



Retroperitoneal Kitlelerde Tanı ve Tedavi

The Diagnosis and Treatment of Retroperitoneal Mass

Dr. Ümit Gül

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Retroperitoneal kitleler oldukça nadirdir. Primer malign, benign veya metastatik olabilirler. Ancak büyük çoğunluğu maligndir. Etiyolojiji açıklayan herhangi bir neden ortaya konulamamıştır. Bazı kolaylaştırıcı faktörler tanımlanmıştır. Histolojik tiplerine göre sınıflandırılırlar. Klinik bulgular karında kitle ve karın ağrısıdır. Tanısı ve tedavisi için yüksek hacimli referans merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile hareket edilmesi idealdir. Mümkün olduğunca cerrahi olarak tedavi edilirler. Negatif cerrahi sınırlara ulaşmak önemlidir. Optimal tedavi yaklaşımları standardize edilememiştir. Antrasiklin kemoterapisi tedavide temel oluşturmakta olup radyoterapi ile kombine edilebilmektedir. Özellikle hedefe yönelik tedavilerle ilgili gelişmeler ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler: Retroperitoneal tümörler, retroperitoneal liposarkom, tanı, tedavi

Summary

Retroperitoneal masses are extremely rare. They may be primary malignant, benign or metastatic. The majority of them are malignant. Possible causes that may reveal the etiology of these masses have not been clarified yet. However some predisposing factors have been identified. These masses are classified according to their histological types. Clinical signs are presence of abdominal mass and abdominal pain. A multidisciplinary approach for diagnosis and treatment in high-volume referral centers is ideal. Retroperitoneal masses are treated surgically as much as possible. It is important to achieve negative surgical margins. Optimal treatment approaches have not been standardized as of today. Anthracycline chemotherapy which may be combined with radiotherapy forms the basis of therapy. Developments related to targeted therapies are particularly promising.

Key Words: Retroperitoneal neoplasms, retroperitoneal liposarcoma, diagnosis, therapy

Retroperitoneal Kitlelerde Tanı ve Tedavi

Retroperiton (RP), preperitoneal ve ekstraperitoneal alanı kapsayan ve genişleyebilen bir boşluk olup çok sayıda hayati yapıları içerir. Retroperitoneal kitleler (RPK), primer malign, benign veya metastatik olabilirler. Yaklaşık %75'i maligndir (1,2). Çoğunlukla buradaki organlardan köken almazlar. Primer RPK mezenkimal doku tipi ile benzer olarak sınıflandırılır ve %80'den fazlası mezodermal kaynaklıdır. RPK'ler nadir lezyonlar olup sınırsız büyürler ve çok büyük lezyonlar olarak kendilerini gösterirler.

Görülme Sıklığı ve Etiyoloji

Yumuşak doku sarkomları (YDS) tüm yetişkin malign tümörlerinin %1'inden azını oluşturur (1). Avrupada görülme sıklığı 4-5 / 100,000/yıl dır. (3). Yüzde 10-15'i RP yerleşimli olup oldukça nadirdir (1,4). Genellikle histolojik tiplerine göre sınıflandırılırlar (5). En sık görülen tipi %20'lik görülme oranı ile liposarkom (LS) olup bunun da %50'den fazlası RP yerleşimlidir (6). RP yerleşimli tümörlerin geriye kalanını lipom (%15-20) gibi benign tümörler ile primer lenfoma veya germ hücreli tümörler oluşturmaktadır

(7). YDS'lerinde hastanın prognozu, hastanın yaşı, kitlenin yeri, derinliği, boyutu, cerrahi olarak çıkarılabilirliğine ek olarak histolojik tipi, derecesi, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı ile ilişkilidir (8). **Retroperitoneal sarkomların (RPS) çoğu önemli boyutlara ulaştıklarında bile nadiren metastatiktir.** Hematojen yolla akciğer veya karaciğere metastaz yaparlar (1,2). Bu hastalarda genel sağ kalım kötü olup ortalama 13 aydır (8).

Çoğu YDS ve özellikle RPS'larda etiyolojiji açıklayan neden ortaya konulamamıştır (8). Kolaylaştırıcı faktörler arasında kalıtsal değişiklikler, radyasyona veya kimyasal maddelere maruz kalma tanımlanmıştır. YDS için spesifik ve nonspesifik kalıtsal değişikliklerin yaygın bilinen isimleri ve taşıdıkları genetik mutasyonlar arasında, Nörofibromatozis Tip 1 (NF1), Li-Fraumeni sendromu (TP53, hCHK2), FAP/Gardner sendromu (APC, MYH), Becwith-Wideman sendromu (NSD1, CDKN1C, H19), kalıtsal retinablastom (RB1), Werner sendromu (WRN), Nijmegen breakage sendromu (NBS1) bulunmaktadır (9,10,11). Bu kalıtsal değişikliklere sahip olan hastalar iyonize radyasyona maruz kaldıklarında daha fazla risk taşımaktadırlar

(12). Genel popülasyonda ve özellikle çocuklarda (12,13) tekrarlanan bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları ve tedavi amaçlı yüksek doz iyonize radyasyona maruz kalma durumu YDS gelişimi için daha yüksek risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Akciğer kanseri, lenfoma ve çocukluk çağı kanserlerinin tedavisi için iyonize radyasyona maruziyet sonrası YDS için tahmini görülme sıklığı %5'dir (14). Kimyasal maddelere maruz kalmak YDS gelişimine yol açmaktadır. Buna yol açan maddeler arasında fenoksi-asetik asid/herbisidler, thorium bromid/thorotrast, vinyl klorid, arsenik, asbestoz, androjenik anabolik steroidler, dioksin ve klorfenol bulunmaktadır (14).

Klinik Bulgular ve Tanı

RPS genellikle ellili yaşların ortalarında (ortalama 56 yaş) klinik bulgu vermekle birlikte tüm yaş gruplarında (2-98 yaş) görülebilir (2,6,15). Cinsiyet dağılımında eşitlik olduğunu ifade eden yayınların (4,8) yanında büyük retrospektif serilerde erkek lehine fazlalık olduğunu destekleyenlerde bulunmaktadır (1,2,6,15). RPK'ler ciddi boyutlara ulaşmadan batin çevre genişliğinde artış, ele gelen kitle ve bası (gastrointestinal, ürolojik, nörolojik) bulguları göstermezler. **Temel klinik bulgular karında kitle ve karın ağrısıdır. Bulantı, kusma ve kilo kaybı da görülebilir.** Hastaların %30'unda nörolojik bulgularda saptanmıştır. Alt ekstremitte ödemi %17-20 oranında görülürken üriner sistem belirtileri şaşırtıcı şekilde az olup çoğu seride %3-55 arasındadır (16,17). İlk şikayetlerin başlaması ile tanı anına kadar geçen süre beş ayı bulabilir. RPS'ler muhtemelen insanlarda görülen en büyük boyuttaki tümörlerdendir (1). Lewis ve ark. (2) 500 hastalık seride tümör çapının hastaların %94'ünde 5 cm'yi, %60'ında 10 cm'yi aştığını bulmuşlardır. Hatta RPS hastalarının yaklaşık %20-50'sinde rezeksiyon zamanında 20 cm'yi aşan tümör çapından bahsedilmektedir (1,15). YDS'lerinin tanı ve tedavisinde yüksek hacimli referans merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile hareket edilmesi ideal olandır (3). Tanısal görüntüleme lezyonun anatomik sınırlarını belirlemek, komşu organ bütünlüğünü ve fonksiyonlarını değerlendirmek için önemlidir. RPK değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Konvansiyonel batin radyografisinde barsaklarda itilme ve barsak hava içeriğinin yer değiştirmesi veya tümöral oluşumun içindeki kalsifikasyonlar (teratom) gösterilebilir. Ultrasonografide (USG), batin çevresinin artmış olması ve şişmanlık gibi nedenlerle RPK'ların derinlemesine değerlendirilmesi kısıtlanmaktadır. Doppler USG ile vena cava inferior, iliak ve femoral damarların açıklığını ortaya koymada ve damar basısına bağlı kısmi ya da tam derin ven trombozu şüphesinde ilave bilgi verebilir. **Daha ziyade kesitsel görüntülemeler ile durum ortaya konulur. Bu nedenle RPK'ler batin ve pelvisin BT veya MR kullanılarak görüntülenmesi ile değerlendirilmektedir.** Bu değerlendirme ile kitlenin anatomik lokalizasyonu, boyutu, visseral ve nöro-vasküler yapılarla ilişkisi, muhtemel bası ve invazyon varlığını, akciğer, karaciğer, transperitoneal yayılımın varlığı belirlenebilir (4,18). Baskın yağ komponenti nedeniyle liposarkom BT ve MR ile tanımlanabilir (4). Genç hastalarda germ hücreli tümörlerin, primer RPK'lardan ayırt edilebilmesinde tam bir fizik muayene ve testislere yönelik görüntülemeler gereklidir. Evrelemenin yapılması için uzak metastaz varlığının araştırılmasında BT ile toraks ve batin taranmalıdır (4). ¹⁸Fluorodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET),

RPK hakkında ek fonksiyonel ve biyolojik bilgiler sağlayabilir. Bir ihtimalle de düşük dereceli YDS ile yüksek dereceli YDS'yi ayırabilir (19). FDG-PET ayrıca YDS için uygulanan radikal cerrahi girişim sonrası rezidüel kitle veya nüks varlığının belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve takibi ile hastanın tekrar evrelemesinin yapılmasında yardımcı olabilir.

Sınıflama, Derecelendirme ve Evreleme

RPS'lar kas, sinir ve lenfatik dokularla birlikte esas olarak fibröz ve adipöz yumuşak dokulardan köken alırlar. Bu dokular mezodermden gelişen primitif mezenkimden oluşurlar (20). RPS alt tiplerinin dağılımında baskın olan %75-80 görülme oranı ile liposarkom ve leiomyosarkomdur. RPS'nin sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) yumuşak doku tümör sınıflaması kullanılır (Tablo 1) (21). Tümörün histolojik tipleri ve alt tipleri 4 farklı kategoride ele alınıyor. Bunlar; benign, lokal agresiv, nadiren metastatik ve maligndir (21,22). LS, RPS'ler arasında %20-45 aralığındaki görülme oranı ile en sık saptanan alt tiptir. Genellikle kapsüllü olsada invaziv karakter gösterir. İyi farklılaşmış, farklılaşmamış, miksoid/round cell ve pleomorfik alt tiplerine ayrılmaktadır. İyi farklılaşmış, farklılaşmamış alt tipleri RP'de en sık görülenlerdir (6). Farklılaşmamış ve pleomorfik liposarkomlar yüksek dereceli ve daha saldırgan olup, iyi farklılaşmış ve miksoid/round cell alt tipleri ise düşük dereceli ve daha iyi prognozlu tümörler olarak kabul edilir (22). İyi farklılaşmış ve farklılaşmamış RP liposarkomlar farklı biyolojik davranışlara sahip olup iyi farklılaşmış liposarkomlar metastatik potansiyelleri olmamasına karşın (23), farklılaşmamış tip ise yaklaşık %20 oranında metastatik hastalık geliştirebilir (24). Tanı anında hematojen yolla metastaz nadir bir bulgu olup akciğerler başlıca uzak metastaz yeridir.

YDS için farklı evreleme sistemleri kullanılmakla beraber RPS için özgül bir evreleme sistemi bulunmamaktadır. Sarkomların prognostik sınıflaması için en sık kullanılan kanser evreleme sistemi 'American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer'dir (UICC/AJCC-7) (Tablo 2) (25). Histolojik derece, yetişkin YDS'lerinde metastaz riski ve yaşam beklentisi için en önemli göstergedir. Derecelendirme sisteminde temel amaç adjuvan kemoterapi için hasta seçimidir (26). 1980'lerden bu yana YDS için bir çok histolojik derecelendirilme sistemleri tarif edilmiştir. En sık kullanılanlar, 'The French Fédération Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) (27) ve National Cancer Institute (NCI) (28) derecelendirme sistemleridir (Tablo 3) (27).

Diğer tümörlerde olduğu gibi moleküler belirteçler, YDS/RPS'lerin da tedaviye yanıtın ve erken prognozun öngörülmesinde büyük umut taşımaktadır. YDS için günümüzde Microarray teknoloji moleküler profil analizi gerçekleştirilmiştir ve 67-gen ekspresyonu ile 'Complexity index in sarcomas (CINSARC)' olarak adlandırılan klinik olarak uygulanabilir prognostik belirteç tanımlanmıştır. Ancak tedaviye yanıtı öngörmede CINSARC'ın değeri henüz yeterince bilinmemektedir ve bağımsız prospektif verilerle yapılan çalışmalar devam etmektedir (26).

Histolojik kesitlerin mikroskopik incelemesi sarkomların morfolojik tanısında altın standarttır. Ancak morfolojik tanıyı desteklemek için yardımcı teknikler kullanılmaktadır. Bunlar; immunohistokimyasal, klasik sitogenetik, elektronmikroskopik ve moleküler genetik testlerdir. Birçok sarkom tiplerinde moleküler genetik testler güçlü yardımcı tekniklerdir. Genetik sapmalar,

Tablo 1. Yumuşak doku tümörleri DSÖ-2013 sınıflaması	
Adipocytic tumours	Fibroblastic / myofibroblastic tumours
Lipoma (B) Lipomatosis (B) Lipomatosis of nerve (B) Lipoblastoma (B) Angiolipoma (B) Myolipoma of soft tissue (B) Chondroid lipoma (B) Spindle cell / pleomorphic lipoma (B) Hibernoma (B) Atypical lipomatous tumour (LA) Dedifferentiated liposarcoma (M) Myxoid liposarcoma (M) Pleomorphic liposarcoma (M)	Nodular fasciitis (B) Proliferative fasciitis (B) Proliferative myositis (B) Myositis ossificans (B) Fibro-osseous pseudotumour of digits (B) Ischaemic fasciitis (B) Elastofibroma (B) Fibrous hamartoma of infancy (B) Fibromatosis colli (B) Juvenile hyaline fibromatosis (B) Inclusion body fibromatosis (B) Fibroma of tendon sheath (B) Desmoplastic fibroblastoma (B) Mammary-type myofibroblastoma Calcifying aponeurotic fibroma (B)
So-called fibrohistiocytic tumours	Angiomyofibroblastoma (B) Cellular angiofibroma (B) Nuchal-type fibroma (B) Gardner fibroma (B) Calcifying fibrous tumour (B) Palmar/plantar fibromatosis (LA) Desmoid-type fibromatosis (LA) Lipofibromatosis (LA) Giant cell fibroblastoma (LA)
Tenosynovial giant cell tumour, localized type (B) diffuse type (B) Deep benign fibrous histiocytoma (B) Plexiform fibrohistiocytic tumour (RM) Giant cell tumour of soft tissue (RM)	Dermatofibrosarcoma protuberans (RM) Extrapleural solitary fibrous tumour (RM) Inflammatory myofibroblastic tumour (RM) Low-grade myofibroblastic sarcoma (RM) Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma (RM) Infantile fibrosarcoma (RM) Adult fibrosarcoma (M) Myxofibrosarcoma (M) Low-grade fibromyxoid sarcoma (M) Sclerosing epithelioid fibrosarcoma (M)
Skeletal-muscle tumours	Chondro-osseous tumours
Rhabdomyoma (B) Embryonal rhabdomyosarcoma (M) Alveolar rhabdomyosarcoma (M) Pleomorphic rhabdomyosarcoma (M) Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma (M)	Soft-tissue chondroma (B) Extraskelatal osteosarcoma (M)
Smooth-muscle tumours	Nerve sheath tumours
Leiomyoma of deep soft tissue (B) Leiomyosarcoma (M) Angioleiomyoma was reclassified under pericytic (perivasular) tumours (M)	Schwannoma (including variants) (B) Melanotic schwannoma (B) Neurofibroma (including variants) (B) Perineurioma (B) Granular cell tumour (B) Dermal nerve sheath myxoma (B) Solitary circumscribed neuroma (B) Ectopic meningioma/meningothelial hamartoma (B) Nasal glial heterotopia (B) Benign Triton tumour (B) Hybrid nerve sheath tumours (B) Malignant peripheral nerve sheath tumour (M) Malignant granular cell tumour (M) Ectomesenchymoma (M)
Vascular tumours	
Haemangiomas (B) Epithelioid haemangioma (B) Angiomatosis (B) Lymphangioma (B) Kaposiform haemangioendothelioma (LA) Retiform haemangioendothelioma (RM) Papillary intralymphatic angioendothelioma (RM) Composite haemangioendothelioma (RM) Kaposi sarcoma (RM) Pseudomyogenic haemangioendothelioma (RM) Other intermediate vascular neoplasms Epithelioid haemangioendothelioma (M) Angiosarcoma of soft tissue (M)	

Tablo 1. Devamı	
Tumours of uncertain differentiation	Gastrointestinal stromal tumours Undifferentiated/unclassified sarcomas
Acral fibromyxoma (B) Intramuscular myxoma (B) Juxta-articular myxoma (B) Deep ("aggressive") angiomyxoma (B) Pleomorphic hyalinizing angiectatic tumour of soft parts (B) Ectopic hamartomatous thymoma (B) Atypical fibroxanthoma (RM) Angiomatoid fibrous histiocyoma (RM) Ossifying fibromyxoid tumour (RM) Myoepithelioma/myoepithelial carcinoma/mixed tumour (RM) Haemosiderotic fibrolipomatous tumour (LA) Phosphaturic mesenchymal tumour (RM) Synovial sarcoma (M) Epithelioid sarcoma (M) Alveolar soft part sarcoma (M) Clear cell sarcoma of soft tissue (M) Extraskeletal myxoid chondrosarcoma (M) Malignant mesenchymoma (M) Desmoplastic small round cell tumour (M) Extrarenal rhabdoid tumour(M) Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa) (M) Intimal sarcoma (M)	
B: Benign, LA: Local aggressive, RM: Rarely metastasizing, M: Malignant	

Tablo 2. Sarkom Evreleme Sistemi, American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer (UICC/AJCC-7, 2010)				
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor			
T0	Primer tümöre ait kanıt yok			
T1	Tümör ≤5 cm T1a T1b	Yüzeysel tümör (fasyal invazyon yok)* Derin tümör (Fasya invaze veya fasya altında)		
T2	Tümör >5 cm T2a T2b	Yüzeysel tümör Derin tümör (Retroperitoneum=Daima derin)+		
Nx	Lenf nod durumu bilinmiyor			
N0	Bölgesel lenf nodu yok			
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var			
Mx	Uzak metastaz bilinmiyor			
M0	Uzak metastaz yok			
M1	Uzak metastaz var			
G: Histopatolojik dereceleme				
TNM- 2 derece sistemi	3 derece sistemi		4 derece sistemi	
Düşük derece	Derece 1	Gx		Derece değerlendirilemiyor
Yüksek derece	Derece 2 Derece 3	G1 G2	İyi diferansiye Orta diferansiye	
		G3 G4	Kötü diferansiye Undiferansiye	
Anatomik Evreleme / Prognostik gruplar				
Evre 1a	T1a/ T1b	N0	M0	Düşük derece G1-X [‡]
Evre 1b	T2a/T2b	N0	M0	Düşük derece /G1-X [‡]
Evre 2a	T1a/ T1b	N0	M0	Yüksek derece /G2-3 [‡]
Evre 2b	T2a	N0	M0	Yüksek derece /G2 [‡]
Evre 3	T2b Herhangi T	N0 N1	M0 M0	Yüksek derece /G3 [‡] Herhangi derece /Herhangi G [‡]
Evre 4	Herhangi T	Herhangi N	M1	Herhangi derece /Herhangi G [‡]
*Yüzeysel tümör sadece yüzeysel fasyanın üzerinde lokalize olmaktadır, +Derin tümör sadece yüzeysel fasyanın altında lokalizedir. Ancak fasyaya yaklaşabilir, yüzeysel kısmına invaze olabilir. Bu şekilde fasyanın hem altının hem de yüzeysel kısmının tutulmasıyla fasyanın invazyonu gerçekleşebilir, †Kemik ve yumuşak doku sarkomlarında 2'li grade sistemi tercih edilir (Düşük grade/Yüksek grade)				

tek baz çift değişiklikleri, delesyonlar, amplifikasyonlar ve translokasyonları içerebilir. Çoğu moleküler testte flourescence in situ hybridizasyon (FISH) yaklaşımı veya polimerase chain reaction (PCR) temel metotlardır. Sarkom için tekrarlayan genetik sapmaların bir kısmı Tablo 4'de verilmiştir (29).

Tedavi

Tedavi öncesi biyopsinin yeri tartışmalıdır. Tam olarak çıkarılabilecek kitleler için yaklaşımı değiştirecek ek bilgi vermemesi nedeniyle gereksiz olduğunu öne sürülmektedir. Ancak ilk yaklaşım olarak cerrahinin gereksiz olduğu (Ewing sarkomu) hastalar ile neoadjuvan tedavi uygulanacak

(gastrointestinal veya germ hücreli tümörler ile lenfomalar gibi) hastalarda tedavi seçimini etkileyeceği için düşünölmelidir (30). Biyopsi alınırken BT rehberliğinde lezyonun merkezinden örnekleme yapılması tercih edilir.

Cerrahi Yaklaşım

Metastatik olmayan RP liposarkom tedavisinde cerrahi esastır. Bu tümörler genellikle birden fazla organı tutabilmektedir. Bu nedenle cerrahi yaklaşım mümkün olduğunca etkilenmiş olan komşu organların da içine alındığı gözle görölebilen tam bir rezeksiyonu gerektirmektedir. Rezeksiyon gereken organların başında böbrek (%20) gelmekte olup en sık nefrektomi nedeni

Tümör farklılaşması	
Skor 1:	Normal yetişkin mezenkimal dokularına benzeyen sarkomlar
Skor 2:	Histolojik tipleri belli olan sarkomlar
Skor 3:	Embryonel ve farklılaşmamış sarkom, sinovyal sarkom ve farklılaşması belirsiz sarkomlar
Mitoz:	
Skor 1:	0-9 mitoz / 10 bba*
Skor 2:	10-19 mitoz / 10 bba*
Skor 3:	≥20 mitoz / 10 bba*
Tümör nekroz	
Skor 0:	Nekroz yok
Skor 1:	<50% tümör nekrozu
Skor 2:	≥50% tümör nekrozu
Histolojik derece (tümör farklılaşması + mitoz sayısı + tümör nekrozu)	
Derece 1 (düşük dereceli)	Toplam skor: 2 veya 3
Derece 2 (orta dereceli)	Toplam skor: 4 ya da 5
Derece 3 (yüksek dereceli)	Toplam skor: 6, 7 veya 8
*bba: Büyük büyütme alanı	

Tümör	Sapma	Kapsadığı gen(ler)
Lipomatöz Tümörler		
Miksoid/round cell liposarkom	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-DD1T3 EWRA1-DD1T3
Atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkom	Çok sayıda ring kromozomlar ve dev işaretli kromozomlar	MDM2, CDK4, HMGA2, SAS, GL1 içeren 2q14-15 bölgesinin amplifikasyonu
Dediferansiye liposarkom	ALT/WDLPS ile aynı	ALT/WDLPS ile aynı
Pleomorfik liposarkom	Karmaşık değişiklikler	Bilinmiyor
Malign Round Cell Tümörler		
Alveolar rabdomyosarkom	T(2;13)(q35;q14) T(1;13)(p36;q14) T(x;2)(q13;q35)	PAX3-FOXO1 PAX7-FOXO1 PAX3-AFX
Diğer Sarkomlar		
Sporadik ve ailesel gastrointestinal stromal tümörler	Kinaz mutasyonlarını aktive ederek	KIT veya PDGFRA
Anjiyomatoid fibröz histiyositom	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q33;q12) t(12;16)(q13;p11)	ESWR1-ATF1 ESWR1-CREB1 FUS-ATF1

kitle tarafından tamamen sarılı olmasıdır. Hastada sarkomatozis, sinir kökü tutulumu, pelvis yan duvar tutulumu, malign asit, uzak metastaz varlığı rezeke edilemeyen durumlar olarak kabul edilme kriteridir (31). Bu tür operasyonların karmaşıklığına rağmen, bir standart yaklaşım tarif edilmemiştir. Referans merkezlere gelen hastalarda genellikle geride hastalığı olan, suboptimal cerrahi geçmişli olgular görülmektedir. Standart, tekrarlanabilir cerrahi yaklaşım için 2010 ve 2011 yıllarında uluslararası katılımı Avrupa ve Kuzey Amerikalı uzman sarkom cerrahları tarafından düzenlenen optimal tekniğin gösterildiği canlı sarkom ameliyatı eğitim sempozyumu 'E-Surge' de bir uzlaşmaya varıldı. İçerik daha sonra 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC)-'Soft Tissue and Bone Sarcoma Group' (STBSG) yerel alt komite üyeleri arasında da paylaşıldı (32). Tipik RPS cerrahi yaklaşımında en sık önerilen orta hat insizyonudur. Gerektiğinde daha iyi damar kontrolü için kitle ile aynı tarafa doğru transvers/oblik olarak bazen de karşı tarafa flank insizyon ile genişletilebilir. Tümörlerin oldukça büyük ve soliter yapıda olması nedeniyle damar kontrolü kritik öneme sahiptir. Sağ üst RPK'lar için torakoabdominal insizyon tercih edilebilir. Bu şekilde vena kava inferiorun sağ atriuma kadar tam kontrolü mümkün olacaktır. Kitlenin olduğu tarafı bir rulo havlu ile desteklemek veya hastayı hafif yan pozisyona çevirmek görüşü rahatlatılabilir. **Cerrahi sonrası mortalite %2-7, morbidite %6-25 arasında görülür. Hemoraji, intraabdominal abse, enterokütanöz fistüller en sık görülen komplikasyonlardır.**

Toulmonde ve ark. (33) 2014 yılında yayımladıkları 586 hastalık çok merkezli çalışmalarında, olguların %76'sına makroskopik tam rezeksiyon uygulanmış. Beş yıllık genel sağ kalım %66 ve hastalısız sağ kalım %46 bulunmuştur. Lokal rekürrens oranı %54 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak hastaların referans merkezlere yönlendirilmesi ve parçalı rezeksiyondan kaçınılması vurgulanmaktadır.

Yaşam beklentisi düşük olup total rezeksiyon yapılması sağ kalım avantajı sağlamaktadır. Total rezeksiyon sonrası da nükslerde yeniden rezeksiyon uygulanabilmektedir. Rezeke edilemeyecek tümörlerde palyatif cerrahi her olgu için ayrı ayrı düşünülmelidir. Gastrointestinal obstruksiyon ve ağrı varlığı değerlendirilmesi gereken esas konulardır. Palyatif cerrahilerde mortalite %9 iken hastaların %29'unda komplikasyon gelişmiştir (34).

Hastaların postoperatif takiplerinde 2-3 yıl boyunca, 3-6 aylık aralıklarla abdominal ve pelvik BT, akciğer röntgeni, kan biyokimyası ile değerlendirilmesi uygundur. Üç yıl geçtikten sonra bu aralıkların açılması düşünülebilir.

RPS'de agresif cerrahi rezeksiyon tedavinin temelini oluştursa da, yüksek rekürrens oranı ve sonuçta gelişen mortalite adjuvan tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Adjuvan tedavi için radyoterapi, kemoterapi ve destek tedavisi uygulanmaktadır.

Radyasyon Tedavisi

RP sarkomun ideal rezeksiyonu sonrası lokal nüksün sık olması en önemli ölüm nedenini oluşturmaktadır. Bu nedenle özellikle yüksek dereceli tümörlerde adjuvan RT lokal kontrol için önemli bir tedavi seçeneğidir. RT, operasyon öncesi, operasyon esnasında ve operasyon sonrası dönemde uygulanabilir. Operasyon öncesi uygulama operasyon sonrası kitlenin çıkarıldığı alanı dolduracak olan ve radyasyona duyarlı organların korunması açısından önemlidir. Ayrıca bu dönemde

tedaviye uyum daha iyi olup bozulmamış, iyi kanlanan dokuda radyoterapinin biyolojik etkisi daha yüksektir. Bugüne kadar tek başına cerrahi ile kombine cerrahi ve RT'yi karşılaştıran randomize çalışma yayımlanmamıştır. Çalışmalar düşük sayılarla yapılan retrospektif serilerden oluşmaktadır. Sadece cerrahi uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında RT'nin kombine edildiği hastalarda daha iyi lokal kontrol görülmüştür. Çoğu yazar preoperatif RT'ye intraoperatif RT yada postoperatif brakiterapinin eklenmesini ilave fayda sağlamadığını bildirmektedir. Sadece küçük bir çalışmada cerrahi ve preoperatif RT ile cerrahi ve intraoperatif RT'nin uygulandığı kombine metotta genel sağ kalımda herhangi bir fark olmaksızın lokal kontrolde iyileşme bildirilmiştir (35).

Sistemik Tedavi

İlerlemiş yada metastatik olan YDS'nin palyatif tedavisinde kemoterapinin yeri vardır. Etkin ajanlar olarak antrasiklin (doksorubisin ve epirubisin) ve alkilleyici ajan ifosfamid kullanılır (36). Dirençli hastalıkta ise son on yılda gemsitabin, dosetaksel, trabectedin ve pazopanib etkili ikinci veya üçüncü basamak seçenekleri oluşturmuştur (37). YDS'leri çok heterojen olup ilaç duyarlılıkları histolojik tip ve derecesine göre belirlenir. Benzer durum liposarkomlar içinde geçerlidir.

Jones ve ark. (38) 88 liposarkom hastasının (%43'ü RP'da) kemoterapiye cevabını araştırmışlar. Diğer bütün liposarkomlar ile karşılaştırıldığında mikroid liposarkomlarda anlamlı derecede yüksek yanıt oranı (%18'e karşı %48, p=0,012) bildiriyorlar. İyi farklılaşmış LS'de yanıt yok iken farklılaşmamış LS'lerde %25 yanıt görülmüştür.

LS'lerde kemoterapi yanıt oranlarının zayıf olması nedeniyle yeni moleküler hedefe yönelik tedavilerin tanımlanması zorunlu hale getirmiştir. Son on yılda yapılan klinik çalışmalarla, liposarkomlar içinde potansiyel etkinliğe sahip olan YDS'lerinin tedavisi için çok sayıda yeni sistemik tedaviler tanımlanmıştır (2,39). Tedavinin etkinliği büyük ölçüde tümör alt tipine bağlıdır. Spesifik olmayan konvansiyonel sitotoksik kemoterapinin aksine bu yeni tedavilerin çoğunluğu belirli bir sarkom histolojisine özgü biyolojinin anlaşılması temeline dayanmaktadır ve birçoğunda genetik anomali veya moleküler yolak spesifik hedeflerdir. İyi farklılaşmış ve farklılaşmamış LS'lerde MDM2 ve CDK4 genlerinde artış ve MDM2 ve CDK4 proteinlerinin aşırı sentezi saptanmıştır (40). Özellikle rezeke edilemeyen ve ilerlemiş olan iyi farklılaşmış ve farklılaşmamış LS hastalarında MDM2 ve CDK4 hedefli tedaviler umut verici olabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda hedef mekanizmaları p53-MDM2 inhibisyonu ve CDK 4/6 inhibisyonu oluşturmaktadır (41,42). Ayrıca tüm LS türleri içinde tirozin kinaz, histon deasetilaz ve mikrotübül inhibitörlerinin hedef mekanizmayı oluşturduğu ajanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (43,44,45).

Sonuç olarak; RP liposarkom nadir bir tümör olup histolojik olarak heterojen bir yapıya sahiptir. Uygun tedavinin planlanması için doğru derecelenmenin ve evrelemenin yapılması gereklidir. Tanı ve tedavide yüksek hacimli referans merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile hareket edilmesi idealdir. Uzun süreli hastalısız sağkalım için tümörün tam rezeksiyonu en önemli fırsattır. Ameliyat öncesi RT lokal rekürrens riskini azaltabilir. Sarkom oluşumunun altında yatan moleküler yolların ortaya konulmasına paralel olarak yeni geliştirilecek hedefe yönelik tedaviler sistemik

tedavi seçeneklerine katkı sağlayacaktır. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları ümit vericidir.

Ümit Gül, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Liles JS, Tzeng CW, Short JJ, et al. Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma. *Curr Probl Surg* 2009;46:445-503.
2. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228:355-365.
3. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 (Suppl 7):92-99.
4. Thomas JM. Retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2007;94:1057-1058.
5. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. World health organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.
6. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, et al. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg* 2006;244:381-391.
7. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
8. Brennan MF. Management of Soft Tissue Sarcoma. 1 ed. NewYork: NY Springer; 2013;380.
9. Patil S, Chamberlain RS. Neoplasms associated with germline and somatic NF1 gene mutations. *Oncologist* 2012;17:101-116.
10. D'Orazio JA. Inherited cancer syndromes in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:195-228.
11. Lauper JM, Krause A, Vaughan TL, Monnat RJ Jr. Spectrum and risk of neoplasia in werner syndrome: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:59709.
12. Berrington de Gonzalez A, Kutsenko A, Rajaraman P. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:18.
13. Krille L, Zeeb H, Jahn A, et al. Computed tomographies and cancer risk in children: a literature overview of CT practices, risk estimations and an epidemiologic cohort study proposal. *Radiat Environ Biophys* 2012;51:103-111.
14. Lahat G, Lazar A, Lev D. Sarcoma epidemiology and etiology: potential environmental and genetic factors. *Surg Clin North Am* 2008;88:451-481.
15. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M, et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2009;27:31-37.
16. McGrath PC, Neifeld JP, Lawrence W Jr, et al. Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg* 1984;200:200-204.
17. Cohan RH, Baker ME, Cooper C, et al. Computed tomography of primary retroperitoneal malignancies. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:804-810.
18. Hughes TM, Spillane AJ. Imaging of soft tissue tumours. *Br J Surg* 2000;87:259-260.
19. Kitajima K, Kono A, Konishi J, et al. ¹⁸F-FDG-PET/CT findings of retroperitoneal tumors: a pictorial essay. *Jpn J Radiol* 2013;31:301-309.
20. Economou JS, Sondak VK, Eilber FR. General considerations. In: The soft tissue sarcomas, Eilber FR, ed. Orlando: Grune and Stratton; 1987:3.
21. Ghadah AS, Judith B, Jason H, et al. A Review of the WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Published in February 2013. Erişim adresi: <http://sarcomahelp.org/reviews/who-classification-sarcomas.html>.
22. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press 2002:427.
23. Weiss SW, Rao VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum, and miscellaneous sites. A follow-up study of 92 cases with analysis of the incidence of "dedifferentiation". *Am J Surg Pathol* 1992;16:1051-1058.
24. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997;21:271-281.
25. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. Soft tissue sarcoma. In: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York NY: Springer; 2010; s. 291-296.
26. Neuville A, Chibon F, Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: from histological to molecular assessment. *Pathology* 2014;46:113-120.
27. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984;33:37-42.
28. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 1984;53:530-541.
29. National Comprehensive Cancer Network. Guidelines Version 1.2015, Soft Tissue Sarcoma. 2015:39-41.
30. Windham TC, Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas. *Cancer Control* 2005;12:36-43.
31. Karakousis CP, Velez AF, Gerstenbluth R, Driscoll DL. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1996;3:150-158.
32. Bonvalot S, Raut CP, Pollock RE, et al. Technical considerations in surgery for retroperitoneal sarcomas: position paper from E-Surge, a master class in sarcoma surgery, and EORTC-STBSG. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2981-2991.
33. Toulmonde M, Bonvalot S, Méeus P, et al. F. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care at diagnosis, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014;25:735-742.
34. Yeh JJ, Singer S, Brennan MF, Jaques DP. Effectiveness of palliative procedures for intra-abdominal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1084-1089.
35. Stucky CC, Wasif N, Ashman JB, et al. Excellent local control with preoperative radiation therapy, surgical resection, and intra-operative electron radiation therapy for retroperitoneal sarcoma. *J Surg Oncol* 2014;109:798-803.
36. Krikelis D, Judson I. Role of chemotherapy in the management of soft tissue sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:249-260.
37. Constantinidou A, Pollack S, Loggers E, et al. The evolution of systemic therapy in sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:211-223.
38. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41:2853-2860.
39. Hoffman A, Lazar AJ, Pollock RE, Lev D. New frontiers in the treatment of liposarcoma, a therapeutically resistant malignant cohort. *Drug Resist Updat* 2011;14:52-66.
40. Aleixo PB, Hartmann AA, Menezes IC, et al. Can MDM2 and CDK4 make the diagnosis of well differentiated/dedifferentiated liposarcoma? An immunohistochemical study on 129 soft tissue tumours. *J Clin Pathol* 2009;62:1127-1135.
41. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31:2024-2028.
42. Ding Q, Zhang Z, Liu JJ, et al. Discovery of RG7388, a potent and selective p53-MDM2 inhibitor in clinical development. *J Med Chem* 2013;56:5979-5983.
43. Mahmood ST, Agresta S, Vigil CE, et al. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Int J Cancer* 2011;129:1963-1969.
44. Cassier PA, Lefranc A, Amela EY, et al. A phase II trial of panobinostat in patients with advanced pretreated soft tissue sarcoma. A study from the French Sarcoma Group. *Br J Cancer* 2013;109:909-914.
45. Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. *Lancet Oncol*. 2011;12:1045-1052.