

# Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde radyoterapinin rolü

## The role of postoperative radiotherapy in treatment of soft tissue sarcomas

Görkem AKSU,<sup>1</sup> Hakan AĞIR<sup>2</sup>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Yumuşak doku sarkomları, yetişkin malignitelerinin %1'ini oluşturmaktadır ve yaklaşık %50'si ekstremitelerde yerleşimlidir. Çeşitli histolojik alt tipleri vardır ve primer tedavi; uygun cerrahi sınırlar oluşturacak şekilde uygulanan cerrahi rezeksiyondur. Ekstremitelerde yerleşimli tümörlerin çoğunda organ koruyucu cerrahi yaklaşımlar mümkün olmaktadır. Lokal nüks oranları anatomik lokalizasyonlara göre değişkenlik göstermekte ve tümör gradı, boyut ve anatomik lokalizasyon açısından yüksek riskli hastalarda lokal kontrol oranları, ameliyat sonrası adjuvan radyoterapi ile belirgin şekilde artış göstermektedir. Bu yazıda literatürdeki son gelişmelerin ışığı altında, yumuşak doku sarkomlarında radyoterapinin rolü incelendi.

**Anahtar sözcükler:** Yumuşak doku sarkomları/tedavi/radyoterapi/cerrahi; pozitron emisyon tomografisi.

Soft-tissue sarcomas account for approximately 1% of adult malignancies and they occur in up to 50% of cases in the extremities, followed by visceral/retroperitoneal regions. Different histological subtypes exist and primary therapy is predicated on surgical resection with an adequate margin of normal tissue. In most of the extremity tumors, limb-sparing surgery is possible. Local recurrence rates vary depending on the anatomic site and for high-risk patients, identified by tumor grade, size and site, local control is clearly improved with postoperative adjuvant radiation. In this review, the role of radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas are analyzed regarding the recent literature.

**Key words:** Soft tissue sarcomas/treatment/radiotherapy/surgery; positron emission tomography.

### 1. Genel Bilgiler

Yumuşak doku sarkomları başlığı altında, birbirinden farklı histolojik tipte ve sağkalım ve tedavi yaklaşımları açısından çeşitli farklılıklar gösteren bir grup malign tümör yer almaktadır. Bu tümörler embriyonik mezodermden köken alırlar ve vücudun herhangi bir bölgesinde ağrısız kitle şeklinde kendilerini gösterirler. Yumuşak doku sarkomları, tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır ve en sık yerleşim yerleri ekstremitelerdir (%59).

Diğer başlıca lokalizasyonları ise, gövde (%20), retroperiton (%15) ve baş-boyun bölgeleridir. Tümörün histolojik gradı sağkalım açısından en önemli belirleyici olup, tümör boyutu ve derinliği de diğer önemli prognostik faktörlerdir. Geniş lokal eksizyon ve radyoterapi (RT) temel tedavi yaklaşımlarıdır ve bazı histolojik alt tiplerde kemoterapi (KT) de tedaviye ilave edilmektedir. Ancak uygulanan bu tedavilere rağmen yüksek riskli hastaların yaklaşık yarısı uzak metastazlara bağlı olarak erken dönemde kaybedilmektedir.<sup>[1-4]</sup>

## 2. Epidemiyoloji

Klinik ve patolojik olarak yumuşak doku sarkomlarının çeşitli histolojik alt tipleri vardır. En sık görülen histolojik tip malign fibröz histiyositomadır (%25). Diğer sık görülen alt tipler ise liposarkom (%15), leiomyosarkom (%10), indifferansiye sarkom (%10), sinovyal sarkom (%10), malign periferik sinir kılıfı tümörü (%5), rabdomyosarkom (%5) ve fibrosarkomdur (%2-3). Histolojik alt tipler Tablo 1’de gösterilmiştir. Sıklık açısından cinsiyet arasında anlamlı bir fark yoktur (Erkek/Kadın=1.1/1). Olguların yaklaşık yarısı 60 yaş ve üzerinde gözlenir. Kırk yaş altında görülme sıklıkları yaklaşık %20’dir. En sık metastaz şekli hematogen yayılımdır. Lenf nodu metastazı sıklığı %5’in altında olup, epiteloid sarkom, sinovyal sarkom, rabdomyosarkom, berrak hücreli sarkom veya anjiyosarkom histolojik tiplerinde gözlenebilir.<sup>[1-3]</sup>

## 3. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Çeşitli çalışmalarda daha önce RT almış olan hastalarda, radyoterapi alanları içinde sarkom gelişme riskinin 50 kat kadar arttığı gösterilmiştir.

**Tablo 1**

Yumuşak doku sarkomlarının histolojik alt tipleri

Histolojik alt tip
Malign fibröz histiyositom
Liposarkom
Leyomyosarkom
İndifferansiye sarkom
Sinovyal sarkom
Malign periferik sinir kılıfı tümörü
Rabdomyosarkom
Fibrosarkom
Ewing sarkomu
Anjiyosarkom
Osteosarkom
Epiteloid sarkom
Kondrosarkom
Berrak hücreli sarkom
Alveoler sarkom
Malign hemanjiyoperistom

Risk alınan radyasyon dozundan bağımsızdır ve RT sonrası sarkom gelişme süresi yaklaşık 10 yıldır. Bu tip sarkomlar sıklıkla RT sahalarının nisbeten daha düşük doz almış olan alan kenarlarına yakın bölgelerde lokalizedirler ve genellikle yüksek gradlıdır. En sık histolojik tip osteosarkom olup, malign fibröz histiyositom, anjiyosarkom ve diğer tipler de gözlenebilir.<sup>[3,5-7]</sup>

Bazı kimyasal ajanlara maruz kalınması da yumuşak doku sarkomu gelişme riskini artırır. Bunların başlıcaları; fenoksiasidik asit türevleri (tarım ve ormancılık ile uğraşanlar), klorofenoller (bıçkı fabrikasında çalışanlar), thorotrast (radyoloji teknisyenleri), vinil klorid (plastik yapımı ve dondurucu ajan olarak kullanılır) ve arseniktir (şarap yapımında çalışanlar).<sup>[4,5]</sup>

Daha önce KT almış olmak da yumuşak doku sarkomu gelişme riskini artıran diğer bir faktördür. Özellikle çocukluk çağında akut lenfositik lösemi nedeniyle alkileyici ajanlar içeren (siklofosamid, melphalan, prokarbazin, nitrozüre, klorambusil) KT rejimleri ile tedavi edilmiş olan çocuklarda ileriki yaşlarda sarkom gelişme sıklığında artış saptanmıştır.<sup>[4,8]</sup>

Vücutta yabancı maddelere maruz kalma (şarapnel, kurşun, implant vb.) veya travma sonucu gelişen kronik inflamasyonun da sarkom gelişme riskini artırdığı yönünde çeşitli yayınlar vardır ancak kronik inflamasyon ile sarkom gelişimi arasındaki ilişki kesin olarak ispatlanamamıştır.<sup>[1,4]</sup>

Meme kanseri nedeniyle aksiler diseksiyon uygulanmış hastaların kronik lenfödem gelişmiş olan kollarında yumuşak doku sarkomu sıklığında artış saptanmış ve bu durum “Stewart-Treves sendromu” olarak isimlendirilmiştir. Konjenital lenfödem olan veya filaryazis’i olan hastalarda ise alt ekstremitelerde lenfanjiyosarkomu sıklığının arttığı gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

Genetik yapıdaki bazı değişkenliklerin de sarkom gelişme riskini artırdığı saptanmıştır. Ras onkogen ailesi ve N-myc, MDM-2, c-erb2 gibi onkogenlerdeki mutasyonlar yumuşak doku sarkomlu hastalarda sıkça izlenir. Bu onkogenlerin varlığı, kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, p53 tümör supresör geni mutasyonları,

yumuşak doku sarkomlu hastaların %30 ila 60'ında mevcuttur.<sup>[10,11]</sup>

#### 4. Tanı

Sıklıkla ilk bulgu asemptomatik bir kitledir. Ekstremitelerde yerleşen tümörler, gövde veya retroperitonda yerleşen tümörlerden daha erken saptanabildiklerinden, tanı anındaki boyutları, gövde veya batındakilerden daha küçüktür. Özellikle retroperitoneal bölge yerleşimli tümörlerin boyutları tanı anında genellikle 10 cm veya üzerindedir. Boyut arttıkça, çevredeki dokulara yaptıkları basıya bağlı olarak çeşitli semptomlar gelişebilir (sinir basısına bağlı nörolojik bulgular veya obstrüksiyon bulguları gibi). Baş-boyun bölgesi sarkomları ise, genellikle daha erken dönemde bulgu vermelerine rağmen, yerleştikleri bölgenin kompleks anatomisi ve yakın komşuluklar nedeniyle daha ciddi semptomlara yol açarlar (orbital invazyon, intrakranial uzanım, hava yolunun tıkanması vb.).<sup>[1,2]</sup>

Fizik muayeneyi takiben özellikle ekstremiteler ve pelvis yerleşimli lezyonlarda tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). Retroperiton veya abdomenin görüntülenmesinde ise bilgisayarlı tomografi (BT) yeterli olabilir. Yüksek gradlı veya 5 cm'nin üzerinde tümörü olan kişilerde, akciğere yönelik BT ile de metastaz açısından tarama önerilmektedir. Retroperitoneal veya intraabdominal sarkomlarda en sık metastaz bölgesi ise karaciğer olduğundan, karaciğere yönelik ayrıntılı görüntüleme (BT veya ultrasonografi (USG) ile) de tedavi yaklaşımını belirlemede dikkate alınmalıdır.<sup>[12,13]</sup>

Klinik muayene ve görüntülemeyi takiben yapılan ince-iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) genellikle tanı için yeterli olur. Ancak genel olarak önerilen, biyopsinin perkütanöz kor-biyopsi şeklinde alınmasıdır çünkü; kor biyopsi ile alınan materyal daha fazladır ve tümörün tipi ve gradınının daha kolay ve doğru olarak saptanmasına olanak tanır. Yapılan çalışmalarda yumuşak doku sarkomlarında İİAB'nin doğruluk oranı %60-95 arasında değişen oranlarda bildirilmekte, kor biyopsi ile ise bu oranın %93-95 oranında olduğu rapor edilmektedir.<sup>[14,15]</sup>

Derin yerleşimli tümörlerde BT veya USG eşliğinde biyopsiler alınmalıdır. Diğer bir önemli husus ise; doku içinde tümoral implantasyonu önlemek amacıyla; biyopsi alınırken iğnenin izlenmesi gereken rotanın, sonradan yapılacak cerrahi girişim ve/veya radyoterapi alanı içine dahil edilebilir olmasıdır. Perkütanöz yolla tanı için yeterli materyal alınmadığı durumlarda veya kitlenin çok ufak olduğu ve eksizyonel biyopsi ile cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde tam olarak eksize edilebileceği tümörlerde ise açık biyopsi tercih edilmelidir.

Biyopsi alınırken dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise, insizyonun ekstremitenin uzun eksenine uygun şekilde, uzunlamasına yapılmasıdır. Aksi takdirde, insizyonun tamamının radyoterapi alanına dahil edilmesi gerektiğinden, paralel insizyonlar bu alana girecek dokuların miktarını artırmaktadır.<sup>[14-16]</sup>

#### 5. Evreleme

Evrelemede Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından yapılan ve en son 2002 yılında yayınlanan evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2).<sup>[17]</sup> Bu evreleme, dermatofibrosarkoma protuberans hariç tüm histolojik tipler için geçerli olup, tümörler iyi diferansiye ile indiferansiye arasında değişen dört farklı histolojik grada ayrılmışlardır. Tümör boyutu ve histolojik grad, klinik evreyi belirleyen en önemli parametrelerdir. Lenf nodu metastazı ise, yaklaşık %5 oranında görülmekle birlikte nodal tutulum direkt olarak evre IV kabul edilmektedir. Mevcut evreleme sisteminin en önemli eksiği; anatomik lokalizasyonu değerlendirmeye dahil etmemesidir. Oysa ki retroperitoneal, baş-boyun ve viseral sarkomların prognozunun, ekstremiteler yerleşimli olanlara göre daha kötü olduğu bilinmektedir.<sup>[1,2]</sup>

#### 6. Tedavi Yaklaşımları

##### 6.1 Cerrahi

Cerrahi yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. Ancak cerrahi yöntemlerinde son yıllarda önemli değişiklikler göze çarpmaktadır. Daha önceki yıllarda radikal amputatif cerrahiler uygulanmakta iken son yıllarda radyoterapi ve KT'nin de katkıları ile organ koruyucu cerrahiler ön plana çıkmıştır. 1985 yılında

**Tablo 2**

Evreleme sistemi, AJCC (American Joint Committee on Cancer), 2002

Sınıflama				
T1	Tümör ≤5 cm T1a: yüzeysel tümör T1b: derin yerleşimli tümör			
T2	Tümör >5 cm T2a: yüzeysel tümör T2b: derin yerleşimli tümör			
N0	Lenf nodu metastazı yok			
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var			
M0	Uzak metastaz yok			
M1	Uzak metastaz var			
Grad 1	İyi diferansiye			
Grad 2	Orta derecede diferansiye			
Grad 3	Kötü diferansiye			
Grad 4	İndiferansiye			
Evre 1	T1a,1b,2a,2b	N0	M0	Grad 1-2
Evre 2	T1a,1b,2a	N0	M0	Grad 3-4
Evre 3	T2b	N0	M0	Grad 3-4
Evre 4	Herhangi bir T	N1	M0	Herhangi bir grad
	Herhangi bir T	N0	M1	Herhangi bir grad

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü Konsensüs'ünde, yüksek gradlı sarkomlar da dahil olmak üzere yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde organ koruyucu tedavilerin uygulanması önerilmiştir.<sup>[18]</sup>

Cerrahi tedavinin temel prensibi, tümörün, cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde geniş bir rezeksiyon ile eksize edilmesidir. Lokal nüks açısından, cerrahi sınıra olan mesafe önem kazanmaktadır ve genel olarak 2 cm'lik bir temiz sınır yeterli olarak kabul edilmektedir. Özellikle düşük gradlı ve 5 cm'den küçük sarkomların tedavisinde, bu şekilde yapılacak bir cerrahinin tek başına yeterli olduğu ve lokal nüks oranlarının %10'ların altında olduğu belirlenmiştir.<sup>[19]</sup>

Yumuşak doku sarkomlarının çevresinde, psö-dokapsül olarak adlandırılan tümör çevresindeki reaktif dokuların oluşturduğu bir yapı mevcuttur. Ancak sadece tümör ve bu kapsülün çıkartılması cerrahi açıdan yeterli değildir çünkü mikroskopik olarak tümör hücreleri kapsülü aşarak çevre doku-

ları da invaze etmiş olabilirler. Öyle ki; sadece tümör ve kapsülün çıkarıldığı bu tip matrisel veya intrakapsüler eksizyonlar sonrasında %35-65'lere varan lokal nüks oranları bildirilmektedir.

Tümör boyutu veya lokalizasyon nedeniyle yeterli cerrahi sınır elde edilemeyeceği düşünülen olgularda ameliyat öncesi radyoterapi uygulanmalıdır.<sup>[20]</sup> Cerrahi sınır pozitifliği lokal nüks oranını anlamlı şekilde artırmaktadır. Ancak baş-boyun bölgesi gibi bazı anatomik lokalizasyonlarda çoğu zaman, istenen cerrahi sınırlar elde edilemez. Bu gibi durumlarda ameliyat sonrası radyoterapi mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca cerrahi sınır pozitifliği, lokal nüks üzerine etkili olup, genel sağkalımı anlamlı olarak etkilemediğinden, temiz sınırlar elde etmek için amputasyon vb. radikal girişimler önerilmemektedir.<sup>[18,19]</sup>

## 6.2. Radyoterapi

Amputasyon uygulansa dahi hastalarda uzak metastaza bağlı yüksek ölüm oranlarının saptan-

masını takiben yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde organ koruyucu cerrahi teknikleri ve radyoterapi uygulamaları ön plana çıkmaya başlamıştır. Çalışmalarda, radyoterapinin, ameliyat öncesi veya sonrası dönemlerde uygulanması veya KT ile kombine edilmesi ile, hastalarda amputasyona gerek kalmaksızın uzun süreli sağkalımlar elde edilmeye çalışılmıştır.

### 6.2.1. Ameliyat Sonrası Radyoterapi

Suit ve Spiro tarafından 1994 yılında yumuşak doku sarkomlarında RT'nin rolüyle ilgili yapılan bir derlemede; amputasyon yerine organ koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda, 2 cm'den daha yakın veya pozitif cerrahi sınır saptanan olgularda ameliyat sonrası 60-65 Gy radyoterapi uygulamasının, tek başına radikal amputatif cerrahi tekniklerine eşit oranda lokal kontrol sağladığını belirtmişlerdir.<sup>[21]</sup> Wilson ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise; ameliyat öncesi veya sonrası radyoterapi ve konservatif cerrahi uygulanan hastalarda beş yıllık lokal kontrol oranı %95 olarak saptanmıştır. Cerrahi sınırları mikroskopik olarak pozitif olan 9 hastanın radyoterapi sonrasında sadece 1 tanesinde lokal nüks gelişmiş olması da, yumuşak doku sarkomlarında RT'nin etkinliğini gösteren önemli bir bulgudur.<sup>[22]</sup>

Pisters ve ark.nın<sup>[23]</sup> 1996 yılında yaptığı bir çalışmada ise, 162 hasta cerrahi rezeksiyon sonrası brakiterapi uygulananlar veya sadece takip edilenler iki gruba ayrılmıştır. Brakiterapi dozu olarak I-192 implantasyonu ile 4-6 gün arasında değişen sürelerde 42-45 Gy RT uygulanmıştır. Beş yıllık genel sağkalımlar değerlendirildiğinde, brakiterapi uygulananlarda genel sağkalımın anlamlı olarak daha iyi olduğu saptanmıştır (%82 vs. %69, p=0.04). Yüksek gradlı lezyonlarda lokal kontrol oranları da anlamlı şekilde brakiterapi lehine bulgu verirken (%89 vs. %66, p=0.0025), düşük gradlı lezyonlarda brakiterapi uygulamasının lokal kontrole anlamlı katkı sağlamadığı gösterilmiştir (%83 vs. %76, p=0.60). Beş yıllık hastalık-spesifik sağkalımlar arasında da anlamlı tümör gradları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular da göstermektedir ki; yüksek gradlı lezyonlarda brakiterapi lokal kontrolü anlamlı şekilde arttırmaktadır ancak lokal nükste bu

azalma, uzak metastaz ve hastaliksız sağkalım süresi üzerine anlamlı katkı yapmamaktadır.<sup>[23]</sup>

Yang ve ark.<sup>[24]</sup> da, yüksek gradlı 91 yumuşak doku sarkomlu hastayı cerrahi sonrası ameliyat sonrası RT alanlar ve almayanlar olarak iki kola randomize etmişlerdir. Yaklaşık 10 yıllık ortalama takip süresi sonunda lokal kontrol RT uygulanan kolda anlamlı şekilde daha iyi olarak bulunurken (0.0028), genel sağkalımlar arasında fark saptanmamıştır. Çalışmanın diğer bir kolunda ise, 50 düşük gradlı sarkom tanılı hasta da benzer şekilde, ameliyat sonrası RT alanlar veya almayanlar olarak iki kola ayrılmışlardır. Lokal kontrol bu hastalarda da RT uygulanan kolda anlamlı şekilde daha iyi bulunurken, genel sağkalımda herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular ise; Wilson ve ark.nın bulgularının aksine, düşük gradlı sarkomlarda da ameliyat sonrası RT'nin lokal nüksü azaltmada anlamlı katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.<sup>[24]</sup>

Ancak Geer ve ark.nın<sup>[25]</sup> ile Karakousis ve ark.nın<sup>[26]</sup> çalışmalarında da Wilson ve ark.nın sonuçlarına benzer şekilde, düşük gradlı sarkomlarda RT'nin ilave katkısının gösterilememesi, radyoterapinin esas olarak, yüksek gradlı yumuşak doku sarkomlarında etkili olduğu görüşünü ön plana çıkartmıştır.

Ayrıca bugüne kadar pek çok geniş ölçekli çalışma ile yumuşak doku sarkomlarındaki prognostik faktörler ortaya konmuştur. Singer ve ark.nın çalışmasında, liposarkom, fibrosarkom ve malign sinir kılıfı tümörleri ile karşılaştırıldığında, Ewing sarkomu, sinovyal sarkom ve anjiyosarkomlularda ölüm riskinin 13 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek grad, 10 cm'den büyük tümör varlığı ve ileri yaş da diğer kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur.<sup>[27]</sup>

Coindre ve ark.nın<sup>[28]</sup> 546 olguyu inceledikleri çalışmalarında ise; yüksek grad, derin yerleşimli tümörler, radyoterapi uygulanmaması ve yetersiz cerrahi lokal nüks için anlamlı prognostik faktörler olarak bulunurken, yüksek grad ve derin yerleşimin aynı zamanda tümöre bağlı mortaliteyi de arttırdığı gösterilmiştir. Adjuvan KT'nin de, sadece grad 3 hastalarda mortaliteyi azaltmakta etkili

olduğu saptanmıştır. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinde tedavi edilen 1041 yumuşak doku sarkomlu hastanın incelenmesi sonucunda da; lokal nükse etkili faktörler olarak;  $\geq 50$  yaş, pozitif cerrahi sınırlar, lokal nüks ile başvurma ve fibrosarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörleri bulunmuştur. Orta veya yüksek gradlı tümör varlığı, 10 cm'nin üzerindeki tümörler ve derin yerleşimin ise Coindre ve ark.nın bulgularından farklı olarak, lokal nüksten ziyade hastaliksız sağkalım ve uzak metastaz üzerine etkili olduğu belirlenmiştir.<sup>[29]</sup>

Bu bulguların ışığında, adjuvan radyoterapi günümüzde yakın veya mikroskopik pozitif cerrahi sınırlı tümörlerde, yüksek gradlı tümörlerde ve tümör çapı  $>5-10$  cm olan tümörlerde uygulanmaktadır. Tedavi alanı belirlenirken, insizyon skarını tamamen kapsar ve tümör çevresindeki 5-7 cm'lik sağlam dokular da RT alanına dahil edilir. Toplam doz, merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte 60-70 Gy arasındadır.

### 6.2.2. Ameliyat Öncesi Radyoterapi

Yumuşak doku sarkomlarında neoadjuvan radyoterapi de oldukça sık uygulanan bir tedavi şeklidir.

*Ameliyat öncesi dönemde uygulanan RT'nin başlıca avantajları;*

1. Cerrahi nedeniyle doku bütünlüğü, dolayısıyla oksijenlenmesi bozulmamış dokularda RT'nin etkinliğinin daha fazla olması,
2. RT alanları, ameliyat sonrası planlamaya göre daha küçük olacağından, morbiditenin daha düşük olması,
3. Ameliyat sonrası dönemde yara iyileşmesi ve diğer bazı komplikasyonlar nedeniyle RT'nin gecikme ihtimalinin bulunması,
4. Cerrahi olarak konservatif rezeksiyona elverişli olmayan tümörlerin, ameliyat edilebilir sınırlara çekilebilmesidir.

*Önemli dezavantajları ise;*

1. Ameliyat öncesi dönemde RT uygulananlarda, cerrahi sonrasında yara iyileşmesinin gecikmesi ve yara komplikasyonları,

2. Ameliyat öncesi RT uygulanan tümörlerin rezeksiyonu sırasında karşılaşılan güçlükler ve bazı olgularda RT sonrasında tümör-normal doku ayrımının net olarak yapılamamasıdır.

Cheng ve ark.<sup>[30]</sup> 1996 yılında, organ koruyucu cerrahi ve ameliyat öncesi veya sonrası RT uygulanmış toplam 112 hastayı geriye dönük olarak değerlendirmişlerdir. Beş yıllık hastaliksız sağkalım (%56 vs. %67,  $p=0.12$ ) ve genel sağkalımlar (%75 vs. %79,  $p=0.94$ ) arasında RT tipleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Lokal kontrol oranları arasında da fark gözlenmemiştir (%83 vs. %91,  $p=0.41$ ). Önemli bir bulgu ise, yara ile ilgili komplikasyonların ameliyat öncesi RT kolunda anlamlı olarak daha fazla olduğudur (%31 vs. %8,  $p=0.0014$ ).

Prosnitz ve ark.<sup>[31]</sup> ise grad 2-3 yumuşak doku sarkomu olan toplam 97 hastaya ameliyat öncesi dönemde 50 Gy RT ve RT boyunca haftalık iki seans halinde termoterapi uygulamışlardır. Tümörlerin yarıya yakını (44 olgu)  $>10$  cm çaplıdır. Ekstremiteler lezyonlarında bu tedavi ile %95 oranında lokal kontrol sağlanırken, ekstremiteler dışı lezyonlarda bu oran %63'e inmiştir. Ancak lokal kontrol ile uzak metastaz ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. On yıllık genel sağlık ve hastaliksız sağkalım oranları ise sırasıyla %50 ve %47 olarak bulunmuştur. Komplikasyon oranları ise tek başına ameliyat öncesi RT uygulananlar ile benzerdir.

Peat ve ark.nın<sup>[32]</sup> 137 sarkomlu hastayı değerlendirdikleri diğer bir çalışmada ise yara komplikasyon oranlarının ameliyat öncesi RT uygulanan hastalarda daha fazla olduğunu gösterilmiştir.

Bugüne kadar ameliyat öncesi RT ile ameliyat sonrası RT'yi karşılaştıran tek randomize çalışma O'Sullivan ve ark.nın çalışmasıdır.<sup>[33]</sup> Bu çalışmada hastalar, 25 fraksiyonda toplam 50 Gy ameliyat öncesi RT alan kol (94 hasta) ve 33 fraksiyonda 66 Gy ameliyat sonrası RT alan kol (96 hasta) olmak üzere iki gruba randomize edilmişlerdir. Yara komplikasyon oranları ameliyat öncesi RT kolunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (%35 vs. %17,  $p=0.01$ ) ancak genel sağkalımda da ameliyat öncesi kolda sınırda da olsa anlamlı bir iyileşme

saptanmıştır ( $p=0.048$ ). Bu sınırlı sağkalım avantajına rağmen, çalışmacılar, ameliyat öncesi RT'nin artmış yara komplikasyon oranları nedeniyle tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu dikkate alınarak seçilmiş hastalara uygulanmasını önermişlerdir.

Bu bulgular da göstermektedir ki, yumuşak doku sarkomlarında uygulanan ameliyat öncesi RT, ameliyat sonrası RT'ye benzer oranlarda etkinlik göstermektedir ancak özellikle büyük tümörlü hastalarda ve at ekstremitelerde yara komplikasyon oranları anlamlı şekilde yüksek olduğundan seçilmiş olgularda ve gelişmiş RT teknikleri ile birlikte uygulanmalıdır.

### 7. Radyoterapiye Bağlı Erken ve Geç Yan Etkiler

Radyoterapi sırasında gözlenen en önemli erken yan etki yaş deskuamasyondur. Deskuamasyon, yüksek doz alan bölgelerde, özellikle ışın alanları cilde tanjansiyel şekilde geçtiğinde daha belirgindir. Ayrıca ekstremitenin çapının %50'sinden fazlasının RT alanına dahil olduğu durumlarda veya konkomitan doksorubisin alanlarda da deskuamasyon riski artar.<sup>[1,2]</sup>

Gövde yerleşimli sarkomlar nedeniyle RT alanlarda ise bulantı-kusma, ishal ve trombositopeni gelişebilir.

Majör yara komplikasyonu oranı (cerrahi müdahale gerektirebilecek düzeydeki) hasta ameliyat sonrası RT alsın veya almasın, %10 civarındadır. Ancak ameliyat öncesi RT veya brakiterapi alanlarda, özellikle cerrahiden sonraki ilk beş gün içinde yara iyileşme sorunu görülme sıklığı %15'e çıkar.<sup>[1]</sup>

RT'nin uzun dönemdeki en belirgin yan etkisi ise eklem açıklılığındaki kısıtlılık ve kas gücünde azalma sonucu gelişen ışınlanan ekstremitenin işlevlerindeki kısıtlanmadır. Kısıtlanma genellikle tedaviden bir yıl sonra ortaya çıkmaya başlar. Ayrıca RT alanının büyüklüğü ile orantılı olarak, eklem kontraktürleri, ödem, ağrı ve kemik kırıkları da uzun dönemde izlenebilir. Bu komplikasyonları en aza indirebilmek amacıyla, lenfatik drenaja izin verecek şekilde ışınlanan ekstremitenin sağlam bir kısmının RT alanının dışında bırakılması önerilmektedir.

Erken dönemde uygulanan fiziksel tedavi metodları ile de eklem hareket açıklığını ve kas gücünü normal seviyede tutmak mümkün olabilir.

Cerrahi sırasında konulan greftler üzerine ise yüksek doz RT'nin dahi olumsuz bir etkisi gösterilmemiştir. Ancak bu olgularda ameliyat sonrası RT uygulamadan önce en az üç hafta beklenmelidir.<sup>[1,2]</sup>

Alt ekstremitelerde sarkomu nedeniyle RT alan erkeklerde testislere koruyucu blok konularak fertilitasyonun korunmasına dikkat edilmelidir.

### 8. Takipte Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) Rolü

Glukoz metabolizmasında anlamlı heterojenite bulunabilmesine rağmen genel olarak sarkomalar yüksek FDG affinitesine sahiptir.<sup>[34]</sup> Bu nedenle yumuşak doku sarkomlarında da diğer malign tümörlerde olduğu gibi ilk tanı, biyopsi yerinin saptanması, evrelendirme, yeniden evrelendirme, gradeleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tedaviye bağlı değişikliklerin nüks ile ayırt edilmesi, radyoterapi planlanması endikasyonları için FDG-PET kullanılabilir.<sup>[35]</sup> Radyoterapi sonrasında nüks/bakiye canlı tümör dokusu varlığı ile tedaviye bağlı değişikliklerin ayırt edilmesinde BT ve MR gibi radyolojik yöntemlerin şüpheli olduğu durumlarda FDG-PET uygulamalarının yararlı olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>[36]</sup> Ancak bölgesel yangı ve iyileşme süreçlerine bağlı olarak bazen belirgin FDG tutulumunun da olabileceği akılda tutulmalıdır.<sup>[34]</sup>

Son yıllarda PET/BT gibi hibrid cihazların günlük kullanıma girmesi ile diğer tümörlerde olduğu gibi yumuşak doku sarkomları için de FDG'nin etkinliğini artırmıştır. Hibrid cihazlar ile fonksiyonel bilgilerin ayrıntılı yapısal bilgiler ile birleştirilmesi sonucunda 1 cm'den küçük lezyonların saptanması daha da kolaylaşmış ve böylece daha erken tanı imkanı ile birlikte yanlış pozitiflik oranları da azaltılabilmektedir.<sup>[37]</sup>

Literatüre göre FDG-PET ve PET/BT'nin RT sonrası cevabı incelemede önemli bir rolü olabileceği gösterilmekle birlikte maliyet-etkinlik değerlendirilmesi için geniş hasta gruplarının yer aldığı ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. McGinn CJ, Lawrence TS. Soft tissue sarcomas (excluding retroperitoneum). In: Perez CA, Brady LW, editors. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1998. p. 2051-72.
2. Brennan MF, Alektiar KM, Maki RG. Soft tissue Sarcoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1841-91.
3. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchere D, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91(10):1914-26.
4. Zahm SH, Fraumeni JF Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24(5):504-14.
5. Smith AH, Pearce NE, Fisher DO, Giles HJ, Teague CA, Howard JK. Soft tissue sarcoma and exposure to phenoxyherbicides and chlorophenols in New Zealand. *J Natl Cancer Inst* 1984;73(5):1111-7.
6. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993;217(1):72-7.
7. Brady MS, Gaynor JJ, Brennan MF. Radiation-associated sarcoma of bone and soft tissue. *Arch Surg* 1992;127(12):1379-85.
8. Hardell L, Sandstrom A. Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br J Cancer* 1979;39(6):711-7.
9. Muller R, Hajdu SI, Brennan MF. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer* 1987;59(1):179-83.
10. Vorburger SA, Hunt KK. Experimental approaches. In: Pollock RE, editor. *Soft Tissue Sarcomas*. Hamilton, Ontario, BC Decker, Inc; 2002. p. 89-109.
11. Latres E, Drobnjak M, Pollack D, Oliva MR, Ramos M, Karpeh M, et al. Chromosome 17 abnormalities and TP53 mutations in adult soft tissue sarcomas. *Am J Pathol* 1994;145(2):345-55.
12. Heslin MJ, Smith JK. Imaging of soft tissue sarcomas. *Surg Oncol Clin N Am* 1999;8(1):91-107.
13. Demas BE, Heelan RT, Lane J, Marcove R, Hajdu S, Brennan MF. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(3):615-20.
14. Dupuy DE, Rosenberg AE, Punyaratabandhu T, Tan MH, Mankin HJ. Accuracy of CT-guided needle biopsy of musculoskeletal neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(3):759-62.
15. Singer S. New diagnostic modalities in soft tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1999;17(1):11-22.
16. de Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CD. Soft-tissue sarcomas: an update. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(2):215-20.
17. Demas BE, Heelan RT, Lane J, Marcove R, Hajdu S, Brennan MF. Soft-tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(3):615-20.
18. National Institute of Health consensus development panel on limb-sparing treatment of adult soft tissue sarcoma and osteosarcomas. *Proceedings of Cancer Treatment Symposium*, 1985. p. 1-5.
19. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54(2):94-109.
20. Tanabe KK, Pollock RE, Ellis LM, Murphy A, Sherman N, Romsdahl MM. Influence of surgical margins on outcome in patients with preoperatively irradiated extremity soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994;73(6):1652-9.
21. Suit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol* 1994;10(5):347-56.
22. Wilson AN, Davis A, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Madadi F, et al. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: the experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer* 1994;30A(6):746-51.
23. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(3):859-68.
24. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16(1):197-203.
25. Geer RJ, Woodruff J, Casper ES, Brennan MF. Management of small soft-tissue sarcoma of the extremity in adults. *Arch Surg* 1992;127(11):1285-9.
26. Karakousis CP, Emrich LJ, Rao U, Khalil M. Limb salvage in soft tissue sarcomas with selective combination of modalities. *Eur J Surg Oncol* 1991;17(1):71-80.
27. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1994;219(2):165-73.
28. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, Bonichon F, Collin F,



- Le Doussal V, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14(3):869-77.
29. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1679-89.
30. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy. *J Surg Oncol* 1996;61(2):90-9.
31. Prosnitz LR, Maguire P, Anderson JM, Scully SP, Harrelson JM, Jones EL, et al. The treatment of high-grade soft tissue sarcomas with preoperative thermoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(4):941-9.
32. Peat BG, Bell RS, Davis A, O'Sullivan B, Mahoney J, Manktelow RT, et al. Wound-healing complications after soft-tissue sarcoma surgery. *Plast Reconstr Surg* 1994;93(5):980-7.
33. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359(9325):2235-41.
34. Jadvar H, Gamie S, Ramanna L, Conti PS. Musculoskeletal system. *Semin Nucl Med* 2004;34(4):254-61.
35. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, Bishof-Delaloye A, Buscombe J, Chatal JF, et al. FDG-PET: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(12):BP115-24.
36. Bredella MA, Caputo GR, Steinbach LS. Value of FDG positron emission tomography in conjunction with MR imaging for evaluating therapy response in patients with musculoskeletal sarcomas. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179(5):1145-50.
37. Kumar R, Chauhan A, Kesav Vellimana A, Chawla M. Role of PET/PET-CT in the management of sarcomas. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6(8):1241-50.