

RABDOMİYOSARKOM

Rejin KEBUDİ*

GENEL BİLGİLER

EPİDEMİYOLOJİ, ETYOLOJİ:

Yumuşak doku sarkomları, primitif mezenkimden kaynaklanan çizgili veya düz kas, sinir, yağ, damarsal dokular ve diğer destek dokulara farklılaşma potansiyeli gösteren heterojen bir grup malign hastalıktır. Yumuşak doku sarkomları tüm çocukluk çağı kanserlerinin %8-10'unu oluşturur. Sıklık açısından lösemi, lenfoma, beyin tümörleri, nöroblastom ve Wilms tümöründen sonra 6. sırada yer alır. Rabdomiyosarkom çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur, çocukluk çağı yumuşak doku sarkomlarının yarısından fazlasını oluşturur.

Rabdomiyosarkom çocukluk çağı malignitelerinin %5-8'ini oluşturur. Ortanca görülme yaşı 5 yaştır; 2-6 ve 15-19 yaş arasında iki pik yaparlar. Erkeklerde, kız çocuklardan biraz daha fazla görülür (1,2,3).

Ailevi kanser sendromu olarak da bilinen Li- Fraumeni sendromu, nörofibromatosis tip I, Beckwith Wiedemann sendromu ve bazı konjenital anomalilerle ilişkisinin bildirilmesi etyolojide genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürür. Rabdomiyosarkomlu çocukların annelerinde meme kanseri riskinin arttığı, yakın akrabalarında da sarkomlar ve beyin tümörleri sıklığının arttığı bildirilmiştir. Li Fraumeni sendromunda (LFS) ailede erken yaşta meme kanseri, adrenokortikal karsinom, yumuşak doku tümörleri görülür. LFS p53 tümör süpresör geninde germline mutasyonla ilişkilidir. Sporadik rabdomiyosarkom tanısı alan bazı küçük çocuklarda p53 germline mutasyonu saptanmıştır (1,4,5,6). Bu mutasyonun saptandığı ailelerde kanser riski taramasının yapılması veya p53 germline mutasyonu olanlarda karsinojen olabilecek ajanların tedavide yer almamasının önemi halen etik yönden tartışılmaktadır. Ebeveynlerin marihuana ve kokain kullanması, etyolojide suçlanan çevresel faktörlerdendir.

PATOLOJİ VE BİYOLOJİ

Rabdomiyosarkom (RMS) embriyonal mezenkimden kaynaklanan ve çizgili kasa farklılaşma potansiyeli gösteren malign bir tümördür. Ancak çizgili kas olmayan yerlerde de görülür. Horn ve Enterline'a (1,7) göre histolojik alt gruplar şöyledir:

1. Embriyonal
2. Botrioid (embriyonalin alt tipidir)
3. Alveolar
4. Pleomorfik

Son yıllarda prognostik önemi de olan uluslar arası RMS histopatolojik klasifikasyonu kullanılmaktadır (1,8,9). Buna göre;

1. Botrioid ve içsi hücreli RMS'de prognoz iyidir.
2. Embriyonal RMS orta prognoza sahiptir.
3. Alveolar RMS'de (solid tipi de dahil) prognoz kötüdür.
4. İndiferansiye sarkomlarda prognoz kötüdür.
5. Sınıflandırılmayan bir grup hasta da vardır.

Embriyonal tip olguların %60'ını oluşturur. Botrioid tip embriyonal tipin bir çeşididir. Vajen, uterus, mesane, nazofarenks gibi içi boş olan yapılarda üzüm salkımı görünümünde uzanır; olguların %6'sını oluşturur. Alveolar tümörler olguların %15'ini teşkil eder, küçük yuvarlak hücrelidir. Ewing sarkom, non-Hodgkin lenfoma, nöroblastom gibi diğer küçük yuvarlak hücreli tümörler ayırıcı tanıda yer alır. Bu olgularda t (2,13) veya t (1,13) kromozomal translokasyonları gösterilmiştir. Ekstremitelerde yerleşimli olguların çoğu alveolar tiptedir. Prognozu kötüdür. Plemorfik tip çocukluk çağı nadirdir. (%1). İndiferansiye sarkomlar (%20) kötü prognozludur.

RMS çalışmalarında çeşitli biyolojik faktörler incelenmiştir. DNA miktarının embriyonal olgularda diploid-hiperdiploid iken, alveolar hastalarda tetraploid olduğu saptanmıştır. Alveolar RMS'li hastaların çoğunda iki translokasyon saptanmaktadır:

t(2;13)(q35;q14) FKHR-PAX3 füzyon ürünü oluşturur, t(1;13)(p36;q14) ise FKHR-PAX7 füzyon ürünü oluşturur. Bu ikinci translokasyonlu olguların prognozunun daha iyi olduğu bildirilmektedir.

Embriyonal RMS de 11p15 lokusunda heterozigosite kaybı saptanmıştır (1,10).

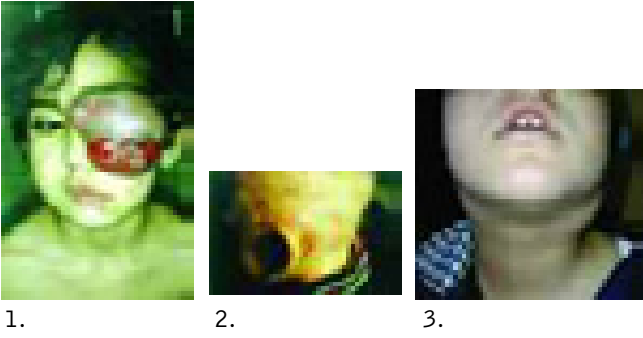
MyoD ailesi proteinlerinin tanımlanması iskelet kas diferansiyasyon sürecinin anlaşılmasına yardımcı olmuştur. RMS'de MyoD ailesi proteinleri (MyoD, myogenin, myf5, MRF4) eksprese edilirler. İmmünohistokimyasal tetkiklerde iskelet kasına karşı oluşan antikorlarla (desmin, Myo D, kasa özgülü aktin vb.) boyanma tanıda yardımcıdır (1,3).

YERLEŞİM YERİ VE YAYILIM ŞEKLİ

Rabdomiyosarkom vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. Sıklık sırasına göre primer yerleşim bölgeleri : Başboyun(orbita, paramenengeal, orbita ve paramenengeal dışı başboyun) (Resim1,2,3)

Genitoüriner bölgeler (erkeklerde paratestiküler, mesane prostat ve diğer; kızlarda vajen, uterus ve diğer) Ekstremitelerde (Resim 4 ve 5) Diğer şeklidir (tablo 1).

* İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı



Resim 1. Orbital rhabdomyosarkomlu bir olgu (Olgu ileri safhada gelmiş ve paramenengeal bölgeleri de tutmuştu)

Resim 2. Paramenengeal yerleşimli bir olgu (sol mastoid yerleşimli), postauriküler lezyonu

Resim 3. Paramenengeal yerleşimli bir olguda servikal lenf nodlarının tutulumu



4.

Resim 4. Ekstremitte yerleşimli bir olgu

Resim 5. Ekstremitte yerleşimli bir olgunun MR görüntülemesi

Tablo 1. Rabdomiyosarkomda primer yerleşim bölgeleri

Başboyun	(%40) :
Orbita	(%10)
Paramenengeal	(%20) (nazofarenks, nazal boşluklar, paranasal sinüsler, ortakulak, mastoid, infratemporal ve pterygopalatin fossa)
Diğer başboyun bölgeleri	(%10)
Genitoüriner bölge	(%20)
mesane, prostat	(%12)
paratestiküler	(%6)
vagen uterus	(%2)
Ekstremitte	(%20)
Gövde	(%10)
Diğer	(%10)

Orbita, paratestiküler bölgelerde prognoz iyi iken, ekstremitte yerleşimlilerde prognoz kötüdür.

Rabdomiyosarkom hematojen veya lenfojen yol ile yayılma gösterir. Tanıda %20-25 hastada uzak metastaz görülür. En sık akciğere uzak yayılım görülür. Kemik, kemik iliği, lenf nodları, karaciğer ve santral sinir sistemi metastazları da görülebilir. Paramenengeal rabdomiyosarkomda santral sinir sistemine metastaz sıklığıdır. Kızlarda vajinal tümörlere daha küçük çocuklarda rastlanırken, uterus sarkomları daha büyük kızlarda görülür. Bu hastalarda bölgesel lenf nodlarına yayılım sık değildir. On yaş üstündeki erkek çocukların %50'sinde bölgesel retroperitoneal lenf bezlerine yayılım olabilir. Paratestiküler rabdomiyosarkomda retroperitoneal lenf bezlerine yayılım riski fazladır. Ekstremitte rabdomiyosarkomlu olguların çoğu alveolar histolojiye sahiptir, ve yaklaşık yarısında bölgesel lenf bezlerine yayılım saptanabilir, bölgesel lenf nodları araştırıl-

malıdır. Paramenengeal yerleşimli olgularda ise santral sinir sistemine yayılım (kranial BT/MR ve BOS sitolojisi ile) araştırılmalıdır. Nazofarenks, paranasal sinüsler, orta kulak, mastoid bölge ve pterigoid-intratemporal fossada yer alan tümörler paramenengeal tümörler olarak tanımlanır. Gövde yerleşimli sarkomlarda lokal nüks ve uzak yayılım sıklığıdır. Bölgesel lenf nod tutulumu nadirdir. İntratorasik, retroperitoneal ve pelvik yerleşimli sarkomlar tanı aldıklarında genellikle büyük boyutlara ulaşmışlardır. Bu tümörlerde lokal nüks oranı yüksektir. Perineal ve perianal bölge yerleşimi nadirdir, ancak bölgesel lenf nodlarına yayılımları sıklığıdır. Karaciğer ve safra yollarında, beyin, trakea, kalp, meme ve overde de yerleşim bildirilmiştir (1,11).

TANI

Klinik belirti ve bulgular

Tümörün yerleşim yerine farklı belirti ve bulgular görülür. En sık bulgu çoğunlukla ağrısız olan şişliktir. Primer yerleşim yerine göre belirti ve bulgular Tablo 2'de belirtilmiştir.:

Tanı ve evreleme

Kesin tanı tümör dokusunun histopatolojik incelenmesi ile konur. Baş boyun tümörlerinde direkt grafi, BT veya MR ile tümör, kemik erozyonu varlığı; paramenengeal tümörlerde kranial BT/MR ile intrakranial uzanım ve kafa tabanı tutulumu araştırılır. Abdomen veya pelvik tümörlerde ultrason, oral ve intravenöz kontrastlı BT tanıya yardımcıdır. Mesane tümörlerinde sistouretrogramlar yararlıdır. Metastaz taramasında akciğer grafi ve BT, kemik sintigrafisi, ileri evrelerde kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi, paramenengeal yerleşimde BOS sitolojik tetkiki istenir. Her hastada tedavi öncesi tam kan sayımı, formül, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler istenmelidir. Ekstremitte tümörlerinde ve paratestiküler tümörlerde bölgesel lenf nodu araştırılması yapılmalıdır.

Evrelemede Amerika Birleşik Devletlerindeki çok merkez-

Tablo 2. Rabdomiyosarkomda primer yerleşim yerine göre sık görülen belirti ve bulgular

Yerleşim yeri	Belirti ve bulgular
<i>Baş ve boyun</i>	
Orbita	Proptozis, strabismus, konjunktival kitle, oküler sinir tutulumu
Paranasal sinüs	Tek taraflı burun akıntısı, epistaksis, ağrı ve şişlik, sinüzit
Nazofarinks	Epistaksis, ağrı, disfaji, rinolali, tinnitus, kafa çiftleri tutulumu, sinüzit
Dış/ orta kulak	Kanlı ve/veya pürülan akıntı, otitmedia, dış kulak yolunda kitle, periferik fasiyal sinir tutulumu, kulak ağrısı
Boyun	Kitle, disfaji, ses kısıklığı
<i>Genitoüriner</i>	
Testis	Ağrısız, paratestiküler kitle
Mesane/Prostat	Hematüri, üriner tıkanıklık, yineleyen üriner enfeksiyonlar
Vajen ve uterus	Vajen veya serviks açıklığından sarkan polipoid (üzüm salkımı) kitle, akıntı, kanama
Ekstremiteler	Ağrısız kitle
Retroperiton	Karın ağrısı, barsak tıkanıklığı, karında kitle

Tablo 3: IRS Gruplama Sistemi (1972)

Grup	
I	Tam çıkarılan tümör (Makroskopik/mikroskopik kalıntı yok)
II	Makroskopik çıkarılan tümör a. mikroskopik kalıntı b. Lenf nod tutulumu c. Mikroskopik kalıntı + Lenf nod tutulumu
III	Lokalize, makroskopik kalıntı olan tümör
IV	Metastatik hastalık

Tablo 4. Rabdomiyosarkomda TNM evreleme sistemi

T1: Kaynaklandığı bölgelerde sınırlı tümör
T2: Kaynaklandığı bölgeyi aşmış tümör
a ≤ 5cm çapta tümör
b > 5cm çapta tümör
N0: Bölgesel lenf bezlerinde klinik veya radyolojik tutulum yok
N1 : Bölgesel lenf bezleri klinik veya radyolojik olarak tutulmuş
M0: Uzak metastaz yok
M1 : Uzak metastaz var
Evre I: T _{1a} , T _{1b} ; N ₀ ; M ₀
EvreII: T _{2a} , T _{2b} ; N ₀ ; M ₀
EvreIII: T _{1a} , T _{2a} , T _{1b} , T _{2b} ; N ₁ ; M ₀
EvreVI: T _{1/2} a/b, N _{0/1} ; M ₁

Tablo 5 : IRS Evrelemesi (IRS IV) ve gruplama ile ilişkisi

Evre	Yerleşim	TNM	Grup
1	Orbita Nonparamenengeal başboyun Mesane prostat dışı genitoüriner bölge	T1/2, a/b,N0/1/x,Mo	I,II,III
2	Mesane/prostat Ekstremiteler Kranial paramenengeal Diğer	T1/2, a,N0/x,Mo	I,II,III (≤ 5 cm, No)
3	Evre II gibi	T1/2,aN1,bN0,Mo	I,II,III (≤ 5 cm, N1) (>5 cm)
4	Metastatik tüm hastalar	T1/2, a/b, No/1,M1	IV

li Rabdomiyosarkom Çalışmasının (Intergoup Rhabdomyosarcoma Study- IRS) gruplama sistemi veya Avrupa çalışmalarında kullanılan TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılır. Son yıllarda IRS, IRS-IV çalışmasında yerleşim bölgeleri, TNM sistemi ve gruplamayı içeren bir evreleme sistemi kullanılmıştır. Bu sınıflamalar kısaltılmış olarak Tablo 3,4,5 de belirtilmiştir. IRS V çalışmasında yerleşim bölgesi, TNM sınıflaması, gruplama, evreyi içeren risk sınıflaması (tablo 6) kullanılmıştır.

AYIRICI TANI

Rabdomiyosarkom ayırıcı tanısında onkolojik ve nononkolojik nedenler düşünülmelidir.

Nononkolojik nedenler arasında travma başta gelir. Genelde bir çarpma öyküsü vardır. Genellikle hematoma bağlı kitle yumuşak ve ekimotiktir. Sarkomlarda ise genellikle travma öyküsü yoktur, ağrısız, sert, cilt üstünde renk değişikliği olmayan ve zaman içinde büyüme gösterebilen kitlerdir. Sistit, mesane rabdomiyosarkomu ile nadiren karışabilir. Lipom, rabdomiyom, nörofibrom gibi benign lez-

Tablo 6: IRS-V'te risk sınıflaması-evre, grup, yerleşim bölgesi,TNM ilişkisi

Risk	
Düşük: lokalize, embryonal	
A: Evre 1 ;grup1,2 iyi yerleşim, grup III orbita	Ta/b,No,Mo
Evre 2,grup1,iyi olmayan yerleşim,	Ta, No,Mo
B: Evre 1, grup2,, iyi yerleşim; grup III orbita,	Ta, N1, Mo
Evre 1, diğer grup III orbita dışı iyi yerleşim	Ta/b,No/1,Mo
Evre 2, grup 2, iyi olmayan yerleşim	Ta, No, Mo
Evre 3, grup 1,2 iyi olmayan yerleşim	TaN1, TbNo, Mo
Orta: lokalize, embryonal	
Evre 2, grup 3, iyi olmayan yerleşim	Ta, No, Mo
Evre 3, grup 3, iyi olmayan yerleşim	TaN1, TbNo, Mo
Evre1,2,3, Grup 1,2,3	
Lokalize alveolar/indiferansiye	
Evre1,2,3, Grup 1,2,3, herhangi yerleşim	Ta/b, No/1, Mo
Metastatik embryonal	
Evre 4, Grup 1-4, herhangi yerleşim, <10 yaş,	Ta/b,No/1, M1
Yüksek: Metastatik Ta/b,No/1, M1	
Evre 4, grup 4, herhangi yerleşim, ≥ 10 yaş, embryonal	
Evre 4, grup 4, herhangi yerleşim, alveolar/ indiferansiye	

Tablo 7.Rabdomiyosarkomda bazı kombine kemoterapi şemaları

VA	Intensive pulse. VAC (IRS-IV)
VCR 1.5 mg/m ² (max. 2 mg ² / hf x 4 hf	VCR 1.5 mg/m ² (max. 2 mg) / hf. x 9 veya 6hf.
AMD 1.5 mg /m ² (max. 2 mg) 1 and 4. hf	AMD 0.015 mg/m ² (max. 0.5 mg)g x 5 g,
	3 hf bir x 3 or x 2
veya	CYC 2.2 g/m ² , 3 hf. bir x 3 veya x 2
VCR 1.5 mg/m ² /hf.x 6 hf.	
AMD 0.015 mg/kg/g x 5 g	VADRC
VCR 2 mg/m ² (max. 2 mg)	
Pulse VAC	ADR 30 mg/m ² /g x 2 g
VCR 1.5 mg/m ² (max.2 mg)	CYC 10 mg/kg/g x 3 g
AMD 0.015 mg/kg/g x 5 g	
CYC 10 mg/kg/g x 3 g	
VACA	
Veya	VCR 1.5 mg/m ² /hf, 1-4.hf
VCR 1.5 mg/m ² (max. 2 mg)	ADR 30 mg/m ² /hf x 2, 1 ve 7.hf
AMD 1.5 mg/m ² (max. 2 mg)	CYC 1200 mg/m ² , 1, 4 ve 7.hf
CYC 250 mg/m ² /g x 5-7 g	AMD 0.05 mg/m ² /g x 3, 4. hf

g = gün, hf = hafta

yonlarla karışabilir; kozmetik veya fonksiyon bozukluğu yapmıyacaksa kitle cerrahi olarak total çıkarılır ve histolojik tanı konur. Nadiren myositis ossificans, piyojenik miyozit, enflamatuar miyofibrohistiositik proliferasyon gibi benign lezyonlarla karışır. Enflamatuar miyofibrohistiositik proliferasyon, mesanede hematüri, dizüri araştırılırken görülebilen ülsere, hemorajik, polipoid bir lezyondur. Rabdomiyosarkom ayırıcı tanısında non-Hodgkin lenfoma, nöroblastom, yumuşak dokunun Ewing Sarkom ailesi tümörleri, kloroma (akut myeloid lösemi=AML), Langerhans hücreli histiositoz da akla gelmelidir.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Prognostik faktörlerin bilinmesi, klinik çalışmalarda riske göre tedaviyi olası kılar. Buna göre düşük riskte morbiditesi daha az olan bir tedavi, yüksek riskte daha yoğun tedavi seçilebilir. IRS V de riske göre tedavi planlanmıştır. Metastaz varlığı, evre, yerleşim yeri, histolojik alt tip, ilk tedaviye yanıt ve yaş prognostik faktörlerdir (1,2,3,10). Tüm olgularda 5 yıllık sağkalım %70'lerde iken metastatik olgularda %20 kadardır. Grup I tümörler, grup II den ve grup III den daha iyi gidişlidir. Alveoler tip ve indiferansiye sarkom kötü gidişlidir. Orbital ve paratestiküler yerleşim çok iyi prognoza sahiptir, ancak ekstremitte yerleşimli olgularda

Tablo 8. Rabdomiyosarkomda ifosfamid içeren bazı kemoterapi rejimleri

IVA (SIOP MMT-89)	VAIA (CWS-86)
IFO 3 g/m ² /g x 3 g	IFO 3 g/m ² /g x 2 g, 1, 4 ve 7.hf
VCR 1.5 mg/m ² (max. 2 mg)	AMD 0.5 mg/m ² /g (max .0.5 mg)x3 g,1 ve 7 .hf
AMD 1.5 mg/m ² (max. 2 mg)	VCR 1.5 mg/m ² (max. 2 mg), 1,2,3,4 ve 7.hf
	ADR 40 mg /m ² / g x 2, 4.hf
IVA (SIOP MMT-95)	EVAIA (CWS-91)
IFO 3 g / m ² / g x 2 g	IFO 2g / m ² / g x 3 g, 1,4,7 ve 10.hf
VCR 1.5 mg/m ² (max.2 mg)	VP-16 150 mg / m ² / g x 3 g, 1,4,7 ve 10. hf
AMD 1.5 mg / m ² (max.2 mg)	ADR 20 mg / m ² /g x 3 g, 1 ve 7. hf
	AMD 0.5 mg / m ² / g x 3 g, 4 ve 10. hf
	VCR 1.5 mg / m ² / 1.g, 1,4,7 ve 10. hf
VAIA (ICS RMS-88)	CEVAIE
IFO 2 g / m ² / g, 1, 4 ve 7. hf	CARBO 500 mg / m ² , 1. hf
AMD 1.5mg/m ² (max.2 mg) 1 ve 7. hf	EPI 150 mg /m ² , 1. hf
VCR 1.5mg/m ² (max.2mg), 1,2,3,4 ve 7.hf	IFO 3 g/m ² /g x 3 g, 4 ve 7.hf
ADR 40 mg/m ² /g x 2, 4.hf	AMD 1.5 mg/m ² /g (max.2 mg), 4. hf
	VP-16 200 mg/m ² /g x 3, 7. hf
	VCR 1.5 mg/m ² (max. 2 mg), 1,2,3,4,5,7 ve 8. hf
Intensive pulse. VIE (IRS-IV)	Intensive pulse. VAI (IRS-IV)
VCR 1.5 mg/m ² (max. 2 mg) / hf. x 9 veya 6hf.	VCR 1.5 mg/m ² (max. 2 mg) / hf. x 9 veya 6hf.
AMD 0.015 mg/m ² (max. 0.5 mg)g x 5 g,	
3 hf bir x 3 or x 2	AMD 0.015 mg/m ² (max. 0.5 mg)g x 5 g,
3 hf bir x 3 or x 2	
IFO 1.8 g/m ² , 3 hf bir x 3 veya x 2	IFO 1.8 g/m ² , 3 hf bir x 3 veya x 2

Tablo 9. Çeşitli Amerika ve Avrupa Rabdomiyosarkom Çalışmalarında grup/TNM ye göre 5 yıllık sağkalımların karşılaştırılması

Çalışmalar	Grup		
	I	II	III
IRS-I	83	70	52
IRS-II	81	80	65
IRS-III	93	81	73
ICS RMS-79	83	68	55
ICS RMS-88	95	70	65
CWS-81	93	85	61
CWS-86	100	89	71
	TNM evresi		
SIOP-84	86	62	44
SIOP-89	80	60	58

IRS = Intergroup RMS çalışması, ICS = İtalyan kooperatif Çalışması,
CWS= Alman Yumuşak Doku Çalışması, SIOP = İnternasyonal Pediatrik Onkoloji Derneği

prognoz kötüdür.1-9 yaş arasındaki çocuklarda prognozun < 1 yaş ve >10 yaştan daha iyi olduğu bildirilmiştir (10).

TEDAVİ

Çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku tümörü olan rabdomiyosarkomlarda cerrahi ve/veya radyoterapi-den oluşan lokal tedaviye, sistemik kemoterapinin eklenmesi ile sağkalım % 20'lerden % 70'lere çıkmıştır. Tümörün yerleşim yeri, evresi, histopatolojik alt tipi ve

hastanın yaşı dikkate alınarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanır.

Tedavide Genel Prensipler

Cerrahi tedavide amaç tümörün tam olarak çıkarılmasıdır. Ancak bu organ kaybına, kozmetik veya işlevsel bozukluğa yol açmamalıdır. Bu durumda tümör önce kemoterapi + radyoterapi ile küçültülür, sonra cerrahi olarak çıkarılır. İlk eksizyon sonrası makroskopik veya mikroskopik kalın-

Tablo 10. Çeşitli Amerika ve Avrupa Rabdomiyosarkom Çalışmalarında primer yerleşim bölgesine göre 5 yıllık sağkalımların karşılaştırılması

Primer yerleşim	IRS III		SIOP-84		CWS-86		ICS-88	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Orbita	107	95	21	89	24	92	20	73
Baş-boyun	106	78	26	71	18	71	25	74
Parameningeal	134	74	30	58	42	68	23	65
Genitoüriner, Mesane-prostat	104	81	14	78	21	90	16	80
Genitoüriner, Mesane-prostat dışı	158	89	32	87	28	100	24	94
Ekstremité	156	74	23	61	11	91	10	45
Diğer	147	67	37	45	21	58	41	59

IRS = Intergroup RMS çalışması, ICS = İtalyan kooperatif Çalışması, CWS = Alman Yumuşak Doku Çalışması, SIOP = Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği Çalışması

Tablo 11. İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında tedavi edilen Rabdomiyosarkom olgularının demografik özellikleri ve tedavi sonuçları

Demografik veriler:		
Erkek:kız 1:1		
Median yaş 5 yaş (5 ay-18 yaş)		
Grup	Evre	Histoloji
Grup 1 % 20	Evre 1 % 29	Alveolar/indiferansiye sarkom % 37
Grup 2 % 12	Evre 2 % 15	Embryonal, botrioid % 63 (botrioid % 16)
Grup 3 % 60	Evre 3 % 48	
Grup 4 % 8	Evre 4 % 8	

Yerleşim bölgelerinin dağılımı:

Başboyun % 35 (parameningeal % 21, orbita % 6, NPMBB % 8)
Genitoüriner traktus % 28 (paratestiküler % 12, vagen uterus % 7, mesane prostat % 9)
Ekstremité % 20
Gövde ve diğer % 17

Genel sağkalım 7 yıl % 61

Prognostik faktörler: Grup (p=.00001, gr 1,2,3,4, sırasıyla % 100,50,48,0)
Evre (p=.00001, evre 1,2,3,4, sırasıyla % 100,66,62,0)
Yerleşim bölgesi (p=.0172, orbita ve NPMBB % 100, parameningeal % 42, paratestiküler % 90, vagen uterus % 80, mesane prostat % 51, ekstremité % 27, gövde ve diğer % 50)
Histoloji (p=.15, alveolar % 49, embryonal % 70, botrioid %46)

tı varsa, reeksizyon düşünülmelidir. Bu işlemin ilk cerrahiden sonra ilk 30 gün içinde yapılması uygundur. İlk cerrahide tümör boyutunu küçültücü (debulking) cerrahilerin prognoza olumlu etkisi gösterilememiştir (12).

İkincil bakış cerrahisi kemoterapi ile küçülen tümörü tam veya mümkün olduğu kadar küçültüp radyoterapi sahasını küçültmek, tam çıkarmada bazı yerleşimlerde ve protokolle radyoterapiyi elimine etmek, kemoterapi ve radyoterapi

sonrası kalan kitle varsa onu tam çıkarmak, tedavi sonrası oluşan yanıtın histolojik verifikasyonu amacıyla yapılır.

SIOP – MMT 84 (Uluslar arası Pediatrik Onkoloji Derneği –malign mezankimal tümör protokolü) protokolünde kemoterapiye tam yanıt alınan ve radyoterapi verilmeyen hastaların yaklaşık yarısında lokal nüks saptanmıştır. Tam yanıt alınan ve biyopsi ile kanıtlanan veya kanıtlanamayan hastalar arasında da prognoz açısından anlamlı fark

saptanmamıştır. Bu nedenle IRS grup III tümörlerde kemoterapi ile tam yanıt alınsa da radyoterapi uygulamasını benimsemiş ve lokal nüks oranı bu çalışmalarda daha düşük olmuştur. IRS V çalışmasında ikincil bakış cerrahisinin başlangıçta rezektabl olmayan tümörlerde lokal nüksü ve lokal radyoterapi dozunu düşürmeye etkisi araştırılmaktadır.

Ekstremitte yerleşimli ve paratestiküler (özellikle > 10yaş) tümörlerde bölgesel lenf bezi örnekleme yapılmalıdır.

Radyoterapi: Rabdomiyosarkom orta derecede radyoduyar bir tümördür. Tam çıkarılmış (grup 1); iyi histolojili (alveoler tip dışında) tümörler dışında tüm olgulara 40-50 Gy dozunda radyoterapi uygulanır. Mikroskopik kalıntı tümörde 41.4-45 Gy, makroskopik kalıntı tümöre 50.4-54 Gy radyoterapi uygulanabilir. Radyoterapi genellikle neoadjuvant kemoterapi sonrası 9-12. haftada verilir (13). Radyoterapiyi geciktirmek, lokal kontrolü azaltabilir.

IRS IV de grup III tümörlerde hiperfraksiyone radyoterapi (2 x 110 cGy/gün, total 59.4 Gy), konvansiyonel radyoterapiyle (180 cGy/gün, total 50.4 Gy) randomize edilmiş, ancak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (14). IRS V de grup II embriyonal tümörlerde 36 Gy, grup III de 45 Gy RT verilmesi planlanmıştır (1,10).

Kemoterapi: Her olguya yaş, evre ve histolojik alt tipine göre ortalama 1 yıl kemoterapi uygulanır. En sık kullanılan ilaçlar vinkristin, aktinomisin-D, siklofosamid, adriamisinidir. Ayrıca ifosfamid, etoposid, sisplatin, karboplatin de etkili bulunmuştur. Evre IV hastalarda pencere fazında denenilen topotekan ile yüksek objektif yanıtlar (%45) elde edilmiştir. Yine vinkristin ve irinotekana yüksek yanıt saptanmıştır. IRS V çalışmasında orta ve yüksek riskli hastalarda topotekan ve irinotekanın etkinliği araştırılmaktadır.

Çokmerkezli Çalışmalarda Tedavi Sonuçları

Rabdomiyosarkomda Avrupa ve Amerika'da yürütülen çok merkezli çalışmalardan önemli sonuçlar elde edilmiştir.

"Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" (IRS) Sonuçları Amerika Birleşik Devletlerinde, 1972'den beri yürütülen çok merkezli "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" (IRS) çalışmalarında, prognostik faktörler ve tedavi konusunda önemli bilgiler elde edilmiştir. Avrupa'da da yine çok merkezli çalışmalar yürütülmüştür.

IRS çalışmalarında:

- Evre
- Yerleşim bölgesi
- Histolojik alt grup
- Tedaviye yanıt
- Yaşın prognostik önemi gösterilmiştir..

1972-1978 arasında yürütülen **IRS-1** çalışmasında cerrahi sonrası yapılan klinikopatolojik bir evreleme sistemi olan gruplama sistemi kullanılmıştır (Tablo 3).

IRS -1 çalışması sonucuna göre:

Grup 1 tümörlerde radyoterapi gerekmediği, Grup 2'de Vinkristin ve aktinomisin (VA) kombinasyonu-

nun siklofosamid eklenen VAC kombinasyonu ile eşit etkinlikte olduğu,

Grup 3 ve 4'de VAC'a adriamisin eklenmesinin ek yarar sağlamadığı,

Orbital yerleşimin iyi, alveolar ve ekstremitte yerleşiminin kötü olduğu,

Paramenengeal RMS'da sonuçların kötü olduğu (2 yıllık RFS % 33, menengeal nüks oranı % 23).

40-55 Gy radyoterapinin iyi kontrol sağladığı bildirilmiştir (15)..

1978-1984 arasında yürütülen **IRS-II** sonucunda:

Grup I ve II'de 1 yıl VA kemoterapisinin etkin olduğu,

Grup III ve IV'de 2 yıl daha yoğun VAC tedavisi ile IRS-I'e göre RFS'nin arttığı,

Orbital ve nonparamenengeal başboyun yerleşiminde sonuçların iyi olduğu, tedavinin azaltılabileceği,

Özel pelvik bölgelerde (mesane, prostat) radyoterapinin gecikmesinin olumsuz olduğu,

Paramenengeal RMS'da MSS radyoterapisi ve üçlü intratekal tedavi ile sonuçların IRS-I'e göre daha iyi olduğu (2 yıl RFS % 63, menengeal nüks % 6) saptanmıştır (16).

1984-1991 yılları arasında yürütülen **IRS-III** çalışmasında (17):

Grup I , II kötü histolojide (alveolar) daha yoğun tedavi (VAC'a ADR, CDDP eklenmesi),

Grup III orbita, nonparamenengeal başboyun RMS' de daha az yoğun tedavi,

Grup II paratestiküler RMS'de daha az ilaçlı tedavi (CTX verilmemesi),

Mesane yerleşimli RMS'de radikal cerrahi gereksinimini azaltmak gayesi ile daha yoğun kemoterapi + RT ,

Orbita ve nonparamenengeal yerleşim dışında grup III ve IV olgularda yoğun kemoterapi (VAC/VadrC'a sisplatin ve VP-16 ilavesi), ikincil bakış cerrahi ile kalıntı tümörün çıkarılması ve patolojik yanıt confirmasyonu, kısmi yanıt alınan olgularda farklı kemoterapi şemaları ile (Adr + DTIC, Act-D + DTIC, Act-D + VP-16 ile reindüksiyon) tam yanıt alınma oranının araştırılması amaçlanmıştır.

Grup I iyi histoloji dışında tüm hastalarda RT kullanılması, İntrakranial uzanımı olmayan paramenengeal RMS'de lokalize RT kullanılması

Grup IV'de primer ve metastatik odaklara RT verilmesini ile, sonuçların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

IRS-III'ün sonuçları şöyle özetlenebilir:

Genel sağkalım IRS-II'ye göre arttı (5 yıl S % 71 vs. % 63, p<.001).

Grup I iyi histoloji hastalarda 1 yıl VA ile sonuçlar VAC ile benzerdi (5 yıl PFS % 83 vs % 76), o nedenle VA yeterli bulundu.

Grup II, iyi histolojili orbita, paratestiküler, NPMBB dışı yerleşimlerde, tedaviye Adriamisin eklenmesinin yararı konusunda sonuca varılamadı (VA vs VAAAdr).

IRS III'de orbita, özel pelvik bölge ve NPMBB dışındaki Grup III olgularda, IRS II'ye göre daha yoğun olan kemo-

Grup		Histoloji
Grup 1	% 6	Alveolar/indiferansiye sarkom % 34
Grup 2	% 29	Embryonal %53
Grup 3	% 54	Botrioid % 7
Grup 4	% 11	Pleomorfik % 5

Yerleşim bölgelerinin dağılımı:

Başboyun % 49 (paramenengeal % 24, orbita, % 5, NPMBB % 20)
 Genitoüriner traktus % 13 (paratestiküler % 3, vagen uterus % 2, mesane prostat % 8)
 Ekstremiteler % 15
 Gövde % 7
 Diğer % 16

Grup		Histoloji
Grup 1	% 6	Alveolar/indiferansiye sarkom % 19.6
Grup 2	% 29	Embryonal %80.4
Grup 3	% 54	
Grup 4	% 11	

Yerleşim bölgelerinin dağılımı:

Başboyun % 31
 Genitoüriner traktus % 22
 Ekstremiteler % 10
 Diğer % 37

terapi rejimleriyle daha iyi sonuç alındı (5 yıl PFS % 62 vs % 52); ancak 4-7 ilaçlı tedavi rejimleri arasında fark saptanmadı.

Grup IV hastalarda daha yoğun tedaviler kötü prognozu düzeltmedi.

1991-1997 arasında yürütülen **IRS-IV**'de Avrupa'da kullanılan TNM (tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı) evrelemesi ile karşılaştırmaları kolaylaştıran ve yerleşimin prognostik önemini de içeren bir cerrahi öncesi evreleme sistemi kullanılmıştır (Tablo 5).

IRS-IV'ün amacı ve sonuçları şöyledir:

Grup I/II embryonal histolojili paratestiküler ve orbita yerleşimli hastalar ve metastatik hastalar dışında, tüm hastalarda üç kemoterapi rejimi: VAC (vinkristin, aktinomisinD ve siklofosfamid), VAI (vinkristin, aktinomisinD ve ifosfamid), ve VIE (vinkristin, ifosfamid ve etoposid), ile randomize edildi; her üç grupta da sonuçlar benzer bulundu (3 yıl FFS % 75vs 77vs 77, p=.42), VAC halen altın standard olarak kabul edildi (18) (şekil 1).

IRS IV'de nonmetastatik orta riskli (Evre 1, grup 1 grup II No ve evre 1, grup III orbita dışındaki hastalar) embryonal RMS olgularda IRS III'e göre sağkalımda anlamlı artış elde edildi (4 yıl FFS % 68 vs % 78, p<.01). Bu artışta siklofosfamid dozunun IRS III deki 1 g/m2 yerine 2.2 g/m2 olarak yükseltilmesinin rolü olduğu düşünüldü. Olgu-

ların gruplara göre daha detaylı analizinde sonuçları evre 1, grup 1,2 'de daha iyi olduğu, bu hastaların IRS III'de VA alırken, bu çalışmada VAC aldığı ve iyi sonuçların siklofosfamid eklenmesine bağlı olabileceği bildirildi (19,20). Lokal kontrolü artırmak amacıyla grup III hastalarda konvansiyonel radyoterapi ile hiperfraksiyone radyoterapi randomize edildi, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (iki grupta da 5 yıl FFS % 73 ve sağkalım % 77) (13). Metastatik hastalarda melfalan, vinkristin kombinasyonunun etkinliği, ifosfamid-etoposid ve ifosfamid-doksorubisin kombinasyonu ile karşılaştırıldı. Melfalan kolunda sağkalım, diğer kollardan düşük; toksisite ve ikincil malignite oranının ise diğer kollardan yüksek olduğu saptandı (21). **IRS-IV'de nonmetastatik hastalarda prognostik faktörler** incelendiğinde, aşağıdaki faktörlerin prognostik önemi (3 yıllık FFS'e göre %) saptandı (10):

Evre (1 vs 2 vs3; 86 vs 80 vs 68, p<.001)

Grup (1 vs 2 vs 3;83 vs 86 vs 73, p<.001)

Yerleşim bölgesi (orbit, NPMBB, mesane prostat dışı genitoüriner bölge iyi, p<.001)

Histoloji (Embryonal vs alveolar vs indiferansiye; 83 vs 66 vs 55 , p<.001)

Yaş (< 1 yaş vs 1-9 vs > 10 yaş; (55 vs 83 vs 68, p<.001)

Risk grubu ve histoloji (Embryonal düşük risk vs orta risk, alveolar düşük risk vs orta risk)

Grup 1 paratestiküler tümörlerde, 10 yaş ve üstü hastalar-

Şekil 1. Rabdomiyosarkom IRS-IV protokolu

İNDÜKSİYON															
hf	0			3			6			9			12		16
v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
A				A			A						C		A
C				C			C								C
* veya VAI or VIE															
İDAME (4 siklus)															
20				23						28					55
v	v	v	v	v	v	v						STOP		
A				A											
C				C											
V = vinkristin 1,5 mg / m ² I = Ifosfamid 1.8 g/m ² /gx 5															
Act - D = aktinomisin D 15 mg/kg/gx 5 E = etoposid 100 mg/m ² /gx 5															
C = siklofosfamid 2.2 g/m ²															

da 3 yıl FFS > 10 yaşa göre anlamlı olarak düşük bulundu (%63 vs % 90). Retroperitoneal lenf nodları tutulumunun radyolojik olarak değerlendirildiği IRS IV'de, bazı olgularda lenf nod tutulumunun atlanabildiği düşünüldü. IRS V'de adolesanlarda retroperitoneal lenf nod örneklemesi önerildi (10).

Metastatik hastaların prognozu kötü olmakla birlikte, IRS III ve IV sonuçlarına göre, 10 yaş altı embryonal hastalarda sonuçlar 10 yaş üstü embyonalden ve alveolar-indiferansiye sarkomlardan daha iyi bulundu (5 yıl S % 60 vs % 30).

IRS-V çalışmasında tedaviler risk sınıflamasına göre planlandı (Tablo 6). IRS-V 'de uygulanan tedavi programı şöyledir (10):

Düşük riskli A alt grubundaki hastalara VA, B alt grubundaki hastalara VAC kemoterapisi verilmektedir.

Orta riskli hastalar VAC ve VAC ile alterne vinkristin, topotekan ve siklofosfamid (VTC) arasında randomize edilmişlerdir.

Metastatik hastalarda ise irinotekan tedavi başında "pencere fazı" olarak verilmekte, yanıt verenler 4 kür daha irinotekanlı tedavi, devamında da VAC almaktadırlar.

Evre 1, grup 1, iyi yerleşimli, herhangi boyutta, No olgular ve evre 2, grup 1, < 5 cm, No olgular dışında tüm olgulara radyoterapi uygulanmaktadır.

IRS V de orbital tümörlerde yoğun VA kemoterapisi, grup II embryonal tümörlerde 36 Gy, grup III de 45 Gy RT verilmesi planlanmıştır.

Avrupa Çok Merkezli Çalışma Sonuçları

Avrupa'da Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneğinin (SIOP), Alman (CWS), İtalyan Gruplarının protokolleri ile Amerika'da uygulanan IRS protokolleri arasında bazı farklılıklar vardır. SIOP çalışmalarında radyoterapinin yan etkilerinden kaçınmak için kemoterapi ile yok olan veya küçülerek cerrahi ile tam çıkarılan (cerrahi sınırlar ne-

gatif olan) tümörlere radyoterapi verilmemesi benimsenmiş, ancak lokal nüks oranları IRS çalışmalarından yüksek olmuştur. SIOP çalışmalarında TNM evrelemesi esas alınmıştır (tablo 4).

Avrupa çalışmalarında da önceleri vinkristin, aktinomisin D, siklofosfamid, adriamisinli kemoterapi protokolleri kullanılmıştır (Tablo 7). 1980 sonlarında ifosfamidin yumuşak doku sarkomlarında etkinliğinin gösterilmesinden sonra, ifosfamid Avrupa protokollerinde sık kullanılmıştır. Alman Yumuşak Doku Çalışma Grubu CWS-86 protokolunda ifosfamid içeren VAIA ile, CWS-81'de kullanılan siklofosfamid içeren VACA'ya göre daha yüksek yanıtlar elde etmişlerdir (%71 vs %55) (22,23). SIOP MMT-84'de de IVA ile tam yanıt oranı (%59), o döneme kadar SIOP çalışmalarında alınan en yüksek sonuç olarak bildirilmişti (24). Tablo 7 ve 8 de çeşitli kemoterapi kombinasyonları görülmektedir.

Sisplatin ve karboplatin içeren rejimlerle de % 30-40 oranında yanıtlar bildirilmiştir (24). Avrupa Gruplararası Çalışması (European Intergroup Study-EIS) MMT-4 de metastatik hastalarda karboplatin ve epirubisinle % 53 oranında yanıtlar alınmıştır (25).

SIOP ve Alman Grupları yüksek riskli rabdomiyosarkomda, evre 4 yumuşak doku protokolu olan altı ilaçlı CEVAIE (tablo 8) kemoterapi protokolunu ortak kullanmakta, SIOP bu protokolu IVA ile karşılaştırırken, Alman-İtalyan Grubu VAIA ile karşılaştırmaktadır. Alman-İtalyan Grubu radyoterapiyi 9. hafta, SIOP grubu ise 17.haftada uygulamaktadır. Alman-İtalyan Grubunun ICS-CWS-96 tedavi şeması şekil 2 de belirtilmiştir. Bu protokol histoloji, yerleşim yeri ve TNM'ye dayanan risk gruplarına göre düzenlenmiştir .

Tablo 9 ve 10 da Amerika ve Avrupa çok merkezli çalışmalarında evre ve yerleşim yerlerine göre sağkalım sonuçları karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Şekil 2. Lokalize rabdomiyosarkom, ekstraskeletal Ewing sarkom ailesi tümörleri, sinoviyal sarkomda CWS - 96 protokolu şeması

Düşük risk 1 pT1 (1)	VA	VA				VA	VA						
Standard risk pT2 (1) pT3 , NPM, NBP orbita . (1)			IVA	IVA	IVA	iyi histoloji	RT yok	IV(A)	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
Yüksek risk Tüm: N1 Tüm:Kötü Histol. (RMA, EES,PNET,SS (SS de VAIA) PT3:PM,BP Ekstremitte,difer (1)	CEVAIE	CEV	IVE	KTY ve KY	32 Gy			IV(A)	CEV	IVE	IVA	CEV	IVE
	IVA			Kötü histoloji, N1, KY<50%	45 Gy								
	VAIA	IVAD	IVA					IV(A)	IVAd	IVA	IVA	IVAd	IVA
Hafta	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
	1	4	7	9-12	10	13	16	19	22	25			

(1) İyi (iyi histoloji RME) ve No p= cerrahi sonrası

HTY: histolojik tam yanıt KTY= Klinik tam yanıt KY = kısmi yanıt

V: vinkistin;A= akinomisin D, I = Ifosfamid, C = Karboplatin, E= etoposide, Ad= adriamycin.

Türkiye'de Bazı Merkezlerin Sonuçları

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu 2002 ulusal çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre solid tümör ve lenfomalı 1073 hastanın 81nin (%7.5) yumuşak doku tümörleri olduğu; bu grubun median yaşının 4.7 yaş, erkek/kız oranının 1.3:1 olduğu bildirilmiştir (27)

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü , Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı Sonuçları:

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalına Eylül 1989- Ocak 2002 arasında 95 rabdomiyosarkom olgusu başvurmuş, bunların 9 u konsulte edilmiş, 86 sı takip ve tedavi edilmiştir. Bu hastalarda yıllara göre modifiye IRS III ve IRS IV (VAC) protokolleri uygulanmıştır. Aşağıda bu grubun demografik verileri, sağ kalım sonuçları, prognostik faktörler ve biyolojik çalışma sonuçları Tablo 11 de verilmiştir (28,29,30).

Bu gruptaki biyolojik çalışmalarda, olguların % 36 sında (8/22) p-glikoprotein pozitif saptandı, pozitiflik, indüksiyon tedavisine yanıt olmaması ile korrele idi (p=0,03) (31). PCNA indeksinin yüksek bulunması , daha düşük sağ kalımla korrele bulundu (p<0,0005) (32). Tümör örneklerinde immünohistokimyasal yöntemlerle p53 proteinin nükleusta birikimi 8/42 (%19) olguda saptandı ve bu progresif hastalık ve düşük sağ kalım hızı ile korrele idi (4). Olguların % 7 (1/15)sinde p53 germline mutasyonu saptandı (5).

Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı Sonuçları:

Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalına Ocak 1972- Ocak 1992 arasında 255 rabdomiyosarkom rapor edilmiştir. Bu hastalarda erkek/kız oranı 1.6:1, median yaş 5 yaştır (15 gün-17 yaş). Evre, histoloji ve primer yerleşim yeri dağılımı aşağıda verilmiştir.

Hastalarda yıllara göre VAC, pulse VAC ve modifiye AVAC (1988 sonrası) tedavileri uygulanmıştır.

10 yıllık genel sağ kalım % 42 dir. Klinik grup (I-II iyi, p<0.001), yaş (1-5 yaş iyi,p<0.001), yerleşim yeri (orbita ve genitoüriner sistem iyi, p = 0.005), tedavi zamanı (son 10 yıl iyi, p<0.005) prognostik yönden önemli bulunmuştur (33).

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Sonuçları

İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında 1980-1999 arasında 51 rabdomiyosarkom olgusu rapor edilmiştir. Bu hastalarda erkek/kız oranı 1.8:1, median yaş 4.5 yaştır (4 ay-16 yaş). Evre, histoloji ve primer yerleşim yeri dağılımı aşağıda verilmiştir.

Hastalarda evreye ve yıllara göre VA, VAC, pulse VAC/VADRC ve EVAIA tedavileri uygulanmıştır. Olgula-

rın (özellikle eski yıllarda ve ileri evrelerde) % 67 sinin tedaviyi terk ettiği veya takipten çıktığı; takipte kalan 17 olgudan 10 unun hayatta olduğu bildirilmiştir (34).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Sonuçları

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında 1980-1995 yılları arasında başvuran 77 rabdomiyosarkom tanılı olgudan, 47 si tedavi edilmiştir. Bu hastalarda erkek/kız oranı 2.1:1, median yaş 2.6 yaştır (6 ay-13 yaş). Olguların % 57 sinin evre 3 ve 4 olduğu, % 29 unun başboyun, % 36 sının genitoüriner traktus, %17 sinin ekstremiteler, % 9 unun gövde, % 10 unun retroperitoneal yerleşimli olduğu bildirilmiştir.

Hastalara IRS protokolleri uygulandığı, sağkalımın grup I ve II de yüksek (>%90), III de % 31, IV % 34 olduğu bildirilmiştir (35).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı Sonuçları:

1990-2000 yılları arasında görülen 35 olgunun median yaşı 6 yaş (2-15 yaş), erkek /kız oranı 1:1 olarak rapor edilmiştir. Başboyun (%31) ve genitoüriner traktus (% 11) en sık yerleşim bölgeleriydi. Olguların % 57 si grup III ve IV dü. Olgular yıllara göre değişen IRS protokolleri ile tedavi edilmişlerdi. Değerlendirilebilen 29 hastanın 17 sinin 6-108 aydır izlendiği bildirilmiştir (36).

Türkiye'den bazı merkez sonuçları ele alındığında, olguların çoğunun ileri evrede olduğu görülmekte, hastaların erken evrede tanınmaları için gerek toplumu erken hekime başvuru için bilinçlendirme, gerekse hekimlerin çocukluk çağı kanserlerinde erken tanı için bilgilendirilmelerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca en fazla olgu sayısına sahip Hacettepe Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitülerinin serilerinde kötü prognoza sahip alveolar ve indiferansiye histolojili olguların oranının yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

Nüks sonrası sağkalım

Nüks sonrası sağkalım % 10-15 civarındadır. IRS çalışmalarında nüks sonrası 5 yıllık sağkalım % 17, median yaşam süresi 10 aydır. Histoloji ve başlangıç evresi nüks olgularda da prognostik bulunmuştur. Botrioid histolojili olgularda 5 yıllık sağkalım % 64 iken, embriyonallerde % 26 (p<0.001), alveolar olgularda % 5 olarak bildirilmiştir. Embryonal olguların tanıda evre I, grup 1 olgularında nükste sağkalım % 50 iken; tanıda evre 4 olanlarda % 12 olarak bulunmuştur. Evre I, grup 1 olgularda lokal nüks durumunda 5 yıllık sağkalım % 72 iken, uzak metastazlarda sağkalım % 30 bulunmuştur (26).

Yüksek doz kemoterapi ve kök hücre rekonstitüsüyonu (YDK+KHR)

Rabdomiyosarkomda metastatik/yüksek riskli hastalarda yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu çalışmalarında 2-3 yıllık sağkalım % 19-44 arasında bildirilmiştir. Bu tedavi yöntemini, standard kemoterapi ile karşılaştıran tek çalışmada, anlamlı fark saptanmamıştır (10,23, 37).

SONUÇ:

Rabdomiyosarkomla ilgili klinik çalışmalarında, tedavilerde randomize edilerek, evrelemenin (gruplama, evreleme, risk grupları) önemi, çeşitli prognostik faktörler (yerleşim yeri, histoloji, yaş) belirlenmiş, sağkalım % 70'lere yükselmiştir. Amaç riske göre tedavi uygulayarak yan etkileri azaltmak, sağkalımı artırmaktır. Özellikle kötü prognozlu hastalar için faz I/II ve pencere fazı çalışmalarında çeşitli yeni ajanlar denenmektedir. Biyolojik çalışmalarda elde edilen verilerin de tedavilerde yol gösterici olması ümit edilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wexler LTT, Crist WM, Herman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds), Principles and Practice of Pediatric Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, pp. 939-972.
2. Stevens MCG. Rhabdomyosarcoma. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A (eds) (4 th ed) Cancer in children. Oxford University Press, New York, 1998, pp 193-213.
3. Crist WM, Arnolt A.S. Rhabdomyosarcoma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (16 th ed). WB Saunders, Philadelphia, 2000, pp 1556-1558.
4. Ayan İ, Doğan Ö, Kebudi R, Bavbek B, Alatlı C, Dervişoğlu S, Dişçi R, Demiryont M. Immunohistochemical detection of p53 protein in rhabdomyosarcoma: Association with clinicopathological features and outcome. J Pediatr Hematology-Oncology 19: 48-53, 1997.
5. Ayan İ, Luca JW, Jaffe N, Yazıcı H, Ekmekcioglu S, Hansen MF. Germline mutations of the p53 gene in children with malignant solid tumors. J Exp Clin Cancer Res 1998;17:497-502.
6. Diller L, Sexsmith E, Gottlieb A et al. Germline p53 mutations are frequently detected in young children with rhabdomyosarcoma. J Clin Invest 1995; 95: 1606.
7. Horn RC Jr, Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases. Cancer 1958;1:181.
8. Asmar L, Gehan EA, Newton WA et al. Agreement among and within groups of pathologists in the classification of rhabdomyosarcoma and related childhood sarcomas: report of an International Study of four pathology classifications. Cancer 1994; 74: 2579.
9. Qualman SJ, Caffin CM, Newton WA et al: Current practice in pediatric pathology: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: Update for pathologists. Pediatr Dev Pathol 1998;1:550-561.
10. Raney RB, Anderson RJ, Barr FG et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life : A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V : J Pediatr Hematol Oncol 2001 : 23 : 215-220.

11. Kebudi R, Görgün Ö, Ayan İ, Coşar R, Bilgiç B. Rhabdomyosarcoma of the biliary tree: case report and review of the literature. *Pediatrics International* 45:4:469-471, 2003.
12. Hays DM, Lawrence W Jr, Wharam M et al. Primary reexcision for patients with microscopic residual tumor following initial excision of sarcomas of trunk and extremity sites. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 5.
13. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the IRS I and III. *J Clin Oncol* 1999;17:3468-3475.
14. Donaldson SS, Mezo J, Breneman JC et al: Results from the IRS-IV randomized in children with rhabdomyosarcoma-A report from the IRSG. *Int.J.Radiation Oncology Biol Phys.*2001;3:718-728.
15. Maurer HM, Beltangady M, Gehar EA, et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study I: A final report. *Cancer* 1988; 61:209-220.
16. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-II. *Cancer* 1993;71:1904-1922.
17. Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al: The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J.Clin Oncol* 1995; 13:610-630.
18. Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3091-3102.
19. Baker K Scott, Anderson JR, Link MP, Grier HE, Qualman SJ, Maurer HM, Breneman JC, Wiener ES, Crist WM. Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: Results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study L *Clin Oncol* 2000;18:2427-2434.
20. Anderson JR, Link M, Qualman S et al. Improved outcome for patients with embryonal but not alveolar histology rhabdomyosarcoma : Results from Intergroup Rhabdomyosarcoma IV : (abstract 2022) *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:526a.
21. Breitfeld PP, Lyden E, Rasey B et al. Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: A report from the IRSG. *Journal of Pediatric Hematology - Oncology* 2001;23:225-233.
22. Koscielniak E, Harms D, Henze G et al. Results of treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: A final report of the German Cooperative Soft tissue sarcoma study EWS-86. *J Clin Oncol* 1999;17:3706-3719.
23. Carli M, Guglielmi M, Sotti G, Cecchetto G, Ninfo V. Soft tissue sarcomas. In: Pinkerton CR, Plowman PN(eds). *Pediatric Oncology, Clinical Problems and controversies.* (2nd ed.), Chapman & Hall, London, 1997, pp. 380-416.
24. Flamant F, Radary C, Rey A et al. Treatment of non metastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Results of the second study of the International Society of Pediatric Oncology-MMT 84. *Eur J Cancer* 1998;34:1050-1062.
25. Frascella E, Pritchard Jones K, Modak S et al. Response of previously untreated metastatic rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy with carboplatin, epirubicin and vincristine. *Eur J Cancer* 1996 : 32a:821-825.
26. Pappo AS, Anderson VR, Crist WM et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J.Clin Oncol* 1999;17:3487-3493.
27. Kutluk T (TPOG adına).Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ulusal çocukluk çağı kanserleri kayıtları.XIII. TPOG Ulusal Kanser Kongresi, 18-22 Mayıs 2002,Kapadokya , s.155.
28. Kebudi R, Ayan İ, Darendeliler E et al. Rhabdomyosarcomlu olgularımızın değerlendirilmesi. Ön sonuçlar. *Türk Onkoloji Dergisi* 1993;8:1349-1358.
29. Kebudi R, Ayan İ, Kaytan E, Görgün Ö, Tokuç G, Yaman F, Vural S, Bilgiç B, Darendeliler E. Evaluation of children with rhabdomyosarcoma. *Medical and Pediatric Oncology (abstract PL065)* 2003; 41: 382.
30. Kebudi R. Rabdomiyosarkoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma sonuçları. XII.Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi Kitabı, s. 76-80, 22-25 Mayıs 2002, İstanbul.
31. Vural S, Doğan Ö, Ayan İ, Kebudi R, Darendeliler E, Tokuç G, Görgün Ö, Demiryont M. Primary multidrug resistance and childhood rhabdomyosarcoma. 3rd International Congress on childhood and soft tissue sarcoma. Abstract Book, Stuttgart, Germany, April 30- May 3, 1997, p.133.
32. Tokuç G, Doğan Ö, Ayan İ, Kebudi R, Doğan S, Çamlıca H, Ersever G, Olgaç V. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining in pediatric rhabdomyosarcomas. *Acta Pediatr Japonica* 1998;40:573-579.
33. Akyüz C, Sancak R, Büyükpamukçu N, Atahan L, Göğüş S, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Turkish experience with rhabdomyosarcoma: An analysis of 255 patients for 20 years. *Turkish J of Pediatrics* 1995:
34. Karakaş Z, Ağaoglu L, Biner B, Devocioğlu Ö, Anak S, Yalman N, Ünüvar A, Çelik A, Gedikoğlu G. Results of rhabdomyosarcoma treatment in a developing country. *Acta Med Okayama* 2000; 54: 173-177.
35. Yüksel L, Yıldız İ, Apak H, Danişmend N, Büyükunal C, Söylet Y, Aksoy F, Dervişoğlu S, Atkovar G, Şahinler İ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı Rabdomiyosarkom Sonuçları. Kongre özeti
36. Yavuz G, Ünal E, Taçyıldız N, Erakul S, Kuzu I, Gündüz,K, Gökçora H, Atalay S, Ertem M, Uçar H, Gençgönül H, Gözdaşoğlu S, Cin Ş. Treatment results and late effects observed in children with rhabdomyosarcoma.(abstract U-71) *Medical and Pediatric Oncology* 2000;35:328.
37. Carli M, Colombatti R, Oberlin O et al. High dose melphalan with autologous stem cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2796-2803.