

Bilateral retinoblastom tanısıyla radyoterapi uygulanan bir olguda yumuşak doku sarkomu

Soft tissue sarcoma as a secondary malignancy after radiotherapy in a child with bilateral retinoblastoma

Nihal ÖZDEMİR,¹ Rejin KEBUDİ,^{1,2} Handan Toptan HAKYEMEZ,¹ İnci AYAN,² Fulya YAMAN AĞAOĞLU,³ Sergülen DERVİŞOĞLU,⁴ Emin DARENDELİLER³

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, ⁴Patoloji Bilim Dalı, İstanbul; İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, ²Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, ³Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Retinoblastom, çocukluk çağında en sık görülen intraoküler tümördür, özellikle herediter formlarında ikincil kanser riski artmıştır. Bu olgu sunumunda bilateral herediter retinoblastom tanısıyla cerrahi ve radyoterapi uygulanan hastanın tedaviyi takiben 14 yıl sonra radyoterapi uygulanan alanda ortaya çıkan yumuşak doku sarkomu bildirilmiştir. Bir yaşında retinoblastom nedeniyle sağ göze enükleasyon, sol göze radyoterapi uygulanan 16 yaşında kız hasta, 14 yıl sonra sol maksiller sinüsü dolmuş kitle nedeniyle başvurdu. Biyopsi sonucu düşük dereceli rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu olarak rapor edildi. Cerrahi sonrası kemoterapi uygulanan olguda iki ay içerisinde nüks gelişti ve hasta tekrar ameliyat edildi. Farklı mükerrer kemoterapi rejimleri ve mükerrer ameliyatlara geçiren hasta halen hastalıklı hayattadır. Herediter retinoblastomlu hastalar ikinci kanserler açısından risk taşırlar. Radyoterapi alan hastalarda bu risk daha da artmıştır. Radyoterapi bölgesinde uzun yıllar sonrasında bile tümör gelişebileceği unutulmamalıdır.

Anahtar sözcükler: İkincil kanser; retinoblastom; radyoterapi.

Retinoblastoma is the most common intraocular tumor in childhood. There is an increased risk of secondary malignancy in these cases, especially in hereditary retinoblastoma. Here, we report a case with bilateral retinoblastoma who was treated with chemotherapy and radiotherapy, and developed soft tissue sarcoma 14 years later within the radiation field. A 16-year-old girl who had enucleation of the right eye and radiotherapy of the left eye when she was 1 year old, presented with a mass in the maxillary sinus. Biopsy was consistent with low-grade non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. The patient was treated with surgery and chemotherapy, but had multiple recurrences. She received various salvage chemotherapy regimens and multiple surgical procedures, and is alive with disease. There is an increased risk of secondary malignancy in retinoblastoma, especially in the hereditary form. This risk is increased in patients receiving radiotherapy. Tumors may appear within the radiation field even years later.

Key words: Secondary cancer; retinoblastoma; radiotherapy.

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır. Retinoblastom (RB), çocukluk çağında en sık görülen intraoküler tümördür. Sporadik olarak görüldüğü gibi, herediter olarak da gelişebilir. Retinoblastom geni (RB1) klonlanan ilk tümör baskılayıcı gendir ve p105 RB proteinini kodlar. RB1 geninin germ hücrelerindeki mutasyonu sonucu herediter formu, aynı genin

somatik mutasyonu veya inaktivasyonu sonucunda ise non-herediter formu görülür. Beş yıllık sağkalım hızı %97'dir.^[1] Herediter formlarında diğer malign tümörlere eğilim vardır. Herediter olmayan formlarda ise sekonder kanser riski düşüktür.^[2-5] Herediter formda en sık görülen sekonder kanserler; yumuşak doku sarkomları, osteosarkomlar, nazal kavite kanserleri ve kutanöz melanomlardır.

İletişim (Correspondence): Dr. Rejin KEBUDİ. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, 34093 Çapa, İstanbul, Turkey.
Tel: +90 - 212 - 414 24 34 e-posta (e-mail): rejinkebudi@yahoo.com

[6-9] Herediter RB tanısından 50 yıl sonra sekonder kanser insidansı %36 ile %50 arasında, nonherediter grupta ise bu risk %5-5.7 arasında bildirilmektedir.^[4,10]

Geçtiğimiz on yılda, intraoküler RB tedavisinde görmeyi korumak amacıyla kemoterapi ve lokalize tedavi yöntemleri (kriyoterapi, radyoaktif skleral plak brakiterapi, termoterapi vb.) kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedaviler sayesinde çoğu hastada “eksternal beam radyoterapi”ye (EBRT) gerek kalmamaktadır. Ancak EBRT halen kemoterapiye dirençli tümörlerde kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır, bunun dışında çok büyük, optik diske yakın veya çok sayıda olan tümörlerde önemli bir tedavi seçeneğidir.

Kanser tedavisinde son yıllarda özellikle yeni kemoterapötik ajanların kullanımıyla önemli gelişmeler olmuştur. Ancak kemoterapi ve radyoterapinin erken yan etkileri yanında uzun dönemde ortaya çıkan etkileri de vardır. Daha önce yapılan tüm göz ışınlanmalarında, körlük ve ağırlı ön segment komplikasyonları sık gözlenirdi. Ancak radyasyon dozu ve fraksiyonizasyonunun düzenlenmesiyle bu sorun azaldı. Uygun olgularda lens koruyucu ışınlama ile katarakt gelişimi önlenmektedir. Bazı durumlarda özellikle ön kısımlardaki tümör tedavisinde tüm göz ışınlanması gerekebilir. Radyoterapinin en önemli yan etkilerinden biri de ikincil kanser gelişimidir.^[11] Herediter RB nedeniyle radyoterapi uygulanan hastalarda, ışınlama, ikincil kanser gelişimini 3 kat artırmaktadır.^[4] En fazla etki, doğrudan ışınlanan alan ve çevresindedir, 12 aydan daha küçük yaşta olanlarda risk daha fazladır.^[4] Yumuşak doku sarkomunda, riskin radyasyon dozu ile orantılı olduğu bilinmektedir.^[10]

Bu yazıda, bilateral RB nedeniyle bir gözü enükleale olan diğer göz için kemoterapi ve primer radyoterapi alan ve 14 yıl sonra maksiller sinüste yumuşak doku sarkomu gelişen olgumuzu ve RB’larda ikincil kanser riskini irdelemeyi amaçladık.

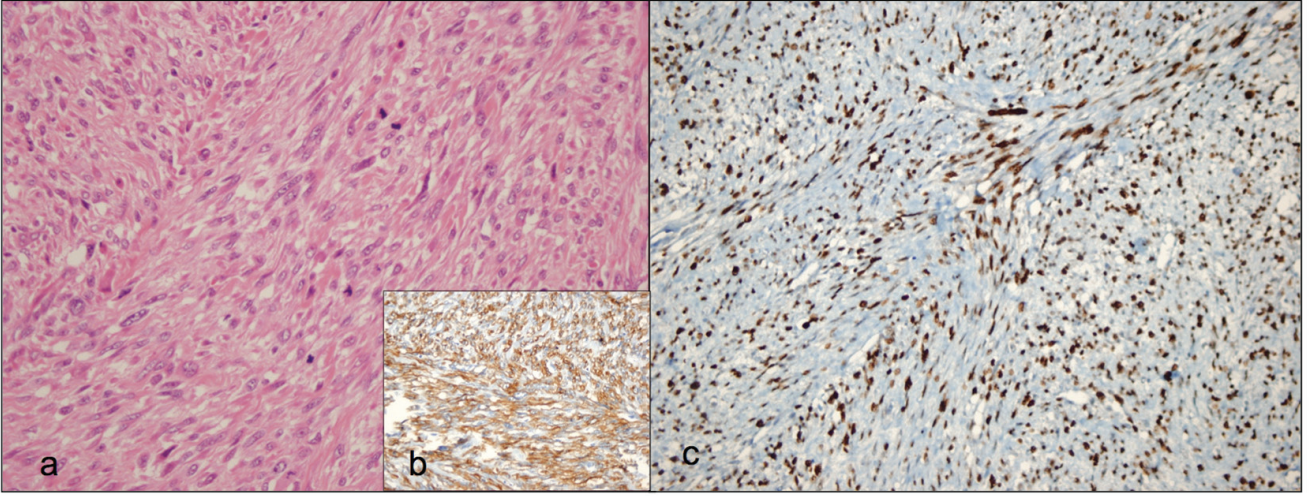
OLGU SUNUMU

Olgumuz 1994 yılında 11 aylıkken bilateral RB tanısı aldı (sağ göz RES evre 5, sol göz evre 4). Aile hikayesinde babasının da çocukluk çağında RB nedeniyle bilateral enükleasyonla tedavi edildi-

ği öğrenildi. Hastaya tedavi olarak sağ göze enükleasyon, sol göze radyoterapi uygulandı, poliklinik takiplerinde sol gözde katarakt gelişmesi üzerine ameliyat edildi. Radyoterapi alan sol orbital bölge sağa göre hastanın yaşı büyüdükçe daha atrofik idi. Hasta 14 yıl sonra 2008 yılında 4 ay önce başlayan ve gittikçe artan sol yanakta şişlik şikayetiyle başvurdu. Bu arada hastanın babasının intrakranial tümör nedeniyle kaybedildiği öğrenildi. Manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol maksiller sinüs ve etmoidal sinüsü dolduran sol orbita inferior duvarını deksrükte eden orbitaya uzanım gösteren kitle saptandı (Şekil 1). Yapılan biyopsi sonucu leiomyosarkom olarak bildirildi (Şekil 2). Kemik sintigrafisi ve akciğer tomografisinde metastaz saptanmayan hastaya VAC (vinkristin 1.5 mg/m²/gün, aktinomisin-D 1.25 mg/m²/gün, siklofosfamid 1.2 g/m²/gün) 3 haftada bir uygulanmaya başlandı. İki ay sonra çekilen kontrol MRG’inde sol nazal kavite ve sol maksiller septumu sağa deviyeden nazal kavite tabanını dekstrükte eden oral kaviteye uzanan kitle önceki görüntüleme ile kıyaslandığında %60-70 oranında artmıştı. Progresyon nedeniyle hasta 2. kez ameliyat oldu. Cerrahi sınır pozitif. Radyoterapi alanında tümör geliştiğinden, ikinci bir radyoterapi uygun görülmedi. İkinci seçenek kemoterapi olarak, ICE (ifosfamid



Şekil 1. Hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi.



Şekil 2. (a) Düz kasi anımsatan geniş pembe sitoplazmalı, iğsi hücrelerin demetlerinden yapı, hücreden zengin sarkomatöz tümör (H-E x 200) (Biyopsi no: 8047/2009). (b) İmmünohistokimyasal SMA (düz kas aktin) pozitifliği (İHK SMA x 400). (c) İmmünohistokimyasal Ki-67 boyası ile yüksek proliferatif aktiviteyi gösteren nükleer boyanma-indeks %60-70 (İHK Ki-67 x 200).

1.8 mg/m²/gün x 5 gün, etoposid 100 mg/m²/gün x 5 gün, karboplatin 600 mg/ m²/günx5 gün) 3 hafta arayla verildi. Toplam 8 kür planlanan hastada 6 kürden sonra tekrar nüks saptandı. Tekrar ameliyat olan ancak cerrahi sınırları pozitif olan hastaya vinkristin (1.5 mg/m²/1. gün), topotekan (1 mg/ m² x 3 gün) tedavisi uygulandı. Hasta halen tedavi altındadır.

TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multidisipliner tedavi yaklaşımı ile sağkalım önemli ölçüde artmıştır. Ancak, bu tedavilerin önemli geç yan etkilerinden biri de, ikincil kanserlerdir. Radyoterapi ve kemoterapinin mutajen ve karsinojenleri tetikleyerek ikincil kansinomların patogenezinde rol oynayabildikleri gösterilmiştir. RB hastalarında non-oküler tümör riskinin arttığı uzun süredir bilinmektedir. En erken raporlar, 1960'larda Levene'ye^[12] ve 1949'da Reese ve ark.'na^[13] aittir. 1969'da Sagerman ve ark.^[14] RB'yi takiben gelişen bir osteosarkom olgusunu yayınlamış ve RB hastalarında ikincil tümör riskinin artmış olabileceği ihtimalini öne sürmüşlerdir.

Yakın zamanda MacCarthy ve ark.^[15] 1951-2004 yılları arasında RB tanısı alan ve takipte non-oküler tümör gelişen olguları bildirmişlerdir. Herediter grupta non-oküler tümör riskinin arttığı gös-

terilmiştir. Osteosarkom ve yumuşak doku sarkomu riski özellikle yüksek bulunmuştur. Elli yaş altı osteosarkom riskinin, normal popülasyonun tüm kemik tümörlerinin toplam riskinden 200 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Herediter olgularda 36 yumuşak doku sarkomunun 21 tanesinin olgumuzla benzer şekilde leiomyosarkom olması dikkate değerdir. Bu seride bildirilen 13 beyin tümörünün 10 tanesi menenjiyomdur. Menenjiyomların, radyasyonla en fazla ilişkili beyin tümörü olduğu bilinmektedir.^[16]

İkincil kanserlerle ilgili yapılan çalışmalarda veri toplama ve sunma şekli farklı olduğu için değişik seriler arasında kıyaslama yapmak zordur; örneğin bazı seriler, pineblastomları da sonuçlarına dahil etmiş bazıları ise etmemiş, takip yeterliliği de seriden seriye değişmiştir.

Etkin kemoterapi geliştirildiğinden beri, EBRT kullanılma oranı azalmaktadır. Radyoterapiden kaçınılmasının en önemli nedeni sekonder kanser yapıcı etkisidir. Bir tümörün radyasyonla ilişkili olduğunu gösteren kriterler: radyasyon uygulanan bölgede görülmesi, radyoterapiden en az 2 yıl sonra ortaya çıkması, 2 Gy'nin üzerinde doz uygulanmış olması ve metastatik bir tümörün dışlanmasıdır.^[17] Radyasyonla ilişkili tümörlerin uzun bir aradan sonra ortaya çıkmaları tipiktir. Solid tümörler için bu süre en az 10 yıldır.

Tekrar radyoterapi uygulanması birçok komplikasyon riski taşır. Daha önce ışın almış bir bölgede cerrahi uygulanması yara yerinde iyileşmeyle ilgili problemlere neden olabilir. RB nedeniyle geçmiş yıllarda tedavi alan çoğu hasta radyoterapi almış olduğundan bu hastalarda baş-boyun bölgesinde gelişen ikincil kanserlerin cerrahi tedavisi ve ışınlanması zordur. Eğer mükerrer kereler tümör geliştirse daha önceki tümörün tedavisiyle ilişkili toksisite nedeniyle kemoterapi ajanlarının kullanımı sınırlanır. RB’de kür oranları artmış olsa da, ikincil kanserlerin tedavisi oldukça zordur.

Sonuç olarak, tüm RB’li hastalar, özellikle herediter olgular ve görmenin korunması için radyoterapi uygulanan RB’li hastalar ikincil kanser riski yönünden izlenmelidir.

Teşekkür

Hastanın oftalmolojik takip ve tedavisi için Prof. Dr. Gönül Peksayar ve Op. Dr. Samuray Tuncer’e, mükerrer cerrahi tedavileri için Prof. Dr. Harun Cansız’a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2006. Available from URL: <http://seer.cancer.gov/csr/1975>. [Accessed May 1, 2007].
2. Draper GJ, Sanders BM, Kingston JE. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br J Cancer*. 1986;53(5):661-71.
3. Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):357-63.
4. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, Abramson DH, Seddon JM, Stovall M, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2272-9.
5. Moll AC, Imhof SM, Buter LM, Kuik DJ, Den Otter W, Bezemer PD, et al. Second primary tumors in patients with hereditary retinoblastoma: a register-based follow-up study, 1945-1994. *Int J Cancer* 1996;67(4):515-9.
6. Marees T, Moll AC, Imhof SM, de Boer MR, Ringens PJ, van Leeuwen FE. Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(24):1771-9.
7. de Bree R, Moll AC, Imhof SM, Buter J, Leemans CR. Subsequent tumors in retinoblastoma survivors: the role of the head and neck surgeon. *Oral Oncol* 2008;44(10):982-5.
8. Yu CL, Tucker MA, Abramson DH, Furukawa K, Seddon JM, Stovall M, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(8):581-91.
9. Sheen V, Tucker MA, Abramson DH, Seddon JM, Kleinerman RA. Cancer screening practices of adult survivors of retinoblastoma at risk of second cancers. *Cancer* 2008;113(2):434-41.
10. Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997;278(15):1262-7.
11. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998;105(4):573-9.
12. Levene M. Congenital retinoblastoma and sarcoma botryoides of the vagina: report of a case. *Cancer* 1960;13:532-7.
13. Reese AB, Merriam GR Jr, Martin HE. Treatment of bilateral retinoblastoma by irradiation and surgery; report on 15-year results. *Am J Ophthalmol* 1949;32(2):175-90.
14. Sagerman RH, Cassady JR, Tretter P, Ellsworth RM. Radiation induced neoplasia following external beam therapy for children with retinoblastoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1969;105(3):529-35.
15. MacCarthy A, Bayne AM, Draper GJ, Eatock EM, Kroll ME, Stiller CA, et al. Non-ocular tumours following retinoblastoma in Great Britain 1951 to 2004. *Br J Ophthalmol* 2009;93(9):1159-62.
16. Banerjee J, Pääkkö E, Harila M, Herva R, Tuominen J, Koivula A, et al. Radiation-induced meningiomas: A shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol* 2009;11(5):543-9.
17. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(5):643-5.