarkoma	0	1	2
Anjiosarkoma	0	1	0
Clear cell sarkoma	0	1	0
Malign hemanjioperistoma	0	0	1
Alveoler soft part sarkoma	0	1	0
Malign mezenkimoma	0	0	1
TOPLAM OLGU SAYISI	5	29	58
(%)	(8.6)	(50)	(41.4)

BULGULAR

Olgularda histolojik tip dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

Hastaların 35'i (%60) erkek, 23'ü (%40) kadındır. Erkek/kadın oranı 1.5/1'dir. yaş dağılımı 14-80 arasında değişmektedir. Yaş ortalaması 45'dir.

Semptomların süresi ortalama 9 aydır (1-60 ay).

Tümörlerin %51.7'si alt ekstremitede (20 diz üstü+8 diz altı+2 diz bölgesi), %25.9'u üst ekstremitede (6 ön kol+4 omuz +2 dirsek+2 el+1 kol), %20.7'si gövdede ve %1.7'si baş-boyun bölgesinde lokalizedir.

Primer cerrahi girişim 8 hastada (%13) amputasyon (6 diz üstü, 5 skapulo-toraksik dezartikülasyon, 4 dirsek üstü, 2 kalça dezartikülasyonu ve 1 hemipelvektomi), 17

Tablo-III: Çeşitli klinik ve morfolojik faktörlerin lokal rekürrens ile ilişkileri.

FAKTÖRLER	REKÜRRENT OLGU SAYISI	TOPLAM OLGU SAYISI	L.REKÜRRENS ORANI (%)	p DEĞERİ
Yaş				
<50	22	30	73	>0.05
>50	22	28	78	
Cinsiyet				
Kadın	25	35	71	>0.05
Erkek	18	23	78	
Semptom süresi				
<6 ay	18	25	72	>0.05
>6 ay	22	30	73	
Tümör boyutu				
<5 cm	11	12	91	>0.05
>5 cm	26	40	65	
Lokalizasyon				
Baş-boyun	1	1	100	>0.05
Gövde	17	21	80	
Üst ekstremité	8	11	72	
Alt ekstremité	17	25	68	
Cerrahi yöntemler				
Total eksizyon	30	36	83	<0.05**
Komp. eksizyon	10	15	67	
Amputasyon	2	7	29	
Histolojik grade				
I	2	5	40	>0.05
II	22	29	75	
III	19	24	79	

hastada (%30) kompartmantal eksizyon ve 33 hastada (%57) total eksizyondur. 15 hastaya RT, 17 hastaya KT ve 22 hastaya hem RT hem KT olmak üzere toplam 54 hastaya postoperatif tedavi uygulanmıştır.

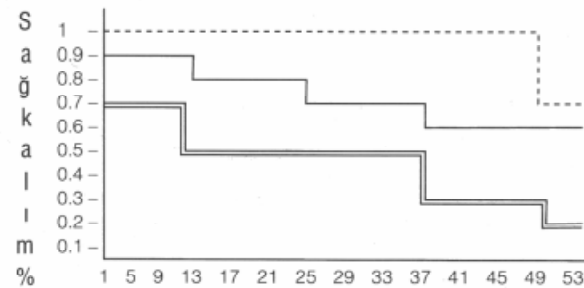
Olguların 5'i (%8.6) grade I, 29'u (%50) grade II ve 24'ü (%41.4) grade III olarak belirlenmiştir. Histolojik tiplere göre grade dağılımı Tablo II'de görülmektedir.

Primer cerrahi tedavi ile rekürrens arasındaki süre ortalama 9 aydır. 42 hastada lokal rekürrens gelişmiştir. Rekürrens oranı %72'dir. %33'ü 1 ay içinde, %61'i 6 ay içinde, %92'si 1 yıl içinde, %97'si 2 yıl içinde ortaya çıkmıştır. Klinik ve morfolojik faktörlerin lokal rekürrensle ilişkileri Tablo III'de görülmektedir.

Hastaların %40'ında (23 hasta) metastaz gelişmiştir.

Tablo-IV: Çeşitli klinik ve morfolojik faktörlerin metastaz ile ilişkileri.

FAKTÖRLER	METASTATİK OLGU SAYISI	TOPLAM OLGU SAYISI	METASTAZ ORANI (%)	p DEĞERİ
Yaş				
<50	19	30	63	
>50	5	28	18	<0.01**
Cinsiyet				
Kadın	14	35	40	
Erkek	10	23	43	>0.05
Semptom süresi				
<6 ay	14	25	56	
>6 ay	8	30	27	<0.05**
Tümör boyutu				
<5 cm	4	12	33	
>5 cm	16	40	40	>0.05
Lokalizasyon				
Baş-boyun	0	1	0	
Gövde	5	21	24	
Üst ekstremité	7	11	64	
Alt ekstremité	12	25	48	<0.05**
Cerrahi yöntemler				
Total eksizyon	12	36	33	
Komp. eksizyon	6	15	40	
Amputasyon	6	7	86	<0.05**
Histolojik grade				
I	0	5	0	
II	12	29	41	
III	12	24	50	<0.05**

**Şekil I: Grade'lere göre sağkalım oranları**

Bunların 16'sı (%70) akciğer, 6'sı (%26) kemik ve 1'i (%4) lenf düğümü metastazıdır. 2 hastada hem akciğer hem

Tablo-V: Çeşitli klinik ve morfolojik faktörlerin sağkalım ile ilişkileri

FAKTÖRLER	YAŞAYAN OLGU SAYISI	TOPLAM OLGU SAYISI	SAĞKALIM ORANI (%)	p DEĞERİ
Yaş				
<50	10	30	33	
>50	18	28	64	<0.05**
Cinsiyet				
Kadın	17	35	49	
Erkek	11	23	48	>0.05
Semptom süresi				
<6 ay	16	25	64	
>6 ay	10	30	33	<0.05**
Tümör boyutu				
<5 cm	8	12	67	
>5 cm	16	40	40	>0.05
Lokalizasyon				
Baş-boyun	1	1	100	
Gövde	11	21	52	
Üst ekstremité	6	11	55	
Alt ekstremité	10	25	40	>0.05
Cerrahi yöntemler				
Total eksizyon	17	36	47	
Komp. eksizyon	7	15	47	
Amputasyon	3	7	43	>0.05
Histolojik grade				
I	4	5	80	
II	18	29	62	
III	7	24	29	<0.05**

kemik metastazı ortaya çıkmıştır. Metastaz oranı sinovial sarkoma ve malign schwannomada yüksek bulunmuştur. (%66.6) Klinik ve morfolojik faktörlerin metastazla ilişkileri Tablo IV'te görülmektedir.

Olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %50 olarak bulunmuştur. Klinik ve morfolojik faktörlerin sağkalımla ilişkileri Tablo V'te ve grade'lere göre sağkalım oranları Şekil I'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Karsinomlar ve diğer neoplazilerle karşılaştırıldıklarında yumuşak doku sarkomları nadir görülen tümörlerdir. Erişkinlerde bütün kanserlerin %0.8-1'ini ve bütün kanser ölümlerinin %2'sini oluşturlar.⁴

Bugüne kadar bu tümörlerde lokal rekürrens, metastaz ve sağkalımla ilişkili çeşitli prognostik faktörler üzerinde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Cinsiyet, yaş, lokalizasyon, histopatolojik subtip, tümör boyutu, nekroz, semptomlar gibi parametrelerin önemine ait çelişkili yayınlar bulunmakla birlikte, tüm yayınlarda ortak olan tek sonuç histolojik grade'in -tek başına bile- en önemli prognostik gösterge olduğudur.^{5,6} Grade'i belirlemek amacıyla selülarite, pleomorfizm, infiltratif gelişim, matris formasyonu gibi birtakım subjektif özellikler ve 2'li - 3'lü- 4'lü grade sistemleri kullanılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüş diferansiasyon, mitoz ve nekrozun bir arada değerlendirildiği 3'lü Coindre sisteminin sağkalım ve tedaviye yanıtı belirlemek için en uygun sistem olduğudur.⁴

Literatüre göre yumuşak doku sarkomlarında lokal rekürrenslerin %80'i cerrahiye takiben 3 yıl içinde ve uzak metastazların %80'i 5 yıl içinde ortaya çıkmaktadır.⁷ Bu çalışmada ortalama rekürrens süresi 9 ay olarak bulunmuştur ve literatürde bildirilen %13-21 oranından çok farklı olarak %72 oranında rekürrens gelişmiştir.^{3,7,13} Rekürrenslerin %97'si 2 yıl içinde ortaya çıkmıştır. Markhede ve Mandart'ın belirttiği gibi operasyon şekli lokal rekürrensi belirleyen en önemli faktör olarak bulunmuştur.^{9,10,12,14} Total eksizezyon yapılan olguların %83'ünde rekürrens ortaya çıkmıştır, bu da yapılan cerrahi girişimlerin yetersizliğini düşündürmektedir.

Hastaların %40'ında metastaz gelişmiş olup, bunların %70'i akciğer metastazıdır, en sık sinovial sarkoma ve malign schwannomada metastaz ortaya çıkmıştır (%66.6). Oranlar literatürle uyumludur.^{3,10,15} Metastazların %31'i 2 yıl içinde ortaya çıkmıştır. Lokal rekürrens ile karşılaştırıldığında operasyondan sonraki 2 yıl içinde metastaz riskinin daha düşük olduğu görülmektedir. Markhede, Heise ve Stottter gibi, metastaz ile yaş, lokalizasyon ve operasyon şekli arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.^{8,10,12} 50 yaşın altında, üst ekstremitelerde lokalize, grade III ve amputasyon yapılan olgularda metastaz oranı daha yüksektir. Amputasyon ile lokal rekürrens oranı %29 iken

metastazda bu oran %86'ya yükselmektedir. Bu da, tümörün lokal kontrolünde etkili bir tedavi olduğu iddia edilen amputasyon ile başarılı bir sonucun garanti edilemeyeceğini göstermektedir. Ayrıca, amputasyon yapılan olguların genellikle yüksek stage'de olması da metastaz oranını artırmaktadır.

Olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %50 olarak bulunmuştur. Bu oran literatürde %26-56 arasında değişmektedir.^{3,7,8,10,12,13,16-18}

Sağkalım ile histolojik grade arasında çok belirgin bir korelasyon bulunmuştur. Sağkalım oranı grade I tümörlerde %80 iken grade III tümörlerde %29'a düşmektedir.

Her ne kadar örneklemeye sayısına göre yaygınlığı değişebilmekteyse de, özellikle Costa'nın sağkalımında en önemli parametre olarak ileri sürdüğü nekroz bu çalışmada da prognozda negatif etkili bir faktör olarak dikkati çekmektedir.^{2,9,13,14,19,20} Nekrotizasyona meyilin sarkomun biyolojik agresivitesinin esas göstergesi olabileceği de ileri sürülmektedir.²

Başta Tsujimoto olmak üzere çeşitli serilerin sağkalımında anlamlı bulduğu mitoz sayısı bu çalışmada da kötü bir risk faktörü olarak saptanmıştır.^{13,19,20} Bununla birlikte Myhre-Jensen fiksasyonda gecikmenin mitoz sayısını artifisiyel olarak azaltabileceğine dikkati çekmiştir.¹⁸

Sağkalımla ilişkili bulunan bir diğer parametre yaşıdır. Trojani'nin de belirttiği gibi, 50 yaşın altında sağkalım oranı %64'ten %33'e düşmektedir.¹³

Tüm bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, özellikle histolojik grade'in tümör agresivitesi ve hasta prognozunda önemli bir kriter olduğu sonucuna ulaşılmaktadır.

Her neoplazide olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarında da hastanın doğru olarak değerlendirilmesi için yeterli materyal, yeterli örneklemeye ve hasta takibi kadar, eldeki materyalden prognozu ve dolayısıyla hastaya yaklaşımı yönlendirebilecek değişik risk faktörlerinin mümkün olduğunca belirlenmesi gerekmektedir. Bununla birlikte, yeni tedavi şekilleri geliştikçe prognozu etkileyen kriterlerde de modifikasyon gerekecektir.

KAYNAKLAR

- Hajdu SI, Shiu MH, Brennan MF. The role of the pathologist in the management of soft tissue sarcomas. *World J Surg* 1988; 12(3): 326-331.
- Röösér B, Attewall R, Berg NO, Rydholm A. Prognostication in soft tissue sarcoma. *Cancer* 1988; 61(4): 817-823.
- Coindre JM, Bui NB, Bonichon F, Masarel I, Trojani M. Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988; 61(11): 2305-2309.
- Enzinger FM, Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*. 2nd ed. St Louis: The CV Mosby Company, 1988.
- Alvegard TA, Berg NO, Ranstam J, Rydholm A, Röösér B. Prognosis in high grade soft tissue sarcomas. *Acta Orthop Scand* 1989; 60 (5): 517-521.
- Wrba F, Augustin I, Fertil H. Nucleolar organizer regions in soft tissue sarcomas. *Oncology* 1991; 48: 166-170.
- Ruka W, Emrich LJ, Driscoll DL, Karakousis CP. Clinical factors and treatment parameters affecting prognosis in adult high grade soft tissue sarcomas. *European J Surg Oncol* 1989; 15: 411-423.
- Heise HW, Myers MH, Russell WO, et al. Recurrence-free survival time for surgically treated soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1986; 57(1): 172-177.
- Mandart AM, Petiot JF, Marnay J, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1989; 63(7): 1437-1451.

- 10 Markhede G, Angetvall L, Stener B. A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft tissue tumors. *Cancer* 1982; 49(8): 1721-1733.
- 11 O'Connor M, Snover DC. Liposarcoma. A review of factors influencing prognosis. *Am Surgeon* 1983; 49(7): 379-384.
- 12 Stotter AT, A'Hern RP, Fisher C, Mott AF, Fallowfield ME, Westbury G. The influence of local recurrence of extremity soft tissue sarcoma on metastasis and survival. *Cancer* 1990; 65(5): 1119-1129.
- 13 Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft tissue sarcomas of adults. *Int J Cancer* 1987; 33: 37-42.
- 14 Rödser B, Gustafson P, Rydholm A. Is there no influence of local control on the rate of metastasis in high grade soft tissue sarcoma? *Cancer* 1990; 65(8): 1727-1729.
- 15 Rydholm A, Berg NO, Gullberg B, Persson BM, Thorngren KG. Prognosis for soft tissue sarcoma in the locomotor system. *Acta Path Microbiol Immunol Scand (A)* 1984; 92: 375-386.
- 16 Alvegard TA, Berg NO, Baldetorp B, et al. Cellular DNA content and prognosis of high grade soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1990; 8(3): 538-547.
- 17 Baldursson G, Agnarsson BA, Benediktsdottir KR, Hrafnkelsson J. Soft tissue sarcomas in Iceland 1955-1988. *Acta Oncologica* 1991; 30(5): 563-568.
- 18 Myhre-Jensen O, Kaae S, Madsen EH, Sneppen O. Histopathological grading in soft tissue tumors. *Acta Path Microbiol Immunol Scand (A)* 1983; 91: 145-150.
- 19 Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1984; 53(3): 530-541.
- 20 Tsujimoto M, Aozasa K, Ueda T, Morimura Y, Komatsubara Y, Doi T. Multivariate analysis for histologic prognostic factors in soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988; 62(5): 994-998.