

# "Orbita Rabdomyosarkomu (II) Tedavi"

İlhan GÜNALP\*, Kudret DÜRÜK\*\*, Kaan GÜNDÜZ'

## SUMMARY

### ORBITAL RHABDOMYOSARCOMA (II): TREATMENT

The treatment modalities and results of 68 primary orbital rhabdomyosarcoma cases seen in Ankara University Eye Clinic during 1964-1992 first trimester are discussed. The survival rate was 78% at an average follow up 6,7 years. Recurrences are generally seen in the first two years after treatment is instituted. Once a tissue diagnosis was obtained by an anterior orbitotomy, radiotherapy (5000-6000 cQy) and chemotherapy (VAC or pulsed VAC regimen) were started promptly. The treatment complications v.s. cataract, bony hypoplasia, enophthalmus are mostly related to radiotherapy. Whilst morbidity due to the disease itself and treatment complications may still be a problem, the survival rates achieved in the long term are promising. Early diagnosis and treatment prevents the necessity for exenteration.

Keywords: Orbital rhabdomyosarcoma. Chemotherapy, Radiotherapy, Orbitotomy

## ÖZET

1964-1992 ilk 3 ayında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında görülen 68 orbita rabdomyosarkomu olgusunun tedavi yöntem ve sonuçları incelenmektedir. Yaşam oranı ortalama 6,7 yıllık takipte %78 olarak bulunmuştur. Nükslerin tümü ilk 2 yıl içinde görülmektedir. Ön orbitotomiyle erken dönemde doku tanısı konulduktan sonra, radyoterapi (5000-6000 cGy) ve kemoterapi (VAC veya puls VAC protokolü) uygulanmıştır. Katarakt, kemik hipoplazisi ve enoftalmus gibi komplikasyonlar genellikle radyoterapiye bağlı gelişmiştir. Hastalığın kendisine ve tedaviye bağlı morbidite bir problem olmakla beraber, uzun dönemde yaşam oranı yüksektir. Erken tanı ile ekzanterasyon yapılmadan tedavi mümkün olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Orbita rabdomyosarkomu, Kemoterapi, Radyoterapi, Orbitotomi

Geliş:1.2.1992

Kabul: 10.3.1992

\* Prof.Dr. Ank. Ü.T.F. Göz Hast. ABD

\*\* Doç.Dr. Ank. Ü.T.F. Göz Hast. ABD,

\*\*\* Dr. Ank. Ü.T.F. Göz Hast, ABD, ANKARA

## GİRİŞ

1965'de Reese ve Jones orbita rabdomyosarkomunda primer tedavi şeklinin ekzanterasyon olduğunu ortaya koydu (1). Zimmerman, hastaların ekzanterasyondan sonraki 3 yıllık süreyi nüks geliştirmeden geçmeleri durumunda tedavi olmuş kabul edebileceklerini belirtti (2). Reese ve Jones'un 62 olguluk serisinde ekzanterasyon uygulanan olgularda 3 yıllık yaşam oranı %30'u geçmiyordu. 1968'de Sagerman tümörün uzun süre orbitada sınırlı kaldığını ve radyoterapinin esas tedavi şekli olarak kullanılması gerektiğini önerdi (3). Bu yıllarda kemoterapi uzak metastazlı olgularda tek ilaçla (actinomycin-D, vincristin) denenmekteydi. Wilburn tümörün kötü prognozunu gözönüne alarak hastalığın başlangıcında kemoterapi yapılmasını önerdi (4,5), Bu girişimler sonucunda orbita rabdomyosarkomunda radyoterapi ve kemoterapi esas tedavi şekilleri olarak yerini aldı (4,5). Günümüzde ekzanterasyon yalnızca nükseden olgularda uygulanmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1964-1992 ilk 3 ayı arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Ana Bilim Dalına başvuran 68 orbita rabdomyosarkom olgusunun tedavi metod ve sonuçları incelenmiştir.

Hastalara ameliyat öncesi BBT, ultrason gibi rutin araştırmalar uygulandıktan sonra biopsi amaçlı ön orbitotomi yapılmış; bu arada tümör kitlesi olabildiğince bütüne yakın çıkarılmaya çalışılmıştır. Buşvurduklarında görmeleri absolü olan, masif orbita yayılımı sonucu kornea nekrozu ve ileri derecede proptozis gelişmiş olgularda subtotal ekzanterasyon uygulanmıştır. Orbitotomi sonrası nüks gösteren olgularda da total ekzanterasyon yapılmıştır.

Histopatolojik olarak rabdomyosarkom tanısı konduktan sonra olgulara ivedilikle radyoterapi ve kemoterapi başlanmıştır. Radyoterapi hasta yaşına göre toplam 4500 - 6000 cGy dozunda 180-200 cGy/gün üzerinden haftada 5 gün uygulanmıştır. Dozun %80'i 4-5 cm çaplı bir portalden ön yolla verilirken, kalan %20'si ise yan yolla orbita arkasına ulaşacak şekilde yapılmaktadır. Kemoterapide VAC (vinkristin, aktinomisin, siklofosamid) veya puls VAC protokolü uygulanmıştır (5). Evre I'de VAC protokolü izlenmiştir (5). VAC protokolünde vinkristin 2 mg/m<sup>2</sup> iv yolla ilk 12 hafta süresince her hafta 1 kez, her 3 ayda bir aktinomisin iv 0.015 mg/kg/gün (5 gün), 6. haftadan itibaren 2 yıla kadar oral siklofosamid 2 mg/m<sup>2</sup> uygulanır. 5er günlük daktinomisin uygulamaları toplam 5 veya 6 kez olmaktadır. Evre II, III, IV'de izlenen puls VAC protoko-

lünde, ilk hafta vinkristin 2 mg/m<sup>2</sup> (bir kez), daktinomisin 0.015 mg/kg/gün (5 gün), siklofosfamid 10 mg/kg/gün (3 gün) verilir. 3., 6., 9. haftalarda 20 mg/kg siklofosfamid birer kez uygulanır. 12. haftadan itibaren her ayın ilk haftasında vinkristin 2 mg/m<sup>2</sup>, daktinomisin 0.015 mg/kg/gün (5 gün), siklofosfamid 10 mg/kg/gün (3 gün) uygulanır. Bu protokolda tüm kemoterapiler intravenöz yolla verilir (5).

## SONUÇLAR

68 olgunun 28'ine orbitotomi, 28'ine subtotal ekzanterasyon, 7 olguya orbitotomi sonrası nüks nedeniyle total ekzanterasyon, 4 olguya ise ftizis, absolu görme, kuru göz sonucu ağırlı kornea ödemi ve kornea ülseri nedeniyle orbitotomi ve tıbbi tedavi sonrası enükleasyon yapılmıştır (Tablo 1).

Olgular 1-22 yıl arasında ortalama 6,7 yıl süreyle takip edilmişlerdir. Bu süre sonunda toplam 15 olgu eksitus olmuştur. 6,7 yıllık ortalama takipte yaşam oranı %78'dir. Toplam 7 olguda tedavinin başlamasından itibaren 2 yıl içinde nüks görülmüştür. 2 yıl sonrasında nüks saptanmamıştır. Nükseden olgudan 4'ü eksitus olmuştur.

49 embriyonel rabdomyosarkom olgusunun 12'si (%20), 10 alveoler tümör tipli olgunun 4'ü (%40) ve 9 botryoid tümörlü olgunun 1'i (%11) kaybedilmiştir. Embriyonel ve botryoid tipler ile alveoler tip arasındaki prognoz farkı istatistiksel olarak anlamlıdır (p 0.01) (Tablo 2).

Embriyonel tipte tedavi başlaması ile hastanın kaybedilmesi arasında geçen süre alveoler tipte 1,2 yıl, botryoid tipteki tek kaybedilen olguda da, 1,4 yıldır (Tablo 2).

Eksitus olan 15 olgunun 12'sinde sistemik metastaz, 3'ünde paramenengial yayılım görülmüştür.

Tablo 1. Cerrahi tedavi

	Sayı	Ek
Orbitotomi (4 enükleasyon)	33	7
Subtotal ekzanterasyon	28	4
Orbitotomi+ total ekzanterasyon (nüks)	7	4
Toplam	68	15
Yaşam oranı: %78		

Tablo 2. Kaybedilen olgular

Tümör tipi	Toplam sayı	Eksitus olan olgu sayısı	Ort. eksitus süresi (yıl)
Embriyonel	49	10	1.7
Alveoler	10	4	1.2
Botryoid	9	1	1.4

gial yayılım görülmüştür. Paramenengial yayılım embriyonel ve botryoid tiplerde gözlenmiştir (Tablo 3).

Serimizdeki 12 olguda orbitotomi sonrası ptozis gelişmiştir. Radyoterapi komplikasyonları ise katarakt/lens opasiteleri (17 olgu), kemik hipoplazisi ve enoftalmus (18 olgu), kuru göz ve keratit (5 olgu), ektropion (1 olguda) olarak gözlenmiştir. Kemoterapi sonrası akut dönemde bulantı, kusma ve mukozit görülmüş; geç dönemde 1 olguda vinkristine bağlı periferik nöropati dışında yan etki saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Ortalama 6,7 yıllık izlemde 68 primer orbita rabdomyosarkom olgusunun yaşam oranı %78 olarak saptanmıştır. Son yayınlarda 2 yıllık yaşam oranının %90'ın üzerinde olduğu bildirilmiştir (6). Ancak, serimizden çıkan sonuç 1963 - 1992 gibi uzun bir süre içinde farklı tedavi yaklaşımlarının bütününe bir ortalamasıdır. Klinikimizde, 1975 öncesi dönemde hastalara ilk ameliyat olarak subtotal ekzanterasyon uygulanmaktaydı. Olguların %41 gibi yüksek bir yüzdesine ilk ameliyat olarak subtotal ekzanterasyon yapılmasının bir diğer nedeni hastaların geç dönemde başvurmalarıdır. Bunun yanında, radyoterapi ve kemoterapi programındaki gecikmeler de ülkemiz koşullarında prognozu olumsuz etkileyen etmenler olarak düşünülebilir.

Embriyonel ve botryoid tipler, alveoler tipe göre daha iyi prognozludur. Alveoler tümör erken dönemde uzak metastaz yapma eğilimindedir (7).

Çalışmamızdan çıkan bir diğer sonuç nükslerin ilk 2 yıl içinde görülme riskidir. Hastalar ilk 2 yıllık süreyi nüks geliştirmeden aşarlarsa durum yaşam yönünden ümit vericidir (2,8).

Radyoterapinin yan etkilerinin fazla olması nedeniyle, Crist 4000-45000 cGy arasında daha düşük doz ışın kullanılabileceğini belirtmiştir (9). Düşük doz

Tablo 3. Patolojik tanıya göre ölüm nedeni

Tümör tipi	sistemik metastaz	Paramenengial yayılım
Embriyonel	9	2
Alveoler	3	—
Botryoid	—	1
	12	3

radyoterapinin tedavi üzerindeki etkinliği henüz araştırılmaktadır.

Orbita rabdomyosarkomlarında kemoterapi en az 2 yıl devam etmelidir. Çünkü nüksler ilk 2 yıl içinde görülmektedir. 1RS (International Rhabdomyosarcoma Study) grubunun çalışmalarında evre I'de VAC, evre II, III, IV'de puis VAC, evre III ve IV'de VAC-A (vinkristin, aktinomisin, siklofosfamid, adriamisin) kemoterapisi uygulanması önerilmiştir (10-12). Bunların yanında cisplatin, etoposide (VP-16), siklofosfamid gibi çeşitli ilaçlar değişik kombinasyonlarda denenmiş ve başarılı bulunmuştur (11). 1RS grubu mukozit riskini azaltmak için evre II, III, IV'de radyoterapiye kemoterapi başlangıcından 6-12 hafta sonra başlaması gerektiğini belirtmiştir (11). Öte yandan acil radyoterapinin orbitada sınırlı tümörde kısa sürede küçülme yaptığı bilinmektedir (7). Geç dönemde vinkristin paralitik ileus, geçici körlük ve periferik nöropati; cisplatin iştih kaybı ve böbrek hasarı, siklofosfamid hemorajik sistit ve infertilite, adriamycin kalp yetmezliği yapabilir (1112).

Sonuç olarak orbita rabdomyosarkomları günümüzde tedavi şansı yüksek olan malign tümörler grubundadır. Tedavi morbiditesi hala bir sorun olmakla beraber erken tanı ve tedaviyle 3 yıllık yaşam oranı %73-90'dır. Tümör tanısı ön orbitotomi ile biopsi yapılarak konduktan sonra hemen radyoterapi/kemoterapiye başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jones IS, Reese AB, Kraut A. Orbital rhabdomyosarcoma: an analysis of 62 cases. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1965; 63:223-55.
2. Porterfield JF, Zimmerman LE. Rhabdomyosarcoma of orbit: a clinicopathologic study of 55 cases. *Virchow's Arch* 1962; 355:329-44.
3. Sagerman RH, Cassady RJ. Radiation therapy for rhabdomyosarcoma of the orbit. *Trans Am Acad Ophthalmol* 1967; 72:849-54.
4. Hegn R, Ragob A. Late effects of therapy in orbital rhabdomyosarcoma in children. *Cancer* 1986; 57:1738-43.
5. Raney B, Hays D. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. *Pediatric Oncology* 1990; 635-56.
6. Fiorillo A, Migliorati R. Multidisciplinary treatment of primary orbital rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1990; 1:560-3.
7. Duane DT, Jaeger AE. *Clinical Ophthalmology*. Harper and Inc. Pennsylvania, 1986; 2:1-23.
8. Manner HM, Beflangady M, Crist W. The Inter-group Rhabdomyosarcoma Study: a final report. *Cancer* 1988; 61:209-20.
9. Crist WM, Garnsey L. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *Clin Oncology* 1990; 3:443-52.
10. Dürrük K, Günalp I, Gündüz K. Orbita rhabdomyosarkomu tedavisi. *Ank. Univ. Göz Klin Yıllığı* 1990; 79-82.
11. Haik BG, Jereb A. Radiation and chemotherapy of parameningeal rhabdomyosarcoma involving the orbit. *Ophthalmology* 1986; 93:1001-9.
12. Günalp I, Dürrük K, Gündüz K. Orbita rhabdomyosarkomu (I): genel yaklaşım. *Oftalmoloji* 1992; 1:80-2.
13. Wharam M, Beflangady M. Localised orbital rhabdomyosarcoma. *Ophthalmology* 1987; 94:251-4.