

BÖLÜM 58

MİKSOFİBROSARKOM

Alparslan YURTBAY¹

Furkan ERDOĞAN²

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları (YDS), tüm yetişkin kanserlerin %1'ini oluşturan, nadir görülen, heterojen; bağ dokusu, yağ dokusu, fibröz doku, sinovyum, düz kas ve bunları destekleyen nörovasküler yapılardan köken alan mezenkimal malignite grubunu temsil eder. 100'den fazla histolojik alt tip, karmaşık karyotiplere sahip genetik farklılıklar, yavaştan çok agresif hastalığa kadar değişen klinik özellikler açısından olağanüstü bir çeşitlilik sergilerler. Bunlar arasında miksofibrosarkom (MFS), genellikle yaşlı hastaların ekstremitelerini etkileyen en yaygın YDS'lerden biridir (1).

TANIM

MFS, ekstremitelerin deri altı ve derin dokularında görülen lokal agresif bir yumuşak doku sarkomudur. MFS, daha önce malign fibröz histiyositomların (MFH) varyantı olarak tanımlanmış olmasına rağmen, farklılaşmamış pleomorfik sarkom ailesine aittir (2). MFH bir miksoid varyantı olarak kabul edilen bu hastalık, 2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırma sisteminde miksoid stroma, pleomorfizm, egrisel damarlar ve yüksek lokal nüks eğilimi ile karakterize ayrı bir hastalık olarak

yeniden sınıflandırılmıştır (3). 2020 yılında WHO tarafından yayımlanan "Yumuşak Doku ve Kemik Tümörlerinin Güncel Sınıflandırılmasında" bu tanım geçerliliğini korumaktadır. MFS, değişken miksoid stroma, pleomorfizm ve ayırt edici bir egrisel vasküler patern ile malign fibroblastik neoplazmaların bir spektrumunu içeren bir malign tümördür.

LOKALİZASYON

Miksofibrosarkomların çoğu eklemler de dahil olmak üzere ekstremitelerde ortaya çıkar (alt ekstremitelerde üst ekstremitelerden daha sık), ancak nadiren gövdede, baş ve boyun bölgesinde ve el ve ayaklarda görülürler (2, 4). Özellikle, vakaların yarısından fazlası dermal/subkutan dokularda meydana gelir, geri kalanı altta yatan fasya ve iskelet kasını içerir. Retroperiton ve karın boşluğundaki orijin son derece nadirdir ve bu yerlerdeki miksofibrosarkom benzeri özelliklere sahip lezyonların çoğu, diferansiye liposarkomları temsil eder (5).

KLİNİK ÖZELLİKLER

MFS, lokal nüks için yüksek eğilim ile yavaş büyüyen ve ağrısız kitle ile karakterizedir. MFS'den etkilenen hastalar, uzmanlaşmış multidisipliner

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD., alparslan.yurtbay@samsun.edu.tr

² Op. Dr., Amasya Sabuncuoğlu Şerafeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, furkanerdogan@yahoo.com

lik infiltratif büyüme paternidir. Bu, özellikle MFS için önemlidir, çünkü kuyruk işaretinin yüksek infiltrasyonu genellikle mikroskopik olarak pozitif ancak geniş marjlara yol açar, bu da lokal nüks için önemli bir risk faktörünü temsil eder.

Şu anda, cerrahi prosedürler, tümör yükünün yerini ve kapsamını belirlemek için hala BT ve MRI gibi geleneksel görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda, tümör hedefli near-infrared fluorescence (NIR) görüntülemeye dayalı, cerrahi sırasında tümör tanımlamasına izin vermek için spesifik tümör biyobelirteçlerinden yararlanan yeni bir teknik geliştirilmiştir (26). 34 MFS örneğini içeren bir çalışma, tüm vakaların %89'unda Tümör endotel belirteci 1'in (TEM1) güçlü bir aşırı ekspresyonunu tanımladı ve bunun hedeflenen yaklaşımlar için bir biyobelirteç olarak potansiyel kullanımını düşündürdü (27).

RT'nin MFS için lokal tümör kontrolü üzerindeki faydalı etkisi hala belirsizdir. Gerçekten de birkaç retrospektif çalışma, cerrahi ile kombinasyon halinde RT'nin retroperitoneal YDS'lerde daha düşük LR riski ile ilişkili olduğunu bildirirken, diğer çalışmalarda adjuvan RT için anlamlı bir fayda gözlemlenmemiştir (28, 29). Ek olarak, bazı sonuçlar MFS'nin düşünülebileceğini düşündürmektedir. Bu, tipik olarak RT uygulanan hastaların, 5 cm'nin üzerinde, intralezyonel veya dar sınırlarla eksize edilen yüksek dereceli, derin yerleşimli tümörlere sahip olma olasılığının daha yüksek olması gerçeğiyle açıklanabilir. Bunların lokal rekürrens için bilinen risk faktörleri olduğu göz önüne alındığında, bu grupta RT olmayan gruba kıyasla daha yüksek oranda lokal rekürrens beklenebilir, bu nedenle potansiyel fayda maskelenebilir (7). Gerçekten de adjuvan RT genellikle lokal rekürrens için tavsiye edilir. Özellikle derin yerleşimli veya marjinal ve intralezyonel sınırları takip eden yüksek dereceli YDS'de hastalığın kontrolünde. Geniş veya marjinal cerrahi sınırlara sahip YDS

için yaygın RT şemaları, 25 fraksiyonda 50 Gy veya kombine edildiğinde günde iki kez 1.8 Gy ile hiperfraksiyone edilmiş 36 Gy'yi içerir. Intralezyonel cerrahi sınırlar daha yüksek dozlarda 64-66 Gy, 2 Gy/fraksiyon veya 45 Gy hiperfraksiyasyon ile tedavi edilir. Kt ile birlikte uygulanabilir.

Kemoterapi uygulaması metastatik MFS'de standart klinik bakımı temsil etse de çoğunlukla palyatif olarak kullanılır ve sonuç çok kötü kalır. Aslında, bu tür tümörlerde KT'nin faydalı etkisini açıklayan büyük randomize klinik çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte, on yıldan uzun bir süre önce yürütülen çok az sayıda kohort çalışmasından elde edilen veriler, kemoterapiden sonra genel sağkalımın önemli ölçüde artmadığını veya uzak metastazlara karşı etkili olmadığını göstermiştir (30, 31). Tipik olarak, tekrarlayan ve metastatik MFS için birinci basamak kemoterapötik tedavi antrasiklin (doksorubisin) ve ifosfamidi tek başına veya kombinasyon halinde içerir, ancak ileri STS'de yanıt oranları yaklaşık %20-30'dur (32). Bunun yanı sıra alkileyici bir ajan olan dakarbazin de doksorubisin ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içerir. Lokalize hastalıkta altın standart, lezyonun tam bir rezeksiyonu, yani tümör infiltrasyonundan serbest sınırlar elde etmek anlamına gelen radikal cerrahidir. RT ve KT (neo) adjuvan tedaviler olarak düşünülebilir ve etkileri hala tartışılmaktadır. Metastatik hastalıkta tedavinin temel taşı, kötü sonuçla birlikte KT'dir.

KAYNAKLAR

1. Gronchi A, Lo Vullo S, Colombo C, et al. Extremity soft tissue sarcoma in a series of patients treated at a single institution: local control directly impacts survival. *Ann Surg*. 2010;251(3):506-511.
2. Mentzel T, Calonje E, Wadden C, et al. Myxofibrosarcoma. Clinicopathologic analysis of 75 cases with emphasis on the low-grade variant. *Am J Surg Pathol*.

- 1996;20(4):391-405.
3. Widemann BC, Italiano A. Biology and Management of Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma, Myxofibrosarcoma, and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: State of the Art and Perspectives. *J Clin Oncol*. 2018;36(2):160-167.
4. Huang HY, Lal P, Qin J, et al. Low-grade myxofibrosarcoma: a clinicopathologic analysis of 49 cases treated at a single institution with simultaneous assessment of the efficacy of 3-tier and 4-tier grading systems. *Hum Pathol*. 2004;35(5):612-621.
5. Huang HY, Brennan MF, Singer S, et al. Distant metastasis in retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma is rare and rapidly fatal: a clinicopathological study with emphasis on the low-grade myxofibrosarcoma-like pattern as an early sign of dedifferentiation. *Mod Pathol*. 2005;18(7):976-984.
6. Sambri A, Tuzzato G, Spinnato P, et al. Grading in Myxofibrosarcoma of the Extremities Can Predict Survival and Local Control. *Oncol Res Treat*. 2020;43(5):189-195.
7. Teurneau H, Engellau J, Ghanei I, et al. High Recurrence Rate of Myxofibrosarcoma: The Effect of Radiotherapy Is Not Clear. *Sarcoma*. 2019;2019:8517371.
8. Willems SM, Debiec-Rychter M, Szuhai K, et al. Local recurrence of myxofibrosarcoma is associated with increase in tumour grade and cytogenetic aberrations, suggesting a multistep tumour progression model. *Mod Pathol*. 2006;19(3):407-416.
9. Tsuchie H, Kaya M, Nagasawa H, et al. Distant metastasis in patients with myxofibrosarcoma. *Ups J Med Sci*. 2017;122(3):190-193.
10. Sanfilippo R, Miceli R, Grosso F, et al. Myxofibrosarcoma: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(3):720-725.
11. Lee AY, Agaram NP, Qin LX, et al. Optimal Percent Myxoid Component to Predict Outcome in High-Grade Myxofibrosarcoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):818-825.
12. Ogura K, Hosoda F, Arai Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis of myxofibrosarcoma. *Nat Commun*. 2018;9(1):2765.
13. Okada T, Lee AY, Qin LX, et al. Integrin- α 10 Dependency Identifies RAC and RICTOR as Therapeutic Targets in High-Grade Myxofibrosarcoma. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1148-1165.
14. Li CF, Fang FM, Lan J, et al. AMACR amplification in myxofibrosarcomas: a mechanism of overexpression that promotes cell proliferation with therapeutic relevance. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6141-6152.
15. Li CF, Wang JM, Kang HY, et al. Characterization of gene amplification-driven SKP2 overexpression in myxofibrosarcoma: potential implications in tumor progression and therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2012;18(6):1598-1610.
16. Heitzer E, Sunitsch S, Gilg MM, et al. Expanded molecular profiling of myxofibrosarcoma reveals potentially actionable targets. *Mod Pathol*. 2017;30(12):1698-1709.
17. Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell*. 2017;171(4):950-965.e928.
18. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Genet*. 2010;42(8):715-721.
19. Nascimento AF, Bertoni F, Fletcher CD. Epithelioid variant of myxofibrosarcoma: expanding the clinicomorphologic spectrum of myxofibrosarcoma in a series of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(1):99-105.
20. Spinnato P, Sambri A, Fujiwara T, et al. Myxofibrosarcoma: Clinical and Prognostic Value of MRI Features. *Curr Med Imaging*. 2021;17(2):217-224.
21. Spinnato P, Clinca R. MRI Tail Sign in Soft-Tissue Sarcoma. *Radiology*. 2021;299(2):276.
22. Sambri A, Spinnato P, Bazzocchi A, et al. Does pre-operative MRI predict the risk of local recurrence in primary myxofibrosarcoma of the extremities? *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019;15(5):e181-e186.
23. Spinnato P, Clinca R, Vara G, et al. MRI Features as Prognostic Factors in Myxofibrosarcoma: Proposal of MRI Grading System. *Acad Radiol*. 2021;28(11):1524-1529.
24. Lefkowitz RA, Landa J, Hwang S, et al. Myxofibrosarcoma: prevalence and diagnostic value of the "tail sign" on magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol*. 2013;42(6):809-818.
25. Byerly S, Chopra S, Nassif NA, et al. The role of margins in extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):333-338.
26. Vahrmeijer AL, Hutteman M, van der Vorst JR, et al. Image-guided cancer surgery using near-infrared fluorescence. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(9):507-518.
27. de Gooyer JM, Versleijen-Jonkers YMH, Hillebrandt-Roeffen MHS, et al. Immunohistochemical selection of biomarkers for tumor-targeted image-guided surgery of myxofibrosarcoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):2915.
28. Sampath S, Hitchcock YJ, Shrieve DC, et al. Radiotherapy and extent of surgical resection in retroperitoneal soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 261 patients. *J Surg Oncol*. 2010;101(5):345-350.
29. Stoeckle E, Coindre JM, Bonvalot S, et al. Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group. *Cancer*. 2001;92(2):359-368.
30. Mutter RW, Singer S, Zhang Z, et al. The enigma of myxofibrosarcoma of the extremity. *Cancer*. 2012;118(2):518-527.
31. Look Hong NJ, Hornicek FJ, Raskin KA, et al. Prognostic factors and outcomes of patients with myxofibrosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):80-86.
32. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):415-423.