

## YAYGIN METASTAZLARI OLAN RABDOMİYOSARKOMLU BİR OLGU A case of rhabdomyosarcoma with widespread metastasis

Fatih ERBEY<sup>1</sup>, İbrahim BAYRAM<sup>2</sup>, Atilla TANYELİ<sup>3</sup>, Oğuz CANAN<sup>1</sup>, İlgen ŞAŞMAZ<sup>4</sup>,  
Bülent ANTMEN<sup>5</sup>, Süreyya SOYUPAK<sup>6</sup>, Nurdan TUNALI<sup>7</sup>, Yurdanur KILINÇ<sup>3</sup>

**Özet:** Dokuz yaşında erkek hasta, bir ay içinde beş kilogram zayıflama ve kuru öksürük şikayetleri ile başvurdu. Olgunun fizik incelemesinde, akciğerde solunum sesleri azalmış, servikal, sol aksiller, sağ inguinal bölgede çok sayıda ve çeşitli boyutlarda lenfadenopati ve peniste kitle saptandı. Yapılan tetkiklerde mediastende, akciğerde(parankiminde ve plevrada), batında (yaygın olarak ve perineye kadar uzanan) değişik boyutlarda, en büyüklerinin çapı 5 cm'e ulaşan lobüle konturlu düşük dansiteli yumuşak doku kitleleri izlenmekteydi. Olgudan alınan biyopsi sonucunda embrional rhabdomyosarkom tanısı kondu. Tedavi olarak Vinkristin, İfosfamid ve Etoposid uygulandı. Olgu ikinci ayında yapılan değerlendirmede remisyonla girdiği tespit edildi. Halen 14. ayda ve tedavisi devam etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Etoposid, Fosfamid, Rabdomiyosarkom, Viukristiu

Rabdomiyosarkom (RMS), primitif mezenkimal dokulardan farklılaşarak gelişen, çizgili iskelet kaslarının malign tümörüdür. Wilm's tümörü ve nöroblastomadan sonra, üçüncü sıklıkta rastlanan ekstrakraniyal solid bir tümördür. Erkek/kız oranı 3/2 olup, dört, beş yaşında ve puberte döneminde görülme sıklığı artmaktadır(1-3).

En sık baş-boyun bölgesinde (%38) görülen RMS'un, embriyonel, botroid, alveolar ve pleomorfik olmak üzere dört histolojik tipi vardır (4-6).

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi ADANA  
Pediatri. Araş.Gör.Dr.<sup>1</sup>, Öğr.Gör.Uzm.Dr.<sup>2</sup>,  
Prof.Dr.<sup>3</sup>, Y.Doç.Dr.<sup>4</sup>, Doç.Dr.<sup>5</sup>, Radyodiagnostik  
Y.Doç.Dr.<sup>6</sup>, Patoloji. Prof.Dr.<sup>7</sup>.

Geliş tarihi: 23 Temmuz 2002

**Abstract:** A 9 year-old-boy was admitted to hospital with complaints of cough and weight loss. Physical examination revealed findings of decreased respiration and multiple lymphadenopathy in cervical, left axillar and right inguinal regions. He had a tumor mass on his penis. Computed tomography showed that in the lung (paranchima and pleura), mediastinal and abdominal soft tissue masses were present having diameters between 1 and 5 cm. Biopsy specimen revealed embryonal rhabdomyosarcoma. He was administered Vincristine, Ifosphamide and Etoposide treatment. He is currently alive and healthy at his 14th month of follow-up.

**Key Words:** Ifosphamide and Etoposide (VIE),Rhabdomyosarkom, RMS, Rhabdomyosarkom with widespread metastasis, Vincristine

Klinik olarak çevre dokuları infiltre eden, ağrısız, sert kitleler saptanır. En sık akciğer, kemik iliği, kemik ve daha nadir olarak karaciğer ile beyin'e metastaz yaparlar(7-10). Tanı, biyopsi materyalinin histolojik ve immunohistokimyasal yöntemlerle incelenmesi sonucunda konur (11,12). Tanı anında hastalığın bölgesel yaygınlığı ve uzak metastaz varlığına göre dört evre tanımlanmaktadır (13-16).

Metastatik RMS'lu hastalarda beş yıllık yaşam şansı düşük olup, bu hasta grubunda henüz yerleşmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Bu olgu sunumunda, yaygın metastazları olan, Vinkristin, İfosfamid, Etoposid(VIE)(5) tedavisi alan embriyonel RMS'lu bir olguyu sunarak, evre IV hastalarda kemoterapiye yanıtı gözden geçirmeye çalıştık.

## OLGU

MAM, dokuz yaşında, erkek hasta, bir ay içinde beş kilodan fazla zayıflama, iştahsızlık ve kuru öksürük şikayetleri ile bir üniversite hastanesine başvurduğu, bu dönemdeki fizik incelemesinde, kardiyovasküler ve solunum sistemi muayeneleri doğal, glans peniste 0.5x0.5 cm. ebadında kitle, sağ inguinalde 2x2 cm. büyüklüğünde lenfadenopati saptandığı, laboratuvar incelemesinde, sedimentasyonun 91 mm/h, LDH: 703 U/L ve kemik iliği aspirasyonu, hiposellüler kemik iliği ile uyumlu bulunduğu, inguinal lenf nodu biopsisinin malign mezemkimal tümör ile uyumlu olması üzerine olgu hastanemize gönderildiği öğrenildi.

Hastanın başvuru anındaki fizik muayenesinde, burun kanadı solunumu ve takipnesi vardı. Dinlemekle akciğer seslerinde hafif azalma mevcuttu. Kardiyovasküler ve karın muayeneleri doğaldı. Peniste 1x1 cm boyutlarında kitle mevcuttu. Bilateral ön servikalde multiple mikro lenfadenopatiler, sol aksillada 1x1 cm. lenfadenopati, sağ inguinalde 5x5 cm. kitle ve insizyon skarı mevcuttu. İdrar yaparken ağrısı oluyordu.

Hastanın akciğer filminde, tüm zonlarda, çok sayıda çapları birkaç mm. ile 6 cm. arasında değişen, düzgün konturlu, nodüler opasiteler (Cannon-ball) izlenmekte idi. Kalp konturları bir çok alanda seçilememekteydi (Şekil-1). Tomografilerinde, servikal, supraklavikular çok sayıda lenfadenopati, mediastende, akciğer parankiminde ve plevrada değişik boyutlarda en büyüğünün çapı 5 cm'e ulaşan lobüle konturlu, düşük dansiteli yumuşak doku kitleleri izlenmekteydi. Sağda retrocrural lokalizasyonda yaklaşık 0.5 cm. çapında yumuşak doku kitlesi ile renal düzeyde perikaval lokalizasyonda bir adet lenfadenopati, ince barsaklar arasında şüpheli yumuşak doku kitlesi dikkati çekmekteydi. Mesane arkasında, presakral mesafede yaklaşık 2 cm. çapında yumuşak doku kitlesi mevcuttu. Sol perirektal alanda ve rektum distal kesiminde,

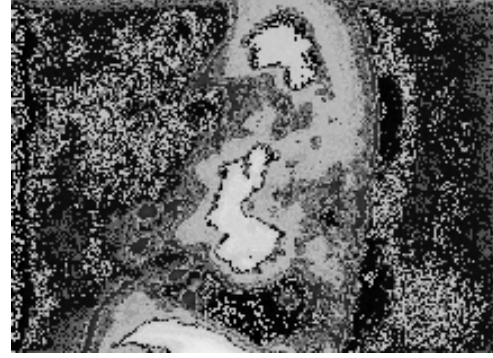
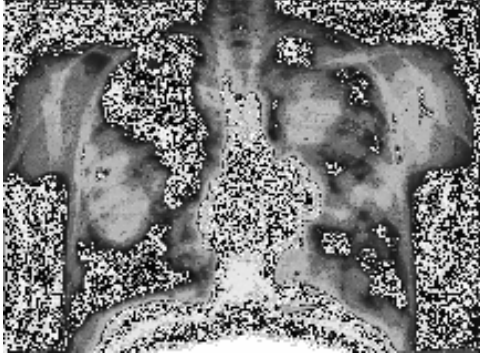
rektumu sarıp anal kanala ve perineye uzanım gösteren yumuşak doku kitlesi izlenmekteydi. (Şekil-2). Ekokardiografide, kalp önünde apekse yakın bölgede 21x28 mm boyutlarında solid kitle imajı veren görünüm tespit edildi. Teknesyum-99 ile yapılan kemik sintigrafisinde, sağ ramus inferior ossis pubiste artmış aktivite tutulumu metastaz olarak yorumlandı.

Olgunun hazır parafin blokları, patoloji anabilim dalı tarafından yeniden incelendi ve embriyonel rabdomyosarkom olarak rapor edildi. Dokuda yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda, desmin ve vimentin (+), S100 fokal zayıf (+), keratin ise (-) bulundu.

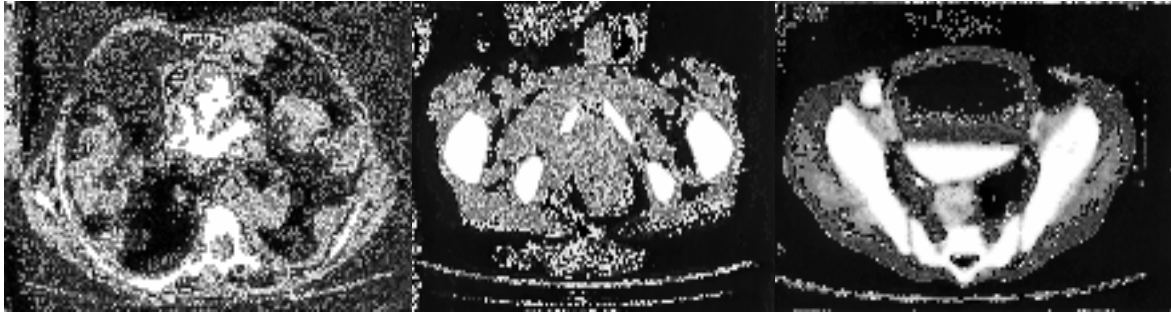
Evre-IV embriyonel rabdomyosarkom tanısı alan hastaya, VIE kemoterapi protokolü başlandı (5). İlk hafta tedavisi sonrasında akciğerdeki lezyonlarda grafi olarak gerileme gözlemlendi. Penisteki kitle kayboldu ve hasta daha rahat idrar yapmaya başladı.

16 haftalık tedavi sonrasında değerlendirme amacı ile; akciğer grafisi, tomografileri ve kemik sintigrafisi çekildi. Akciğer grafisinde, daha önce izlenen nodüler opasitelerin tama yakın kaybolduğu, ancak her iki akciğerde birkaç adet yama tarzında opasite ve/veya infiltrasyon alanlarının izlendiği, kalp sınırlarının tamamen seçilir hale geldiği saptandı (Şekil-3). Tomografilerde, daha önce tanımlanan servikal ve supraklavikular lenf nodlarının kaybolduğu, mediastinal kompartmanlarda patolojik boyutta lenf nodu olmadığı, akciğerlerde daha önce tanımlanan nodüler lezyonların ileri derecede küçüldüğü ve sayıca azaldığı, retroperitoneal veya mezenterik yerleşimli patolojik boyutta lenf nodu olmadığı ve daha önce sakrum anteriorunda tanımlanan yumuşak doku kitlesinin kaybolduğu saptandı. Kemik sintigrafisinde ise, tüm kemiklerde aktivite tutulumu normal düzeyde olduğu görüldü.

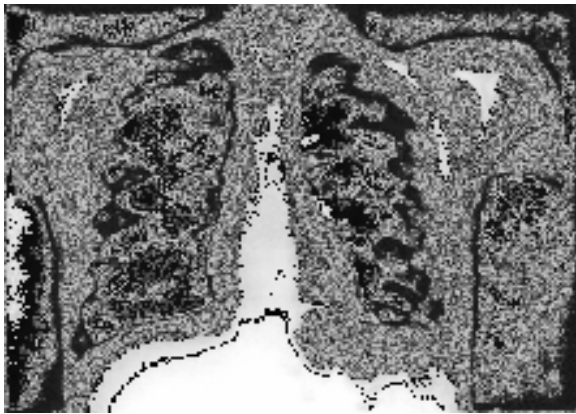
Halen, tedavisinin 14. ayında olan olgunun kemoterapisine devam edilmektedir.



Şekil 1. Olgunun ilk tanı anındaki akciğer grafisi



Şekil 2. Olgunun ilk tanı anındaki batın tomografileri



Şekil 3. Tedavi başlangıcından dört ay sonraki akciğer grafisi

## TARTIŞMA

RMS'lu olguların çoğu konvansiyonel kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi ile tedavi olurlar. Ancak metastatik hastalığı olanlar tedaviye zayıf yanıt vermektedirler. Bu hastalarda beş yıllık yaşam şansı %20-30 iken, on yaşından büyük olanlar ile kemik ve/veya kemik iliği tutulumu olan hastaların beş yıllık yaşam şansı %5'e kadar düşmektedir. Hess ve arkadaşları (20), tüm RMS'lu vakaların (metastatik ve nonmetastatik) beş yıllık yaşam şansını %70 olarak tanımlamışlardır. RMS'lu olgunun, on yaşın altında olması, embriyonel histolojik tipe sahip olması, lenf nodu, kemik ve kemik iliği tutulumunun olmaması, primer yerleşim yerinin genitoüriner sistem olması ve erkek cinsiyet

olması gibi kriterlerin, hastalığın seyrini olumlu yönde etkilediği kabul edilmektedir(17-22).

Bir çok araştırmacı, metastatik RMS'lu hastalarda, yoğun kemoterapi protokollerine rağmen yanıtın zayıf olduğu ve metastatik hastalarda yeni yaklaşımların geliştirilmesi gerektiği kanısındadırlar(3,23). Sandler ve arkadaşları (21), 152 metastatik RMS'lu hastaya 12 hafta süreyle, 3 haftada bir İfosfamid (1.8 gr/m<sup>2</sup>/gün x 5 gün) + Doxorubicine (30 mg/m<sup>2</sup>/gün x 2 gün) tedavisini takiben, Vinkristin+Dactinomisin+Siklofosfamid (VAC) protokolünü uygulayıp, tedavi sonunda komplet remisyon oranını %52 olarak bulmuşlardır. Crist ve arkadaşları (24), nonmetastatik (evre I-III) RMS'lu hastalarda, VAC (n = 235), VAI (n = 222) ve VIE (n = 236) kemoterapi protokollerinin etkinliğini karşılaştırdılar. Üç yıllık failure-free survival'ı (FFS) sırasıyla: %75, %77, %77 bulup, bu protokollerin nonmetastatik hastalarda etkinliklerinin benzer olduğunu saptamışlardır.

Pappo ve arkadaşlar ise, 15 ileri evre RMS'lu hastaya, yüksek doz Metotreksat (HDMTX, 12gr/m<sup>2</sup>) tedavisini takiben standart kemoterapi uygulayıp, iki yıllık hastaliksız yaşam oranını, %56 olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak HDMTX tedavisinin bir ön tedavi olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir(25). Olgumuzda, hem yaygın metastazlar (lenf nodu ve kemik tutulumu dahil) gibi kötü prognostik değerler, hem de, 9 yaş, erkek cinsiyet ve embriyonel histolojik tip gibi iyi prognostik kriterler mevcuttu. Biz olgumuza VIE tedavisini uyguladık. Sekiz haftalık tedavi sonrasında yapılan değerlendirmede sadece akciğerlerde nodüler lezyonlar saptandı. Fakat bu lezyonlarda önceye göre belirgin olarak boyut ve sayıca azalma mevcuttu.

Sonuç olarak, RMS'larda kemoterapi hala araştırmaya açık olup, her geçen gün yeni tedaviler ortaya konulmaktadır. Son zamanlarda sisplatin, metotreksat, Topotekan(26) ve pyrazoloakridin(27) gibi ilaçlar denenmektedir. Biz, her ne kadar evre-IV, yaygın metastazları bulunan bu olguda kemoterapiye iyi yanıt almamıza karşın, benzer

olgular geniş serilere ihtiyaç olduğu ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi gerektiği kanısındayız.

#### KAYNAKÇA

1. Wexler LH, Crist WM, Helman LJ. Rhabdomyosarcoma. In Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott-Wilkins. 2002;939-971.
2. Newton WA Jr, Soule EH, Hamoudi AB, et al. Histopathology of childhood sarcomas, Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II: clinicopathologic correlation. J Clin Oncol 1988;6:67.
3. Dagher R, Helman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. Oncologist 1999;4(1):34-44
4. Tsokos M. The diagnosis and classification of childhood rhabdomyosarcoma. Semin Diagn Pathol 1994;11:26.
5. Lanzkowsky P. Rhabdomyosarcoma. In Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. California: Academic Press. 1999;527-553.
6. Raney RB Jr, Tefft M, Maurer HM, et al. Disease patterns and survival rate in children with metastatic soft-tissue sarcoma. Cancer 1988;62:1257.
7. Koscielniak E, Rodary C, Flamant F, et al. Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective European multi-center analysis. Med Pediatr Oncol 1992;20:209-216.
8. Lawrence W Jr, Hays DM, Moon TE. Lymphatic metastasis with childhood rhabdomyosarcoma. Cancer 1977;39:556.
9. Lawrence W Jr, Hays DM, Heyn R, et al. Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Cancer 1987;60:910.
10. Parham DM, Webber B, Holt H, et al. Immunohistochemical study of childhood rhabdomyosarcomas and related neoplasms. Cancer 1991;67:3072.
11. Dodd S, Malone M, McCulloch W. Rhabdomyosarcoma in children: a histological and immunohistological study of 59 cases. J Pathol 1989;158:13.
12. Rodary C, Flamant F, Donaldson SS. An

- attempt to use a common staging system in rhabdomyosarcoma: a report of an international workshop initiated by the international Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Med Pediatr Oncol* 1989;17:210.
13. Pedrick TJ, Donaldson SS, Cox RS. Rhabdomyosarcoma: the Stanford experience using a TNM staging system. *J Clin Oncol* 1986;4:370.
  14. Lawrence W Jr, Gehan EA, Hays DM, Beltangady M, Maurer HM. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *J Clin Oncol.* 1987;5:46.
  15. Donaldson SS, Belli JA. A rational clinical staging system for childhood rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1984;2:135.
  16. Quddus FF, Espinola D, Kramer SS, Leventhal BG. Comparison between x-ray and bone scan detection of bone metastases in patients with rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol* 1983;11:125.
  17. Atra A, Pinkerton R. High-dose chemotherapy in soft tissue sarcoma in children. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002 Feb; 41(2):191-6
  18. Breitfeld PP, Lyden E, Raney RB 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 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001 May;23(4):225-33.
  19. Koscielniak E, Morgan M, Treuner J. Soft tissue sarcoma in children: prognosis and management. *Paediatr Drugs* 2002;4(1):21-8
  20. Hess A, Schroder U, Schroder R, Michel O. Rhabdomyosarcoma in the area of the head-neck. A synopsis of some cases, therapeutic possibilities and prognoses. *Laryngorhinootologie* 1998 Oct;77(10):557-63.
  21. Sandler E, Lyden E, Ruyman F, et al. Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a phase II "window" in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2001 Nov;37(5):442-8
  22. Gehan EA, Glover FN, Maurer HM, et al. Prognostic factors in children with rhabdomyosarcoma *Ntl Cancer Inst Monogr* 1981 Apr;(56):83-92
  23. Weigel BJ, Breitfeld PP, Hawkins D, et al. Role of high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell rescue in the treatment of metastatic or recurrent rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001 Jun;23(5):272-6.
  24. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: result for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001 Jun 15;19(12):3091-102.
  25. Pappo AS, Bowman LC, Furman WL, et al. A phase II trial of high-dose methotrexate in previously untreated children and adolescents with high-risk unresectable or metastatic rhabdomyosarcoma *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 Sep-Oct;19(5):438-42.
  26. Kushner BH, Kramer K, Meyers PA, et al. Pilot study of topotecan and high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 2000 Nov;35(5):468-74.
  27. Berg SL, Blaney SM, Sullivan J, et al. Phase II trial of pyrazoloacridine in children with solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000 Nov-Dec;22(6):506-9.