

# ARAŞTIRMALAR

## Ekstremitte Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomlarında İzole Regional Perfüzyon

### ISOLATED LIMB PERFUSION FOR EXTREMITY BONE AND SOFT-TISSUE SARCOMA

Erhan ERDEM\*, Erol AKSAZ\*, Hikmet AKGÜL\*\*, Ali Rıza ARAT\*\*

\* Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji BD, Araştırma Göz.,

\*\* Prof.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkoloji BD, Öğrt.Üyesi, ANKARA

#### ÖZET

*İzole regional perfüzyon, özellikle ekstremitte sarkomları ve malign melanomlarında, operabl olgularda ekstremitte koruyucu cerrahiye olanak sağlamak ve adjuvan kemoterapi yapmak, inoperabl olgularda ise palyatif olarak kullanılabilen bir lokoregional kemoterapi yöntemidir. Burada tümörlü ekstremitenin arter ve veni kanüle edilip, kalp-akciğer pompasına bağlanarak sisteme kemoterapötik ajan ilave edilir. Böylece kemoterapötik ajanın tümör üzerinde belirli bir süre sabit konsantrasyonda kalması ve sistemik toksik etkilerin engellenmesi sağlanır. Alt ekstremitelerin proksimalindeki tümörlerde iliak arter ve ven, distaldeki tümörlerde femoral arter ve ven kullanılır. Kliniğimizde 18 ekstremitte sarkomlu hastaya (12'si yumuşak doku sarkomu, 6'sı osteosarkom) izole regional perfüzyon uygulanmıştır. 12 hastada tümör küçültücü veya adjuvan amaçla, 6 hastada ise palyatif amaçla yapılmıştır. En kısa takip süresi 6 ay, en uzun takip süresi 30 aydır. Tümör küçültücü veya adjuvan amaçla tedavi edilen 12 hastadan yedisi halen sağ ve hastaliksız olup, palyatif amaçla tedavi edilen 6 hastadan birinde tam, ikisinde parsiyel remisyon görülmüştür.*

**Anahtar Kelimeler:** izole regional perfüzyon, Osteosarkomlar, Yumuşak doku sarkomları

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15:37-41

Sarkomlar tüm malignitelerin büyüklerde %1'ini, çocuklarda ise %15'ini teşkil eder. Lokalizasyon olarak yaklaşık %60'ı ekstremitelerdir (1,3,12). Bu tümörlerin hemen daima bir psödokapsülle sarılı oluşu, basit enükleasyon veya lokal eksizyonla tedavi edilebileceği görüntüsünü vermekte, ancak bu yöntemlerle tedavi

Geliş Tarihi: 15.07.1994

Yazışma Adresi: Erhan ERDEM  
Bağçelievler 39.Sok. No: 37/1  
06500 ANKARA

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15

#### SUMMARY

*Isolated limb perfusion is a locoregional chemotherapy method which is used especially for the extremity sarcomas and malignant melanomas for limb salvage surgery and adjuvant chemotherapy in operable patients, and for palliation therapy in inoperable patients. The technique of regional perfusion was an outgrowth of cardiopulmonary bypass techniques. Lower limb perfusions are carried out through the common femoral vessel for lesions at or below the mid-thigh level, or through the external iliac vessel for proximal thigh and groin lesions. After the vessels are cannulated they are connected to the heart-lung pump and chemotherapeutic agents are added to system. In this way the drug concentration in the limb is kept constant for an hour without systemic toxicity. In our clinic isolated limb perfusions were carried out in 18 patients, 12 with limb soft-tissue sarcomas and 6 with limb osteosarcomas. The follow up time ranged is between 6-30 months. 12 of them were performed for the purpose of adjuvant or induction therapy and 7 of them are still alive and free of disease, and 6 of them were performed for the purpose of palliation therapy, one complete and two partial remission was seen.*

**Key Words:** Isolated limb perfusion, Osteosarcomas, Soft-tissue sarcomas

T Klin J Med Sci 1995, 15:37-41

edilen hastalarda %80-100 gibi çok yüksek oranlarda lokal nüks görülmektedir (6). Bu nedenle daha geniş kapsamlı kompartmantal rezeksiyon hatta amputasyonlar yapılmaya başlanmıştır. Radikal rezeksiyonlarda dahi %25'e varan lokal nüks oranları bildirilmekte, amputasyonlar sonucunda da uzuv kaybının getirdiği sosyal ve psikik problemler sorun olmaktadır. Bütün bu sonuçların ışığı altında ekstremitte sarkomlarında ekstremitte koruyucu cerrahi uygulayıp lokal nüksü en aza indirecek yöntemler geliştirilmiştir. Bu amaçla preoperatif radyoterapi ve/veya kemoterapi ile cerrahi uygulanması yönünde çalışmalar yapılmış, lokal nüks azaldığı halde



Tablo 4. Hastaların dökümü ve sonuçlar

Tanı	Evre	Tedavi Amacı	Cevap	Takip Süresi (ay)	Tk.	N.	Sonuç M.	Ex.
1. SS	IIIA	Adj	Hst-	24	+			
2. RS	IB	Adj	Hst-	12	+			
3. LS	IIIA	Adj	Hst-	12	+			
4. MFH	HB	Ind	Cer.	10	+			
5. YHS	IVA	Ind	Cer.	8	+			
6. RS	HB	ind	Cer.	6	+			
7. MMT	IIA	ind	Cer.	9			+	+
8. OS	HB	Ind	Cer.	12	+			
9. OS	HB	ind	Cer.	12	+			
10. OS	iiiB	Ind	Cer.	6				
11. OS	HB	ind	Cer.	6	+		+	+
12. OS	HB	ind	Cer.	6	+		+	+
13. HS	IB	Pal	TR	30	+			
14. HP	IIIA	Pal	PR	3			+	+
15. MFH	IVA	Pal	PR	3			+	+
16. OS	IVA	Pal	PR	3			+	+
17. KS	IVA	Pal	SD	3				+
18. MMT	IVA	Pal.	SD	1				+

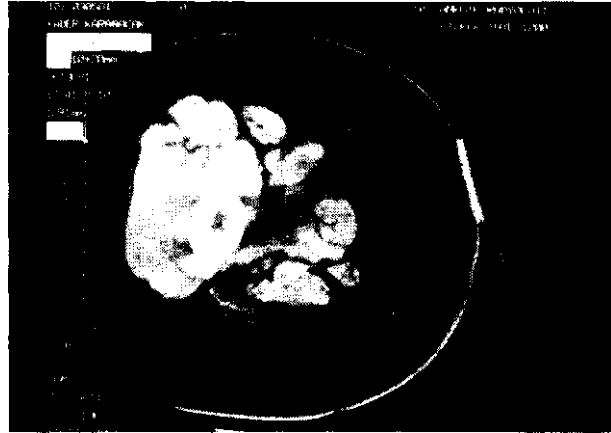
SS: Synovial sarkom  
HS: Hemanjiosarkom  
HP: Hemanjioperistom  
RS: Rhabdomyosarkom  
LS: Liposarkom  
KS: Kondrosarkom  
OS: Osteosarkom

MMT: Malign mezansimal tm.  
MFH: Malign fibröz histiositom  
YHS: Yuvarlak hücreli sarkom  
Adj: Adjuvan  
ind: induksiyon  
Pal: Palyatif  
Hst-: Hastalısız

Cer: Cerrahi tedavi  
TR: Tam remisyon  
PR: Parsiyel remisyon  
SD: Stabil hastalık  
Tk: Takipte  
N: Nüks  
M: Metastaz  
Ex: Eksitus



Şekil 1. TR sağlanan hastanın, perfüzyon öncesi tomografisi



Şekil 2. -TR sağlanan hastanın, perfüzyon sonrası tomografisi

ikisine radyoterapi, ikisine adjuvan kemoterapi verildi. Histopatolojik incelemede %25-80 arasında değişen oranlarda nekroz tesbit edildi, izlem süresi içinde hiçbir hastada lokal nüks saptanmazken adjuvan radyoterapi yapılan gluteal malign mezansimal tümürlü bir hastada 6.ayda akciğer metastazı saptanarak sistemik kemoterapi başlandı. Bu hasta 9.ayda kaybedildi. Diğer 3 hasta ise 6, 8, 10 aylık takip sürelerinde hastalısızdır. Osteosarkomlu beş hastaya, postoperatif 10-

14.gün ekstremitte koruyucu cerrahi uygulandı, tamamı femur alt ucu osteosarkomu olduğundan rezeksiyon arthrodezi yapıldı ve adjuvan kemoterapi başlandı. Histopatolojik incelemede iki vakada %50 oranında nekroz bildirildi. İkisinde postoperatif 3 ay içinde lokal nüks görülerek amputasyon uygulandı, diğer hastalardan ikisi 12 aylık, biri 6 aylık takip sürelerinde hastalısızdır. Amputasyon uygulanan iki hasta daha sonra akciğer metastazı ile 6.ayda kaybedildi.

Yumuşak doku sarkomlu üç hastaya adjuvan tedavi amacı ile ekstremitte perfüzyonu uygulandı. 11 yaşındaki synovial sarkomlu bir hasta 24 aydır, rhabdomyosarkom ve liposarkomlu erişkin yaştaki iki hasta 12 aydır hastaliksız olarak takiptedir.

Özetlersek, adjuvan ve indüksiyon tedavisi yapılan 12 hastada, ortalama bir yıllık takip süresi içinde iki lokal nüks görülmüş, üç hasta akciğer metastazı ile kaybedilmiştir. Palyatif amaçla tedavi edilen altı hastada ise bir tam, üç parsiyel remisyon görülmüş, tam remisyon görülen hasta 30 aylık sağ kalıma ulaşırken, beş hasta hastalığının progresyonu veya akciğer metastazı ile kaybedilmiştir.

## TARTIŞMA

Sarkomlar, kolaylıkla lokal invazyon yapmaları ve kısa sürede nüks gelişmesi nedenleri ile tedavide daima zorluklarla karşılaşılan bir malign hastalık grubudur. Tedavilerinde eksizyon esastır ve prognozu tayin eden en önemli faktörler, grade, tümör büyüklüğü ve yaştır (1,5,12,15). Ekstremitte sarkomlarında, gövde ve visserai sarkomlara göre daha kolay tanı konması ve cerrahinin daha erken safhalarda uygulanabilmesi ile daha iyi sonuçlar elde edilmesi mümkün olabilir, ayrıca ekstremitte sarkomlarında en geniş cerrahi rezeksiyon olan amputasyon olasılığı vardır. Yapılan çalışmalar sonucunda sadece lokal eksizyon ile lokal nüks %65 bulunurken, geniş eksizyon ile %36, radikal rezeksiyon ve amputasyonlar ile %8 bulunmuştur (7,13). 5 yıllık sağ kalım ise %45-55 arasında bildirilmektedir (6,7). Ancak amputasyonlar agresif ameliyatlardan olmaları ve beraberinde birçok psikolojik ve sosyal problemler getirmesi nedeni ile günümüzde pek tercih edilmemektedir. Ekstremitte koruyucu cerrahi uygulayabilmek ve inoperabl tümörleri operabl hale getirebilmek için değişik yöntemler uygulanmıştır. Bu amaçla preoperatif radyoterapi kullanıldığında yara iyileşmesinde gecikme gibi önemli komplikasyonlar çıkmış, preoperatif neoadjuvan kemoterapi ile de sistemik toksik etkiler görülmüştür. Ancak her iki yöntem sonrasında da cerrahi geniş rezeksiyon uygulanarak lokal nüks azaltılmıştır. Bu yöntemlerle ekstremitte koruyucu cerrahi oranının %90, 5 yıllık sağ kalım oranının %60-70, lokal nüks oranının %6-22.5 arasında olduğu bildirilmiştir (3,4,7).

Ekstremitte sarkomlarında sistemik toksik etkileri önleyerek ekstremitte koruyucu cerrahi uygulamak ve adjuvan kemoterapi yapmak, ameliyat edilemeyecek, Heri evreli hastalarda palyasyon sağlamak için uygulanabilecek bir diğer yöntem de lokoregional kemoterapidir. Bu yöntem ya intraarteriyel kemoterapi ya da izole régional perfüzyon şeklinde uygulanabilir. Her iki yöntemde de tümörlü ekstremitteye lokal kemoterapötik ajan uygulanarak toksik etkilerden sakınılır. Bu yöntemlerle en iyi netideer malign melanomlar ve sarkomlar

için bildirilmiştir (9,13,14). Daha önceleri sarkomlar için %40 olan amputasyon oranı lokoregional kemoterapi ile %8'in altına düşmüştür (2,4,6). Regional perfüzyon sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda, ekstremitte koruyucu cerrahi uygulama oranı %90'ın üzerinde, 5 yıllık sağ kalım %60-80 arası, lokal nüks ise %6-20 arasında bildirilmiştir (6,8,10,14). Postoperatif radyoterapi ilavesi ile lokal nüksün %2.6'ya kadar indiği de rapor edilmiştir (13). Bu rakamlar, sadece rezeksiyon ve adjuvan kemoterapi uygulanan yüksek gradeli sarkomlarda bildirilen sonuçlarla benzer olmakla birlikte, perfüzyon kemoterapi ile sistemik uygulamaya göre daha düşük doz ilaçla tümörlü alanda ilaç konsantrasyonunun sistemik uygulamadan 6-10 kat daha fazla olmasının sağlanması, sistemde oksijenatör kullanımı nedeni ile hiperbarik ortam sağlanarak kemoterapötik etkinin artırılması, heparinin tümör hücrelerinin adezyonunu inhibe edici özelliği ile antimetastatik etkisinden yararlanılması, gerektiğinde sisteme eklenebilecek bir ısı değiştirici ile hipertermi yapılarak tümörosidal etkinin artırılması, perfüzyonun perfüzyon sonunda filtre edilerek sistemik toksik etkilerin minimale indirilmesi gibi büyük avantajlarının olduğu unutulmamalıdır (9-11,14).

Bizim olgularımızda, vaka sayımızın henüz çok fazla olmaması ve yeterli süre geçmemesi nedenleri ile, sağ kalım ve nüksüz yaşam oranları ile ilgili sağlıklı bir yorum yapmak mümkün değildir. Ayrıca vakalarımızın büyük bölümünün ameliyat edilemeyecek kadar ileri evrede tümörleri olması, buna karşılık izole regional perfüzyonun adjuvan tedavide fazla kullanılmamış olması bu oranların düşük görülmesine neden olabilir. Yine de, indüksiyon ve adjuvan amaçla tedavi uygulanan 12 vakada iki lokal nüks görülmesi, palyatif amaçla tedavi gören 6 hastada bir tam, üç parsiyel remisyon görülmesi, literatürle uyum sağlayabilir. Sonuç olarak, izole ekstremitte perfüzyonu, kemik ve yumuşak doku sarkomlarında, ameliyat edilebilir olgularda tümör küçültücü, tümör yayılımını önleyici, ekstremitte koruyucu cerrahiye olanak sağlayıcı ve adjuvan amaçla, ileri evre olgularda ise palyatif amaçla uygulanabilecek güvenli bir yöntemdir.

## KAYNAKLAR

1. Arat AR, Erdem E, Kocaoğlu H. Yumuşak doku sarkomları (45 olgu nedeni ile). T Klin Tıp Bilimleri 1993; 13:336-41.
2. Benjamim RS. Regional chemotherapy for osteosarcoma. Semin Oncol 1989; 16:323-7.
3. Brennan MF. Management of extremity soft-tissue sarcoma. Am J Surg 1989; 158:71-8.
4. Elias AD. The clinical management of soft-tissue sarcomas. Semin Oncol 1992(Suppl 1);19-25.

5. Enneking WR. Preoperative staging of sarcomas. *Cancer Treat Symp* 1985; 3:67-70.
6. Karakousis CP, Emrich U, Rao U, Khalil M. Limb salvage in soft tissue sarcomas with selective combination of modalities. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:71-80.
7. Karakousis CP, Emrich U, Vesper OS. Soft-tissue sarcomas of the proximal lower extremity. *Arch Surg* 1989; 124:1297-300.
8. Kempf RA, Irwin LE, Menendez L et al. Limb salvage surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Cancer* 1991; 68:738-43.
9. Kettelhack CH, Kraus TH, Hupp TH et al. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 1990; 16:370-5.
10. Klaase JM, Kroon BBR, Benckhuijsen C et al. Results of regional isolation perfusion with cytostatics in patients with soft tissue tumors of the extremities. *Cancer* 1989; 64:616-21.
11. Kremenetz ET. Regional perfusion. *Cancer* 1986; 57:416-32.
12. Mazanet R, Antman KH. Sarcomas of soft tissue and bone. *Cancer* 1991; 68:463-73.
13. Moseley HS. An evaluation of two methods of limb salvage in extremity soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1992; 127:1169-74.
14. Muchmore JH, Carter RD, Kremenetz ET. Regional perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma: a review. *Cancer Invest* 1985; 3:129-43.
15. Wanebo HJ, Temple WJ, Popp MB et al. Combination regional therapy for extremity sarcoma. *Arch Surg* 1990; 125:355-9.