

Türk Onkoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL *of* ONCOLOGY

YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ



Türk Radyasyon Onkolojisi
Derneği'nin yayın organıdır.

www.onkder.org



EMBASE/Excerpta Medica, Index Copernicus, DOAJ, Scopus, Gale/Cengage Learning,
TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atıf Dizini'nde yer almaktadır.
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica, Index Copernicus, DOAJ, Scopus, Gale/Cengage Learning,
the Turkish Medical Index of TUBİTAK-ULAKBİM and the Turkish Citation Index.

Cilt (Vol.) 30 • Ek (Suppl.) 1 • Yıl (Year) 2015

Editör (Editor)

Dr. Serdar ÖZKÖK

Bilimsel Danışma Kurulu (Consulting Editors)

- | | | |
|--|---|--|
| Dr. Işık ADALET, <i>İstanbul</i> | Dr. İrfan ÇIÇIN, <i>Edirne</i> | Dr. Ahmet ÖBER, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Leyla AĞAOĞLU, <i>İstanbul</i> | Dr. Nejad DALAY, <i>İstanbul</i> | Dr. Faruk ÖZCAN, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Fulya Y. AĞAOĞLU, <i>İstanbul</i> | Dr. Emin DARENDELİLER, <i>İstanbul</i> | Dr. Mustafa ÖZGÜROĞLU, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Fadıl AKYOL, <i>Ankara</i> | Dr. Gökhan DEMİR, <i>İstanbul</i> | Dr. Vahit ÖZMEN, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Melih AKTAN, <i>İstanbul</i> | Dr. Fazilet ÖNER DİNÇBAŞ, <i>İstanbul</i> | Dr. Nakiye ÖZTÜRK, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Fadime AKMAN, <i>İzmir</i> | Dr. Maktav DİNÇER, <i>İstanbul</i> | Dr. Enis ÖZYAR, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Müge AKMANSU, <i>Ankara</i> | Dr. Dilek DİNÇOL, <i>Ankara</i> | Dr. Gökhan ÖZYİĞİT, <i>Ankara</i> |
| Dr. Canan AKYÜZ, <i>Ankara</i> | Dr. Rian DIŞÇI, <i>İstanbul</i> | Dr. Pınar SAİP, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Mehmet ALAKAVUKLAR, <i>İzmir</i> | Dr. Sühendan EKMEKÇİOĞLU, <i>Houston, ABD</i> | Dr. Süheyla SERDENGEÇTİ, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Hilmi ALANYALI, <i>İzmir</i> | Dr. Kayıhan ENGİN, <i>İstanbul</i> | Dr. Burak ŞAKAR, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Canan ALATLI, <i>İstanbul</i> | Dr. Yeşim ERALP, <i>İstanbul</i> | Dr. Mehmet ŞEN, <i>İngiltere</i> |
| Dr. Osman ALDEMİR, <i>İstanbul</i> | Dr. Mustafa ERELEL, <i>İstanbul</i> | Dr. Nuri TENKEKİ, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Musa ALTUN, <i>İstanbul</i> | Dr. Melek ERKİŞİ, <i>Adana</i> | Dr. Erkan TOPUZ, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Haluk ANDER, <i>İstanbul</i> | Dr. Mustafa ESASSOLAK, <i>İzmir</i> | Dr. Cemalettin TOPUZLU, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Yavuz ANACAK, <i>İzmir</i> | Dr. Tarık ESEN, <i>İstanbul</i> | Dr. Gökhan TÖRE, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Banu ARUN, <i>Houston, ABD</i> | Dr. Burhan FERHANOĞLU, <i>İstanbul</i> | Dr. Candas TUNALI, <i>Adana</i> |
| Dr. Işık ASLAY, <i>İstanbul</i> | Dr. Dinçer FIRAT, <i>İstanbul</i> | Dr. Atadan TUNACI, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Gülyüz ATKOVAR, <i>İstanbul</i> | Dr. Ayfer HAYDAROĞLU, <i>İzmir</i> | Dr. Mehtap TUNACI, <i>İstanbul</i> |
| Dr. İnci AYAN, <i>İstanbul</i> | Dr. Fikri İÇLİ, <i>Ankara</i> | Dr. Sıtkı TUZLALI, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Adnan AYDINER, <i>İstanbul</i> | Dr. Sevgi KALAYOĞLU, <i>İstanbul</i> | Dr. Sedat TÜRKAN, <i>İstanbul</i> |
| Dr. N. Faruk AYKAN, <i>İstanbul</i> | Dr. Mehmet KANTAR, <i>İzmir</i> | Dr. Cüneyt TÜRKMEN, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Mert BAŞARAN, <i>İstanbul</i> | Dr. Ahmet KARADENİZ, <i>İstanbul</i> | Dr. Kazım UYGUN, <i>Edirne</i> |
| Dr. Çiçek BAYINDIR, <i>İstanbul</i> | Dr. Rejin KEBUDİ, <i>İstanbul</i> | Dr. Ömer UZEL, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Sevil BAVBEK, <i>İstanbul</i> | Dr. Gönül KEMİKLER, <i>İstanbul</i> | Dr. Reha UZEL, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Önder BERK, <i>İstanbul</i> | Dr. Münir KINAY, <i>İzmir</i> | Dr. Necdet ÜSKENT, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Bülent BERKARDA, <i>İstanbul</i> | Dr. Ahmet KİZİR, <i>İstanbul</i> | Dr. Şuayib YALÇIN, <i>Ankara</i> |
| Dr. Sinan BERKMAN, <i>İstanbul</i> | Dr. Sedat KOCA, <i>İstanbul</i> | Dr. Deniz YALMAN, <i>İzmir</i> |
| Dr. Hatice BİLGE, <i>İstanbul</i> | Dr. Zafer KOÇAK, <i>Edirne</i> | Dr. Sümer YAMANER, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Nijad BİLGE, <i>İstanbul</i> | Dr. Sıdika KURUL, <i>İstanbul</i> | Dr. Vildan YASASEVER, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Bilge BİLĞİÇ, <i>İstanbul</i> | Dr. Tezer KUTLUK, <i>Ankara</i> | Dr. Hülya YAZICI, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Dursun BUĞRA, <i>İstanbul</i> | Dr. Osman MANAVOĞLU, <i>Bursa</i> | Dr. Ferah YILDIZ, <i>Ankara</i> |
| Dr. Evin BÜYÜKÜNAL, <i>İstanbul</i> | Dr. Nil MOLİNAS MANDEL, <i>İstanbul</i> | Dr. İnci YILDIZ, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Sema CANTEZ, <i>İstanbul</i> | Dr. Ayşe MUDUN, <i>İstanbul</i> | Dr. Dilek YILMAZBAYHAN, <i>İstanbul</i> |
| Dr. Mustafa CENGİZ, <i>Ankara</i> | Dr. Sait OKKAN, <i>İstanbul</i> | Dr. İdris YÜCEL, <i>Samsun</i> |
| Dr. Namık ÇEVİK, <i>İstanbul</i> | Dr. Haluk ONAT, <i>İstanbul</i> | Dr. Abdullah Faruk ZORLU, <i>Ankara</i> |
| Dr. Sadettin ÇIKRIKÇIOĞLU, <i>İstanbul</i> | Dr. Ethem N. ORAL, <i>İstanbul</i> | Dr. Bülent ZÜLFİKAR, <i>İstanbul</i> |

Türk Onkoloji Dergisi

TURKISH JOURNAL of ONCOLOGY

Cilt (Volume) 30 • Ek (Suppl.) 1 • 2015 • ISSN 1300 - 7467

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği (Turkish Society for Radiation Oncology)

Başkan (President)	Dr. Serdar ÖZKÖK
Başkan Yardımcısı (Vice President)	Dr. Esra KAYTAN SAĞLAM
Genel Sekreter (Secretary General)	Dr. Zeynep ÖZSARAN
Sayman (Treasurer)	Dr. Süleyman ALTIN
Yönetim Kurulu Üyesi (Member)	Dr. Müge AKMANSU
	Dr. Görkem AKSU
	Dr. Mustafa CENGİZ
	Dr. Nilgün ÖZBEK OKUMUŞ
	Dr. Cem ÖNAL
	Dr. Uğur SELEK

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Yayın Organı (Issued by the Turkish Society for Radiation Oncology)

Sahibi (Owner)

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği adına: Dr. Emin DARENDELİLER
Yazı İşleri Müdürü: Dr. Esra KAYTAN SAĞLAM

İletişim (Correspondence)

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği (TROD)
Halaskargazi Cad., Şişlisaray Apt., No: 141, Kat: 4, Da: 8, Osmanbey, Şişli, İstanbul, Turkey

Tel: +90 - 212 - 219 63 82 / +90 - 212 - 219 63 84

Faks (Fax): +90 - 212 - 219 63 43

e-posta (e-mail): editor@onkder.org

web: www.onkder.org

Yayına hazırlama (Publisher): KARE Yayıncılık | www.kareyayincilik.com

Basım tarihi (Press date): Nisan (April) 2015 • Üç ayda bir yayınlanır (Published four times a year)

Yayın türü (Type of publication): Süreli yayın (Periodical) • Baskı adedi (Circulation): 500 •

Sayfa tasarımı (Design): Ali CANGÜL • Baskı (Press): Yıldırım Matbaacılık

Bu dergi EMBASE/Excerpta Medica, Index Copernicus, DOAJ, Scopus, Gale/Cengage Learning, TÜBİTAK-ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve Türkiye Atıf Dizini'nde yer almaktadır. • Indexed in EMBASE/Excerpta Medica, Index Copernicus, DOAJ, Scopus, Gale/Cengage Learning, the Turkish Medical Index of TÜBİTAK-ULAKBİM and Turkish Citation Index • Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (This publication is printed on paper that meets the international standart ISO 9706: 1994) • National Library of Medicine biyomedikal yayın organlarında asitsiz kağıt kullanılmasını önermektedir • (National Library of Medicine encourages the use of permanent, acid-free paper in the production of biomedical literature) • Türkçe ve İngilizce tam metinlere Genel Ağ (Internet) ulaşımı ücretsizdir (www.onkder.org). Free full-text articles in Turkish and English are available at www.onkder.org.



İÇİNDEKİLER (CONTENTS)

Editörden

Yumuşak doku tümörlerinin tedavisine güncel yaklaşım

Fazilet Öner DİNÇBAŞ 1

Yumuşak doku tümörlerinin histopatolojisi ve sınıflamada yenilikler

Histopathology of soft tissue tumors and changes in classification
Sergülen DERVİŞOĞLU, Nil ÇOMUNOĞLU, Kemal KÖSEMEHMETOĞLU 4

Yumuşak doku sarkomlarında radyolojik görüntüleme

Radiological imaging of soft tissue sarcoma
Remide ARKUN, Mehmet ARGİN 15

Yumuşak doku sarkomlarında tanı ve tedavi cevabını belirlemede PET/BT

Diagnosis and determining of treatment response in soft tissue sarcoma with PET/CT
Haluk Burçak SAYMAN 22

Yumuşak doku sarkomlarında görüntü eşliğinde biyopsi

Image-guided biopsy of soft tissue sarcomas
Ahmet BAŞ, Fatih GÜLŞEN, Fatih KANTARCI 29

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi tedavi

Surgical management of soft tissue sarcoma
Murat HIZ, Okan TOK 32

Göğüs duvarının primer yumuşak doku sarkomları

Primary soft tissue sarcoma of the chest wall
Ezel ERŞEN, Kamil KAYNAK 42

Ekstremitte yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde radyoterapi

Radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcoma
Fulya AĞAOĞLU 46

Ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında eksternal radyoterapi teknikleri ve konturlama

Radiotherapy techniques and the target volume delineation in extremity soft tissue sarcoma
Şefika Arzu ERGEN, Didem Çolpan ÖKSÜZ, Fazilet Öner DİNÇBAŞ 50

Agresif fibromatozis'in cerrahi tedavisi

Surgical management of aggressive fibromatosis
Dündar SABAH 55

Desmoid tümör tedavisinde radyoterapinin yeri

Role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumor
Serra KAMER 59

Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi

Chemotherapy for soft tissue sarcoma
Berksoy ŞAHİN 62

Retroperitoneal sarkomlarda cerrahi tedavi

Surgical treatment of retroperitoneal sarcoma
Tayfun BIŞGİN, Selman SÖKMEN 69

Akciğere metastaz yapan sarkomlarda cerrahi tedavi

Surgical intervention for pulmonary metastases in sarcoma
Alper TOKER 79

Sarkomlarda stereotaktik radyoterapi

Stereotactic radiotherapy in sarcoma

Mustafa CENGİZ

82

Sarkom cerrahisinde perioperatif ve postoperatif komplikasyonların yönetimi ve kurtarma cerrahisi

Management of perioperative and postoperative surgical complications in sarcoma and salvage surgery

Önder OFLUOĞLU

85

Radyoterapi sonrası görülen geç yan etkiler ve tedavi önerileri

Late side effects of radiotherapy and treatment recommendations

Müge AKMANSU

91

Yumuşak doku sarkomlarında rehabilitasyon

Rehabilitation of soft tissue sarcoma

Alis KOSTANOĞLU

94

Türk Onkoloji Dergisi 2015 Yumuşak Doku Tümörleri Ek Sayısı Yazar Dizini

98

EDİTÖRDEN

Yumuşak doku tümörlerinin tedavisine güncel yaklaşım

Fazilet Öner DİNÇBAŞ

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul
TROD Yumuşak Doku, Kemik Sarkomları- Cilt, Benign Tümörler Çalışma Grubu Başkanı*

Yumuşak doku tümörleri nadir görülen tümörlerdendir ve birbirinden farklı doğal gidişleri, biyolojileri ve tedavi cevapları olan pek çok alt gruptan oluşan heterojen bir grup tümördür.

Bu nedenle histopatolojik alt grup tanımlaması yapmak eldeki immünohistokimya belirteçlere rağmen güç olabilir. Günümüzde kesin alt grup tanımlaması yapabilmek için genetik ve biyokimyasal yeni belirteçlere ihtiyaç vardır. Metastatik olmayan yumuşak doku tümörlerinde uygulanması gereken tedavi yöntemi kuşkusuz cerrahidir. Eski yıllarda daha sık uygulanan amputasyonun yerini 1970'lerden itibaren ekstremitte koruyucu cerrahi teknikleri almıştır. Bu yıllarda geniş cerrahiden sonra uygulanan postoperatif radyoterapi ile elde edilen tedavi sonuçlarının, tek başına amputasyon uygulanmasıyla benzer olduğu, hatta daha az morbiditeye yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir.^[1,2] Ayrıca, prospektif randomize çalışmalarda ekstremitte koruyucu cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin lokal kontrolü anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir.^[3,4] Amputasyona yakın lokal kontrol oranları elde edilmiş ve bu kombinasyon prospektif bir NCI çalışmasından sonra standart haline gelmiştir. 6960 olguluk SEER datasında ise özellikle büyük, yüksek gradlı tümörlerde ekstremitte koruyucu cerrahi sonrası radyoterapi uygulanmasının anlamlı olarak sağkalımı arttırdığı belirtilmiştir.^[5] Son yıllarda onkolojik tedavilerde organ ve fonksiyon koruyucu yöntemlerin önem kazanması, ekstremitte koruyucu tedavi metodlarının kullanılmasını gündeme getirmiştir. Daha sonraki yıllarda radyoterapi preoperatif olarak da kullanılmaya başlamış olup, radyoterapinin zamanlaması tartışmalıdır. Son 10 yılda preoperatif radyoterapiyi tercih eden merkezlerde artış olmasının nedenini, radyoterapi alanının daha küçük ve uygulanan radyoterapi dozunun daha az olacağından, geç morbiditenin daha düşük oranda olması ve cerrahi nedeniyle doku bütünlüğü bozulmamış dokularda radyoterapi etkinliğinin daha fazla olmasının beklentisi ile açıklayabiliriz. Ayrıca preoperatif radyoterapi ile cerrahi olarak konservatif rezeksiyona elverişli

İletişim (Correspondence): Dr. Fazilet Öner DİNÇBAŞ. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul.

Tel: +90 - 212 - 414 30 98 e-posta (e-mail): faziletонерdincbas@hotmail.com

© 2015 Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği - © 2015 Turkish Society for Radiation Oncology

olmayan tümörler, ameliyat edilebilir sınırlara çekilebilmekte, cerrahisi zor olan tümörlerde cerrahiyi kolaylaştırmakta ve emniyetli bir rezeksiyon sağlanabilmektedir. Preoperatif radyoterapi uygulananlarda, cerrahi sonrasında yara iyileşmesinde gecikme ve yara komplikasyon oranında artış gözlenmektedir. Ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası radyoterapi uygulamasını karşılaştıran NCIC randomize^[6] çalışmasında yara komplikasyon oranları preoperatif radyoterapi uygulanan kolda anlamlı olarak daha yüksek bulunmasına rağmen (%35 vs.%17, p=0.01), geç dönemde preoperatif kolda daha iyi fonksiyonel sonuç elde edilmiş ve lokal kontrol, sağkalım oranlarında fark saptanmamıştır.^[6-8] Son yıllarda gelişen cerrahi teknikler, doku ve damar plastilerinin daha fazla kullanılmaya başlanması ve yara bakımındaki problemlerle mücadelenin daha bilinçli yapılabilmesi ile deneyimli merkezlerde bu sorunların üstesinden gelinebilmektedir. Bu nedenle radyoterapi zamanlamasının merkezlerin tercihinin bırakılması gerekmektedir.

Fonksiyonel görüntüleme ve diagnostik görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ise tümör uzanımı ve invazyonu ve metastazların tesbitinde daha doğru bilgi vermektedir. Bu gelişmelerle birlikte radyoterapi uygulamalarında 2D radyoterapi-den 3D-konformal radyoterapiye geçilmiş, son on-on beş yılda ise yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknikle tümör hacmine daha iyi bir doz dağılımı ile radyoterapi uygulanırken, keskin doz düşüşü ile komşu normal dokular daha rahat korunarak yan etkiler azaltılabilmektedir. Bu tekniklerin kullanılmaya başlanması hedef hacim tanımlamalarının yapılmasını zorunlu kılmış ve 2011 yılında RTOG konturlama rehberi oluşturulmuştur.^[9] Yeni tekniklerle ilişkili çalışmalar halen devam etmekte olup uzun dönem sonuçları da beklenmelidir.

Ekstremitelerde dışında yerleşen yumuşak doku tümörlerinde geniş cerrahi bazen daha güç olabilmekte ve bu konuda da deneyim gerekmektedir. Retroperitoneal sarkomlar ise boşlukta büyümeleri ve genellikle çok büyük boyutlara ulaşması nedeniyle ayrı bir gözle değerlendirilmesi gereken tümörlerdendir. Uzak metastazlarını en sık akciğere yapan yumuşak doku tümörlerinde metastazektomiler ile uzun hastalıklı sağkalım oranları elde edilebilir.^[10] Stereotaksik radyoterapi (SBRT) teknikleri de bu durumlarda başarıyla kullanılmaya başlanmıştır, uzun dönemli takip sonuçları beklenmektedir.

Yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde kombine kemoterapinin adjuvan olarak yüksek gradlı tümörler ve bazı histopatolojik tiplerde de etkili olduğu gösterilmiştir.^[11] Son yıllarda geliştirilen hedefe yönelik ilaçlar yumuşak doku tümörlerinde de kullanılmaya başlanmış olup, erken sonuçlar ümit vaat etmektedir.

Kıscacası yumuşak doku tümörlerinin tanı ve tedavisinde son 30-40 yılda önemli gelişmeler elde edilmiştir. Heterojen bir gruptan oluşan bu tümörlerin tedavilerinin multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmeleri gerekmektedir, ancak nadir görülmeleri nedeniyle deneyimli merkezlerde bu tedavilerin uygulanmasının hem hasta hem tedavi sonuçları bakımından daha yararlı olacağı tartışmasızdır.

Bu dergi özel ekinde *Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Yumuşak Doku, Kemik Sarkomları-Cilt, Benign Tümörler Çalışma Grubu'nun 29 Mart 2014 tarihinde İstanbul'da gerçekleştirdiği 'Yumuşak Doku Sarkomlarına Yaklaşım'* başlıklı multidisipliner toplantıda konuşulan ve tartışılan konular sunulmuştur.

Kaynaklar

1. 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.
2. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305-15.
3. 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.
4. 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.
5. Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):203-9.
6. 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.
7. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, Catton CN, Wunder JS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4472-7.
8. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2005;75(1):48-53.
9. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e525-8.
10. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999;229(5):602-12.
11. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3):573-81.

Yumuşak doku tümörlerinin histopatolojisi ve sınıflamada yenilikler

Histopathology of soft tissue tumors and changes in classification

Sergülen DERVİŞOĞLU,¹ Nil ÇOMUNOĞLU,¹ Kemal KÖSEMEHMETOĞLU²

¹*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul;*

²*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara*

Yumuşak doku tümörlerinin tanısında yeterli klinik bilgi, hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu, ortaya çıkış ve büyüme süresi bu tümörlere yaklaşımda hala çok önemli kriterler arasındadır. Son yıllardaki moleküler tekniklerin gelişmesiyle, yumuşak doku tümörlerinde; yeni tümör antiteleri, tanı kriterleri, klasifikasyon şemasında tekrar gözden geçirilerek sınıflandırılmıştır. Yazımızda yumuşak doku tümörlerine genel yaklaşımla birlikte son moleküler gelişmelerle yeni tanımlanan veya sınıflamada kategorisi değişen tümörleri son literatür bilgileriyle birlikte gözden geçirdik.

Anahtar sözcükler: Histopatolojik sınıflama; yumuşak doku tümörleri.

Sufficient clinical information, patient's age, localisation of tumor, appearance time and growth rate of tumor are important factors for approaching to and diagnosing of soft tissue tumors. In recent years, soft tissue tumors; especially new tumor entities, reviewed and reclassified with improved molecular techniques. In our report, we summarized general approach to soft tissue tumors, changes in classification of soft tissue tumors and revised these tumors with new molecular techniques and new literature findings.

Key words: Histopathological classification; soft tissue tumors.

Yumuşak doku tümörlerine patolojik yaklaşımda yeterli bir klinik bilgi ve iyi fikse edilip doku takibi uygun yapılmış biyopsi materyali çok önemlidir. Klinik bilgi olarak patoloğa gerekli minimum bilgi yaş, tümör yerleşim yeri ve büyüme özelliği ile büyüme süresidir. Kemik tümörleri kadar elzem olmasa da bazı durumlarda radyolojik ek bilgiler de yönlendirici olabilmektedir. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme ile lezyonun yaygınlığı ve çevre normal dokularla ilişkisinin saptanması evreyi belirlemede yardımcıdır.

Yaş, belirli bir tanıya işaret etmese de çocuk ve erişkinlerde farklı tip tümörlere yönlendireceğinden, kritik bir bilgidir ve tanı yelpazesini belirleyebilir. Çocuklarda görülen yumuşak doku tümörleri ile erişkinlerde görülenler arasında sıra dışı

durumlar dışında sadece dar bir alanda örtüşme vardır. Erişkinlerde görülen indifferansiye yüksek grade'li pleomorfik sarkom (eskinin malign fibröz histiyositomu) çocuklarda ileri derecede nadir olduğundan böyle bir durumda çocuklara özgü diğer olasılıklar akla getirilmelidir. Öte yandan nöroblastom ve angiomatoid fibröz histiyositom nadiren erişkinlerde görülür. Rabdomyosarkom da 15 yaş altı grubun bir sarkomudur.^[1-3]

Yerleşim ayırıcı tanıda önemlidir. Sarkomlar genellikle derin yerleşimlidir. Yüzeysel yerleşimli olanlar ya selim ya da düşük grade tümörlerdir (Tablo 1). Yüzeysel yerleşimli sarkomlardan dermatofibrosarkoma protuberens de intermediyer grade bir tümördür. İstisnai olarak epitelooid sarkom ve anjiyosarkom yüzeysel yerleşimi ile dikkat

İletişim (Correspondence): Dr. Sergülen DERVİŞOĞLU. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
Tel: +90 - 212 - 414 34 87 e-posta (e-mail): sergulend@yahoo.com

çeken yüksek grade'li sarkomlardandır. Burada kutanöz metastaz yapmış karsinom, sarkomatoid skuamöz hücreli karsinom ve malign melanomun da görünümü ile sarkomu taklit edebileceği unutulmamalıdır. Özellikle renal hücreli sarkomatoid karsinom metastazı sarkom açısından tanı problemi yaratabilir.^[1-3]

Benign ve malign yumuşak doku lezyonlarının klinik prezentasyonları arasında belirgin bir örtüşme olabilir, bu yüzden patoloğa katkı sağlayacak bilgi minimumdur. Ekstremiteler yerleşimli yumuşak doku sarkomlarının çoğu 6 aydan daha uzun süredir var olan yavaş büyüyen bir kitle şeklindedir. Benign lezyonlar da benzer hikayeyi verebilir. Benign lezyonlar genellikle stabil olmalı ya da çok yavaş büyümelidir. Nodüler fasiit gibi daha önce reaktif grupta sınıflanan ancak artık neoplastik niteliği ispatlanmış olan psödosarkomatöz proliferatif lezyonlar ise hızlı büyüme hikayesi verirler. Bu tür yüzeysel yerleşimli proliferatif lezyonlar 2-3 hafta içinde hızlı bir büyüme hikayesi ile sarkomu taklit ederek hem hastayı hem klinisyeni farklı düşünmeye zorlar (Tablo 2). Ancak hiçbir malign tümörün ortaya çıkışı ile büyümesi bu kadar kısa sürede olmaz. Çoğu malign yumuşak doku tümörü uzunca bir süredir var olup, son zamanlarda büyüme hızlanması yakınması ile karakterizedir.^[1-4]

Biyopsi Tanısı

Yumuşak doku tümörlerinde tanı amaçlı biyopsi yerleşime göre farklı şekillerde uygulanabilir. Eksizyonel biyopsi yüzeysel yerleşimli tamamı çıkarılmaya uygun boyuttaki kitlelerde seçilebilir. İnsizyonel biyopsi büyük boyutlu kitlelerde eskiden altın standart olmakla birlikte günümüzde non-invaziv teknikler (kesici iğne biyopsisi, ince iğne aspirasyon sitolojisi vb) tercih edilmektedir. Bu da patoloğun giderek daha küçük materyallerle tanı koymasına gereğini getirir ki burada klinikopatolojik korelasyon yaşamsal önem taşır. Bilgi birikimi ve deneyimin artışı ile küçük biyopsilerde de hücresel detaylar ve yapısal paternler yakalanarak immunhistokimyasal ve moleküler incelemelerin de yardımı ile tanıya ulaşılmaya çalışılır. Burada yumuşak doku tümörlerinin heterojen yapısı göz ardı edilmeyerek özellikle büyük çaplı kitlelerin değişik alanlarından multipl biyopsiler sorunu çözebilecektir. Ancak kli-

Tablo 1

Yüzeysel yerleşimli malign/malignite potansiyelli mezenkimal tümörler

Dermatofibrosarkoma protuberens
Epiteloid sarkom
Angiomatoid fibröz histiyositom
Pleksiform fibrohistiyositik tümör
Miksofibrosarkom / miksoid MFH
Anjiosarkom
Kaposi sarkomu
Atipik fibrosantom

Tablo 2

Sarkomu taklit eden reaktif/neoplastik lezyonlar

Nodüler fasiit
İntravasküler / kraniyal fasiit
İskemik fasiit
Organ yerleşimli fibromiksoid psödotümör/postoperatif iğsi hücreli nodüller
Proliferatif fasiit ve myozit
İntravasküler papiller endotelial hiperplazi
Myozitis/pannikülitis ossifikans
Parmak kemiklerinin fibro-osseoöz psödotümörü
Lokalize masif lenfödem

nisyenin de iğne biyopsilerindeki limitasyonları ve tanısal tuzakları kabul etmesi gerekmektedir. Patolog da biyopsi değerlendirme ve rapor aşamasında klinisyenin beklentisini maksimum oranda karşılamaya çalışmalıdır. Ortak dil oluşturulmasında klinikopatolojik sıkı ilişki yararlı olacaktır.^[3,4]

Biyopsi örneğinde saptanan tümörün mezenkimal orijini belirlenmeli, lenfoma ve karsinom dışlanmalıdır. İmmunhistokimya bu durumda morfolojiye yardımcıdır. Eğer iğne biyopsi sonrası definitif cerrahi planlanıyorsa lezyonun sarkom ya da sarkom dışı tümör olduğunu söylemek önemlidir. Ancak preoperatif bir tedavi yaklaşımı uygulanacaksa tümörün agresivitesini gösteren grade de verilmelidir. Mümkünse tümörün alt tipi söylenmelidir. Küçük biyopsi materyallerinde gözlenen alandaki grade'in tüm tümörü yansıtmayabileceği gerçeği unutulmamalıdır. Bu durumda yüksek grade, tedavi belirleyici bir anlam taşırken diğer grade'ler bütünü yansıtmak açısından yoruma

açıktır. Ayrıca küçük biyopside grade 2-3 ayrımı da olanaksız olup verilebilecek bilgi düşük grade ve yüksek grade ayrımının verilmesinden öteye geçemez. Burada nekroz ve periferik reaktif zon da yetersiz yorumlara yol açacaktır. Nekroz içeren bir kesici iğne biyopsisi genellikle yüksek grade lezyona işaret edeceğinden az da olsa yönlendirici olabilir. Ancak patoloğa düşen görev nekrozun koagülatif nekroz olduğunu ayırtmamak ve önceki tedaviye (kemoterapi ya da cerrahi girişim) bağlı hyalin nekrozu bu yönde yorumlamamaktır. Tedavi görmüş olgularda nükleer özellikler, mitotik aktivite, hücresellik ve interstisyel hyalinizasyon nedeniyle derecelendirme (gradeleme) yeterince sağlıklı yapılamaz. Yakın klinikopatolojik ilişki ile zorluklar aşılmalı çalışılmalıdır.^[1-8]

Önceki yıllarda intraoperatif frozen inceleme ameliyatı yönlendirmede kullanılırken artık bu eğilim değişmiştir; cerrahi sınırlar için uygulanabilir. Bazen de alınan örneğin tanıya elverişli bir alandan alınıp alınmadığını sorgulamak için uygulanabilir. Dokuda oluşacak donma artefaktlarından kaçınmak için sitolojik dokundurma preparatları bu bilgiyi vermede yeterli olabilir. Nekrozsuz bir alanda malign hücrelerin görülmesi örneğin yeterli olduğunu vurgular. Eğer zeminde reaktif hücreler ve nekrotik değişiklikler varsa örneğin periferik psödokapsül alanına ait olduğu düşünülmelidir.

Rezeksiyon materyalleri daha çok geniş lokal ekzizyonun uygulandığı materyaller olup radyoterapi ve kemoterapi ile kombine tedavi yöntemleri uygulanan olgulardır. Eskiden olduğu gibi amputasyon ilk seçenek değildir. Rezeksiyon materyali sınırları çini mürekkebi ile işaretlenmelidir. Malignite şüphesi uyanmışsa çevre yapılarla (cilt, cilt altı, kas, fasya, damar/sinir paketi, kemik) ilişkisi dikkatle araştırılmalıdır. Makroskopik nekroz varlığı belirtilmelidir.

Mikroskopik Değerlendirmede Temel Tanısal Algoritma

Öncelikle küçük büyütme ile başlayıp lezyonun kuşbakışı görülmesi sağlanmalıdır. Bu büyütmede lezyonun derinliği, boyutu, üstteki cilt ve derindeki fasya ile ilişkisi ve büyüme paterni (ekspansif ya da infiltratif) saptanabilir.

Yumuşak dokuda lezyon değerlendirilirken bir lezyonun aksi ispat edilene kadar reaktif/selim olduğu, tümör olduğuna karar verildikten sonra ise aksi ispat edilene kadar selim olduğu adımları ile teker teker gidilmeli ilk aşamada sarkom yorumu yapılmamalıdır.

Bu büyütmede saptanması gereken en önemli özellik lezyonun neoplastik mi reaktif mi olduğudur. Reaktif lezyonların çoğunun yüzeysel yerleşimli olduğu unutulmamalıdır. Lezyonun reaktif olduğuna işaret eden özelliklerin başında zonasyon gelir. Örneğin fasyal formda nodüler fasiitte ve iskemik fasiitte santralde fibrinoid hiposellüler zon çevresinde proliferen olan aktif fibroblastlar görülür. Myozitis ossifikans da zonasyon fenomeni gösterir. Burada santralde aktif myofibroblastik üreyiş periferde doğu olgunlaşan yeni kemik yapımı alanları ile çevrilidir. Reaktif lezyonlarda aktif fibroblastlar ve myofibroblastlar doku kültürü hücrelerine benzer. Tek tek bakıldığında iri nükleolleri, veziküler çekirdekleri, bazofilik sitoplazmaları ile ürkütücü olabilir. Bol mitoz içerirler. Psödosarkomatöz görünümüleri aktif proliferen dönemde sarkomla karışıklığa yol açabilir. Ancak sarkomda beklediğimiz atipik mitoz ve nükleer atipi burada görülmez.^[1,2,4-6]

Reaktif lezyonu dışlayıp neoplastik üreyiş tanısına ulaşan patoloğ tümörü analiz etmeye başlanmalıdır. Küçük büyütmede yapısal patern, hücrelerin görünümü, organizasyonu ve stroma özelliklerine bakılır.

Yumuşak Doku Patolojisinde Yenilikler ve WHO 2013 Sınıflaması

World Health Organization (WHO) “Blue Book” serisinin 2013 yılında basılan üçüncü basısında yumuşak doku tümörleri sınıflamasında bazı yenilikler dikkati çekmektedir. Bu yeniliklerin önemli bir kısmı moleküler patolojinin katkısı ile olmuştur. Bu nedenle kitap editörlerinden biri moleküler biyoloji konusunda uzmanlaşmış Julia A Bridge’dir ve bu da yumuşak doku tümörlerinde son yıllarda gerçekleşen moleküler çalışmaların sonucudur.^[9,10]

2002 baskısında özellikle heterojen ve tartışmalı bir grubu oluşturan fibroblastik-myofibroblastik

tümörler iskemik fasiit, desmoplastik fibroblastom, meme-tipi myofibroblastom, anjiomyofibroblastom, sellüler anjiofibrom, Gardner fibromu, düşük grade'li fibromiksoid sarkom, akril miksoinflamatuvar fibroblastik sarkom, sklerozan epiteloid fibrosarkom ve düşük grade'li myofibroblastik sarkom gibi yeni başlıklar eklenmişti. Ayrıca en dikkat çekici değişiklik malign fibröz histiyositom ve hemanjioperisitom antitelerinin kullanımını ortadan kaldırılması ya da sınırlandırılması ile bu tümörlerin fibroblastik tümörler içine alınmasıydı. 2013 yılında bu ayırım aynen devam etmekte patoloğ ve klinisyenlerin bu yeni terminolojiye alışması hedeflenmektedir.^[4,9]

Fibroblastik-myofibroblastik tümörler başlığı altına yeni bir antite eklenmemekle birlikte yeni baskıda bazı değişiklikler vardır. Örneğin dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) ve bunun çocukluk çağında görülen tipi olan dev hücreli fibroblastom dermatopatoloji fasikülünden bu alt başlık içine transfer edilmiştir. DFSP'de COL1A1-PDGFB füzyonunun bulunması füzyon PDGFB ligandına dönüşen bir protein kodlamakta olduğundan klinikte cerrahi olarak çıkarılamayan ve metastatik olgularda tirozin kinaz inhibitörü kullanımının yolunu açmıştır. Fibrosarkomatöz transformasyon alanlarında da bu füzyonun varlığı gözlenmiştir. Bu genetik değişiklik dev hücreli fibroblastomda da gözleendiğinden iki tümörün ortak kökeni gündeme gelmiştir.^[9-12]

Eskiden Enzinger'in yumuşak doku tümörü kitabında intraabdominal ekstragastrointestinal tipi ile ayrı bir bölüm halinde ele alınan gastrointestinal stromal tümörler de artık uygun olduğu şekliyle hem Enzinger'in son baskısında hem de WHO tümör serisinde kemik yumuşak doku kitabında fibroblastik tümörler kısmında yerini almıştır.^[4,9]

2002 baskısında ayrı bir antite olarak bulunan, sıklıkla göz çevresinde yerleşen dev hücreli angiofibrom, dev hücrelerin ve psödoasküler boşlukların eşlik ettiği ekstraplevral soliter fibröz tümör alt tipi olarak sınıflandırılmıştır. Uzun yıllar ayrı bir antite olarak kabul edilen hemanjioperisitom ise tamamen ortadan kalkarak soliter fibröz tümör ile eşdeğer kabul edilmiştir. Nadir bir alt tip olan lipomatöz hemanjioperisitom da yağ oluşturan soliter

fibröz tümör olarak yeniden adlandırılmıştır.^[4,9,13]

Nodüler fasiitte klonal doğasını destekleyecek şekilde MYH9-USP6 gen füzyonu tespit edilmiş ve bu lezyonun neoplastik karakterde olduğu kanıtlanmıştır. Benzer füzyon ürünlerinin anevrizmal kemik kistinde ve myozitis ossifikansta da saptanması bu lezyonları köken ve patogenezi açısından birbirine yaklaştırmıştır. Myozitis ossifikansın yumuşak doku anevrizmal kemik kisti olarak da kabul edilebileceği öne sürülmüştür.^[10,14]

İnflamatuvar myofibroblastik tümörlerin %50-60'ında, çocuk ve genç yaş grubunda daha belirgin olarak, ALK yeniden düzenlenmeleri saptanmıştır. Bu sonuç inflamatuvar myofibroblastik tümörün iltihabi değil, neoplastik natürde olduğunu desteklemiştir. İmmünohistokimyasal olarak ALK ile sitoplazmik membranöz boyanma daha agresif davranışlı RANBP2 füzyon partnerini, sitoplazmik granüler boyanma ise CLTC füzyon partnerini yansıtmaktadır. İmmünohistokimyasal ALK boyanması (C terminal uç) bu tümörlerdeki ALK aşırı dışavurumunu görünür hale getirir.^[4,5,9,10]

WHO Blue Book serisi 2002 baskısında kısmen değişiklikler gösteren fibrosarkom konsepti, 2013 baskısında da değişmeye devam etmiştir. Bu tümörlerden infantil fibrosarkom içerdiği t(12;15) (p13;q25) translokasyonu ile ETV6-NTRK3 kimerik tirozin kinaz füzyon transkriptini oluşturur. Bu füzyon erişkin fibrosarkom ve ayırıcı tanıda önemli yer oluşturan infantil myofibromatoziste görülmezken bu tümörle klinik ve morfolojik olarak ilişkisi bulunmayan konjenital mezonefroblastik nefroma, memenin sekretuar karsinomu ve tükürük bezinin meme benzeri sekretuar karsinomunda da görülmektedir. Bu değişik tümörlerdeki ortak sitopatogenetik ilişki açısından ilgi çekici bir gözlemdir.^[4,10,15]

Önceleri erişkin fibrosarkomların yumuşak doku sarkomlarının %1 ila 3'ünü oluşturduğu düşünülürken son çalışmalarda fibrosarkom tanısı almış olguların immünohistokimyasal ve moleküler patoloji yöntemleri ile tekrar incelenmesinde büyük çoğunluğunun (%85) sinovyal sarkom, soliter fibröz tümör, miksofibrosarkom ve indifferansiye pleomorfik sarkom gibi özelleşmiş tanılar aldığı

gösterilmiştir. Şimdiki görüş erişkin fibrosarkomlarının çok daha nadir olduğu (%1'den az) yönündedir. Morfolojik olarak çarpıcı pleomorfizm fibrosarkomdan çok indifferansiye pleomorfik sarkoma yönlendirmelidir. Fibrosarkom tanısı öncesinde immünohistokimyasal, ultrastrüktürel ve moleküler yöntemlerle soliter fibröz tümör, monofazik sinovyal sarkom ve düşük dereceli malign periferik sinir kılıfı tümörü gibi özelleşmiş işsi hücreli sarkom tanılarının dışlanması önerilmektedir. Fibrosarkomlarda görülebilecek olan bir miktar SMA (smooth muscle actin/düz kas aktini) pozitifliği myofibroblastik hücre eşliğinin göstergesi olup fibrosarkom tanısını dışlamaz. CD34 pozitifliği DFSP zemininde gelişen fibrosarkomu veya soliter fibröz tümörün fibrosarkom benzeri progresyonunu düşündürür.^[4,5,9]

Daha önceleri miksoid malign fibröz histiyositom olarak adlandırılan miksofibrosarkom morfolojik olarak geniş bir spektrum gösterebilir. Bazı yazarlar miksofibrosarkomun yalnızca düşük grade'li olduğunu ve miksoid özellikler gösteren yüksek grade sarkomların indifferansiye pleomorfik sarkom olarak adlandırılması gerektiğini düşünürken, WHO 2013 kitapçığında yüksek grade'li miksoid sarkomlar da miksofibrosarkom olarak kabul görmektedir.^[4,5,9]

Düşük grade'li fibromiksoid sarkomun klasik ve dev kollajen rozet içeren tipleri klinik ve genetik olarak benzer olduklarından birleştirilmiştir. Bazı olgularda sklerozan epitelioid fibrosarkom ile örtüşen alanlar görülmüştür. MUC4 düşük grade'li fibromiksoid sarkomlar için sensitif ve spesifik bir belirteç olarak sunulmuştur. FUS-CREB3L2 füzyon proteinini kodlayan t(7;16) (q33;p11) translokasyonu bu tümörlerin ayırıcı özelliğidir. Atipik alanların veya sklerozan epitelioid fibrosarkom alanlarının varlığı ve dev kollajen rozet görünümü gibi morfolojik sapmaların prognostik öneminin bulunmadığı bildirilmiştir.^[4,5,9,10,16]

Sklerozan epitelioid fibrosarkomların bir kısmının düşük grade'li fibromiksoid sarkom benzeri alanlar içeren "hibrid" morfoloji göstermesi, FUS-yeniden düzenlenmelerinin saptanması ve %70 oranda MUC4 pozitifliği, düşük grade'li fibromiksoid sarkom ile ilişkili bir alt grup içerdiğini gös-

termektedir. FUS negatif olguların ayrı bir antite oluşturup oluşturmayacağı bilinmemektedir.^[9]

Dermatofibrosarkoma protuberensin fibrosarkomatöz dönüşüm gösteren tipi yavaş ya da keskin geçişli olabilir. Daha sıklıkla de novo olarak ortaya çıkar. Nadiren pleomorfik sarkom görünümünde olabilir. CD34 pozitifliği lezyonun tanısını ele verir.^[4,5,6]

Miksoinflamatuvar fibroblastik sarkom tanısı alan tümörlerde t(1;10) translokasyonu ve 3p kaybı görülmektedir. Benzer genetik değişiklikler hemosiderotik fibrolipomatöz tümörde de mevcuttur.^[9,10]

Perisitik (perivasküler) tümörler içinde yer alan hemanjioperisitomun ortadan kaldırılması ile bu tümör grubu zayıflamıştır. 2002 baskısında düz kas tümörleri kısmında geçen anjioleiomyom ve fibroblastik tümörler arasında geçen myofibrom perisitik (perivasküler) tümörler bölümüne aktarılmıştır. Daha önceki baskıdaki myofibrom/myofibromatosis, myoperisitom ve infantil hemanjioperisitomun morfolojik devamlılık gösterdiği öngörüsü yeni baskıda hayat bulmuş ve myoperisitom ve myofibrom aynı antite içinde tartışılmıştır. AIDS'li hastalarda EBV enfeksiyonu ile ilişkili myoperisitom geliştiği bildirilmiştir. H-kaldesmonun myoperisitomda pozitif iken myofibromada negatif olduğuna işaret edilmiştir.^[5,9]

Otozomal dominant geçiş gösteren multiple familial glomus tümörü tanımlanmış olup 1. kromozomun kısa kolunda yerleşim gösteren, düz kasta ekprese olan glomulin (GLMN) geninin inaktivasyonu sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir. Nörofibromatozis tip 1 ile dijital glomus tümörünün birlikteliği de gösterilmiştir, bu hastalarda bialelik NF1 inaktivasyonu patogeneizde rol oynamaktadır, ancak sporadik vakalarda NF1 kaybı gösterilememiştir. Çok yakın zamanda MIR143 ve NOTCH2 füzyonu, malign formlarında daha sık olmak üzere glomus tümörlerinde bildirilmiştir.^[9,10]

Düz kas tümörlerinde büyük bir değişiklik yoktur. Genetik olarak genomik instabilite ile seyreden oldukça kompleks karyotipler göstermektedir. TP53, FANCA ve ATM defektleri gösterilmiştir. Li Fraumeni sendromunda leiomyosarkoma da predispozisyon mevcuttur. Retinoblastom-Siklin

D1 yolağı ve PTEN de sıklıkla etkilenir. 17p de görülen ve transkripsiyon aktivatörü olarak çalışan myokardin (MYOCD)'in amplifikasyonu olguların %70'inde mevcuttur. Gen profil çalışmalarında indifferansiye pleomorfik sarkom ile benzer profil gösteren bir alt grup varlığı bu iki tümörün yakın akraba olabileceğini ve dediferansiye leiomyosarkomun varlığını desteklemektedir.^[9,10]

Daha önce embriyonel rabdomyosarkom (ERMS) varyantı olarak kabul edilen iğsi hücreli/skleroza rabdomyosarkom provizyonel bir alt tip olarak WHO sınıflamasına girdi. Bu tümörler erkeklerde daha siktir. İğsi hücreli morfoloji gösteren tümörler çocuklarda paratestiküler, erişkinde baş boyun bölgesinde derin yerleşimli olarak ortaya çıkar. Skleroza tip ise ekstremitelerde siktir. Skleroza varyantta psödoasküler görünüm karakteristiktir. Desmin diffüz pozitifdir. SMA ve MSA da genellikle boyanır. Myogenin ile rabdomyoblastlar ve iğsi hücrelerin bir kısmı pozitifdir. MyoD1 ile daha güçlü boyanma izlenir. CD34 pozitifliği bildirilmiştir. ARMS translokasyonları görülmez. Pediatrik çağda genellikle erken evrededir. Diğer RMS lere zıt olarak lenf nodu metastazı daha azdır. Beş yıllık sağkalım %95'tir. Erişkinlerde prognoz daha kötüdür ve %50 metastaz ile seyredir.^[1-5,9,17,18]

ERMS in Costello sendromu (HRAS mutasyonu), nörofibromatozis 1 (NF1 mutasyonu), Noonan sendromu, Beckwith Wiedemann sendromu, pleuropulmoner blastom sendromu (DICER1 mutasyonu) Li Fraumeni sendromu (TP53 mutasyonu) ve Gorlin sendromu (PTCH1 mutasyonu) ile birlikteliği tanımlanmıştır. 2002 den beri ERMS'in moleküler biyolojisine ilişkin çığır açıcı bir gelişme mevcut değildir. Bazı tümör supresör ve diferansiyasyon ilişkili gen hipermetilasyonlarının tespiti epigenetik değişikliklerin de patogeneizde rol oynadığını göstermektedir.^[9,10] Yakın zamanda ERMS'in %10'unda MYOD1 mutasyonu varlığı gösterilmiştir. Bu mutasyon gösteren olguların MYOD1 ile diffüz pozitifliği gösterdiği, baş boyun yerleşime yatkın olduğu ve kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir.^[19]

ARMS'in da retinoblastom sendromu ve Beckwith Wiedemann sendromu ile ilişkisi gösterilmiştir. Eskiden mikst ERMS ve ARMS morfolojisi

gösteren tümörlerin ARMS olarak değerlendirilmesi gerektiğine inanılıyorken bu tümörlerde PAX3-FOXO1 translokasyonunun saptanmaması üzerine biyolojik olarak daha çok ERMS kategorisinde değerlendirilmesi gerektiği kanısına varılmıştır. Myogenin ile ERMS in aksine daha diffüz ve güçlü boyanma beklenir ki bu aynı zamanda kötü prognoz göstergesidir. Keratin ve nöroendokrin belirteçler ile spesifik olmayan boyanmalar görülebilir. ARMS ta bazı onkogenik yollar aktivedir. Bazı subsetlerde TP53 ve CDKN2A/CDKN2B gen inaktivasyonu ve FGFR4 aktivasyonu görülür. Füzyon negatif ARMS'lar ERMS'e benzer gen profili sergilemektedir.^[9,10,18]

Vasküler tümörlerde son zamanlarda olan değişiklikleri belli başlıklar altında toplayabiliriz: Epiteloid hemanjioendotelyoma da tanımlanan patolojik ve moleküler değişiklikler, anjiosarkomun klinik, morfolojik ve genetik spektruma göre heterojenitesi, epiteloid vasküler tümörlerin ayrıntı tanısında moleküler yöntemlerin kullanılışı.^[20]

Epiteloid hemanjioendotelyomlar (EHE), anjiosarkomlardan daha sık görülen intermediate davranışlı vasküler tümörlerdir. Bu tümörler 2 risk grubunda sınıflandırılırdı. Klasik ve malign EHE ki bu sınıflama çap ve mitozla göre yapılan bir sınıflamadır. Klasik morfolojideki EHE'ların çoğu moleküler genetik olarak WWTR1-CAMTA1 füzyonu gösterirler. Son çalışmalarda WWTR1-CAMTA1 füzyonu göstermeyen EHE'larda YAP-1-TFE3 gen füzyonu gösterilmiştir. Bu EHE'lar farklı morfolojidedir ve immunhistokimyasal olarak endotelial belirleyicilerin yanında kuvvetli TFE3 ekspresyonu gösterirler. Bu tümörler klasik EHE'larla karşılaştırıldıklarında baş, boyun, gövde ve ekstremiteler yerleşimli, morfolojik olarak solid veya yuva paternli, belirgin eozinofilik sitoplazmalı, iyi gelişmiş vasküler kanallardan oluşurlar. Bu grup EHE'lar belirsiz klinik gidiş gösterip, metastaz eğilimi yüksektir. Fakat EHE'ların yüksek ve düşük risk grubunu belirleyen ana kriterler (multifokal ve visseral lokalizasyonlu tümörler hariç): 3 cm üzerinde çap, 50 BBA'da 3'ün üzerinde mitozdur.

Yumuşak doku anjiosarkomları multinoduler hemorajik kitleler olup, iyi forme damar yapılarından iğsi, solid epiteliod görünümdeki hücrele-

re kadar değişik morfolojik görünüm gösterirler. Epiteloid görünümde hücreler baskınsa bu tümörler epiteloid anjiosarkomlardır. Tipik vasküler belirleyiciler; CD34, CD31, FLI1, ERG ve nadiren podoplanin ile pozitiflerdir. Ayrıca epitelyal belirleyicileri; EMA; CAM 5.2 ve AE1/3 ekspresyon ederler. Anjiosarkomlar gen ekspresyon profillerinde vasküler spesifik tirozin kinaz reseptöründe (TIE1, KDR, TEK, FLT1) upregülasyon saptanmıştır, ayrıca %10 KDR mutasyonu görülmüştür. Bu da tedavide KDR inhibitörleri olan sunitinib ve sorafenibin kullanılmasını sağlamıştır. Radyasyon ve lenfödemle ilişkili anjiosarkomlarda 8q24'de MYC amplifikasyonu yüksek oranda saptanmıştır. FLT4 ko-amplifikasyonu %25 sekonder anjiosarkomlarda bildirilmiştir. FLT4 ve MYC amplifikasyonu radyasyon sonucu oluşan atipik vasküler lezyonlarda saptanmamıştır. Diğer sarkomların aksine anjiosarkomlar p53'de PIK3CA/AKT/mTOR yolağında düşük oranda değişiklikler gösterirler. Yumuşak doku anjiosarkomlarının prognostik faktörlerinde kötü gidişle ilişki ileri yaş, retroperitoneal lokalizasyon, büyük çap ve yüksek Ki-67'dir.

Epiteloid vasküler tümörlerin ayırıcı tanısında ise güçlükler olabilir. WWTR1-CAMTA1 füzyonu tipik olarak EHE'larda görülmesine rağmen epiteloid hemanjiom, psödomyojenik HE (epiteloid sarkom benzeri HE) ve epiteloid anjiosarkomda görülmez. Yine farklı formda EHE'larda TFE3 immunhistokimyasal pozitifliği TFE3 gen rearrangmanı FISH ile konfirme edilebilir. Nadir vakalarda epiteloid hemanjiomlarda TEK(TIE2) mutasyonu bildirilmiştir.^[20]

İmmunhistokimyasal Yeni Belirteçler

Yumuşak doku tümörlerinin tanısında başvurduğumuz klasik immunohistokimyasal belirteçlere ek olarak bazı yeni belirleyiciler ortaya çıkmıştır.

FLI1 Ewing/PNET ailesi sarkomda ve endotelial tümörlerde nükleer boyanma ile katkı sağlamaktadır. Ancak spesifitesi düşük olduğundan kullanımı kısıtlıdır. Lenfoblastik lenfoma ve bazı karsinom tipleri ve melanomda da pozitifliği bildirilmiştir.^[4,21]

SOX10 selim sinir kılıfı tümörleri, malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin %30-50'sinde, berrak

hücreli sarkomda, myoepitelial tümörlerde nükleer pozitifdir.^[4,21]

SATB2 osteoblastik farklılaşma gösteren her tümörde (osteosarkom, dediferansiye kondrosarkom ve dediferansiye liposarkom vb.) nükleer pozitivite izlenir.^[21]

Beta-catenin fibromatozis grubu tümörlerde, soliter fibröz tümörlerin %40'ında, düşük grade'li myofibroblastik sarkomda %30 oranında nükleer boyanma gösterir.^[4,21]

MDM2/CDK4 iyi diferansiye liposarkom, dediferansiye liposarkom ve bazı diğer yüksek grade'li sarkom alt tiplerinde nükleer boyanma ile karakterlidir. Atipik lipomatöz tümör spektrumunda liposarkomu ayırmada yardımcı olabilir.^[4,21,22]

SMARCB1 (INI1) nükleer boyanmada kayıp ile belli tümörlerde ayırıcıdır. Bunlar malign rabdoid tümör, epiteloid sarkom, epiteloid malign periferik sinir kılıfı tümörü (%50) ve myoepitelial karsinomun bazı alt tipleridir.

TFE3 alveoler soft part sarkom, PEComaların ve epiteloid hemanjioendotelomaların küçük bir kısmında nükleer boyanma gösterir.^[4]

ALK inflamatuvar myofibroblastik tümörlerin %50'sinde, rabdomyosarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin bazı alt tiplerinde çoğu olguda sitoplazmik nadiren nükleer membran boyanması gösterir. Ayrıca nöroblastom, anaplastik büyük hücreli lenfomada %50 oranında pozitifdir.^[4,21]

STAT 6 soliter fibröz tümör için nükleer, GRIA2 ise sitoplazmik boyandığı bildirilen yeni bir belirteçlerdir.

DOG1 gastrointestinal stromal tümör, sinovyal sarkomların küçük bir kısmı ve uterin tipte retroperitoneal leiomyomların bir kısmında sitoplazmik membranöz boyanır.

TLE1 sinovyal sarkomlarda nükleer boyanma göstermektedir. Zayıf boyanma nonspesifik olarak kabul edilmektedir.^[21]

MUC4 düşük grade'li fibromiksoid sarkom, sklerozan epiteloid fibrosarkom ve bifazik sinovyal sarkomun epitelial komponentinde sitoplazmik boyanır. Ancak çeşitli adenokarsinom tiplerinde de

boyandığı unutulmayarak küçük biyopsilerde yorumlarken bu olasılık göz ardı edilmemeli ve klinik bulgular ışığında yorumlanmalıdır.^[21]

Prognostik Belirteçler

Yeni olmasa da yumuşak doku tümörlerinde prognostik anlamlılık açısından Ki-67 ve p53 gibi bazı belirteçlerden de söz etmek gerekmektedir. Ki-67 formalinle fikse dokularda MIB-1 antijenine karşı kullanılan bir proliferatif indeks belirteçidir. Yumuşak doku sarkomlarında yüksek Ki-67 indeksi ile kötü prognoz ilişkisi bildirilmiştir. Skoru %20'nin üzerinde olan tümörlerin yüksek grade'li, kısa sağkalım süreli ve yüksek metastaz riskli sarkomlar olduğu gözlenmiştir. Bu skorun üstü uzak metastaz ve tümöre bağlı ölümler açısından bağımsız bir göstergedir.^[4,23,24]

p53 TP53 gen ürünüdür ve bu gendeki mutasyonlar genin tümör baskılayıcı özelliğinin kaybına yola açar ve mutasyona uğramış genin varlığı p53 ile immunohistokimyasal olarak gösterilebilir. Çeşitli yumuşak doku sarkomlarında p53'ün aşırı dışavurumu %9'dan %41'e değişik oranlarda bildirilmiştir. Ancak bunun tümör grade'inden bağımsız prognostik anlamı yoktur.^[4]

p16 siklin bağımlı kinaz inhibitörlerindedir ve malign periferik sinir kılıfı tümörlerinde çalışılmıştır. p16 ekspresyon kaybı malign transformasyonla ilişkilendirilmiş ve nörofibromatozis Tip 1'li hastaların nörofibromlarında gözlenmezken malign sinir kılıfı tümörüne dönüşümle ortaya çıkmış izlenmiştir.

Sarkom tanısında temel antijenler sinovyal sarkom ve epitelioid sarkom için sitokeratin, EMA, CD34, TLE1, SMARCB1, sinir kılıfı tümörler grubu için S-100 protein, NGF reseptör, SOX10, kas grubu için desmin, kas aktinleri, myojenik düzenleyici proteinler, endotelial grup için CD31, CD34, FLI-1, vWF, ERG ve claudin-5 olarak özetlenebilir. Bir yumuşak doku sarkomunun alt tiplemesinde immun panel seçilirken morfolojiye göre yaklaşmak gereklidir. Bazı durumlarda paneli geniş tutmak gerekebilir.^[4]

Yuvarlak hücreli tümörler için immun panelde bulunması gereken belirleyiciler sitokeratin, mela-

nositik belirleyiciler, CD45, desmin, FLI1/ERG ve sinaptofizindir.^[4] Yaş ve kliniğe göre bunlara myogenin, Myo-D1, lenfositik alt belirteçler, CD99 gibi diğer antijenler eklenebilir.

İğsi hücreli tümörler için ilk tarama paneli sitokeratin alt tipleri (CK7 ve CK 20), S-100 protein, CD34, düz kas aktin içermelidir.^[4] Daha sonra gerekirse EMA, melanositik belirteçler, h-kaldesmon, desmin, kalponin, beta catenin, ALK ve diğer bazı yeni belirteçler eklenebilir.

Yumuşak dokunun epitelioid morfolojideki tümörleri için ise ilk panelde sitokeratin, melanositik belirteçler, CD45, CD30 ve CD31 dir. Anjiosarkom tanısı için CD31 yeterince spesifik olmadığından bu konuda kuşku varsa CD34, FLI-1/ ERG de eklenmelidir.^[4]

Karsinom, epitelioid sarkom ve epitelioid anjiosarkom ayırımında panelde mutlaka bulunması gereken belirteçler yüksek molekül ağırlıklı sitokeratin, CD34, CD31, FLI-1 ve SMARCB1 (INI1) dir.^[4]

Geniş immün panele karşın kendine özgü belirteçleri olmayan "öksüz" sarkomlar da vardır. Bunlar içinde diferansiyasyon çizgisi ve kökeni belirsiz indifferansiye pleomorfik sarkom ile köken hücresi bilinen liposarkom, osteosarkom ve kondrosarkom gibi günümüzde güvenilir ve kullanışlı immün işaretleyicisi olmayan sarkomlar sayılabilir.^[4] Geçmişte osteosarkomda osteokalsin ve osteonektin osteoid için öne sürüldüyse de tümöral osteoidi ayırmadığından kullanımı kısıtlıdır. Tanıda morfolojik analizin altın standart olduğu unutulmamalıdır.

İmmunhistokimya yeni belirteçlerin ortaya çıkışta yumuşak doku tümörü alt tiplemesinde heyecan verici gelişmelere ön ayak olmaktadır. Ayrıca bu gelişme yumuşak doku tümörlerini anlamadaki sitogenetik ve moleküler genetik araştırmalara da ışık tutmaktadır. Örneğin FLI-1, WT-1, INI1, TFE-3 ve beta katenin altta yatan genetik olayla ilişkili protein belirleyicileri olarak dikkati çekmektedir.^[4]

Yeni Tanımlanan Yumuşak Doku Tümörleri

Derin yerleşimli "benign" fibröz histiyositom

Benign fibröz histiyositomların %5'ten azı ta-

mamen subkutan doku, iskelet kası ve abdominal kavite yerleşimlidir. İyi sınırlı bir tümör olup hafif sitolojik pleomorfizm ve belirgin storiform paternde üreyiş gösterir. Yüzeysel yerleşimli tipe benzer, minimal nekroz ve hücresellik eşlik edebilir. Ayırıcı tanıda dermatofibrosarkom, soliter fibröz tümör ve indifferansiye pleomorfik sarkom (eskinin MFH'i) vardır.^[4,9,17,22]

Hemosiderotik fibrolipomatöz tümör

Eskiden hemosiderotik fibrohistiyositik lipomatöz lezyon olarak bilinen tümördür. Erişkinlerin ayak ve ayak bileği bölgelerinden gelişir. Olgun adipositler, uniform fibroblastik iğsi hücreler ve belirgin hemosiderin birikimi ile karakterlidir. İmmunprofil özgün değildir. Nadiren nükleer atipi ve pleomorfizm eşlik edebilir. Ancak bunun biyolojik anlamı belirsizdir. Nüksler sırasında sarkomatöz dönüşüm tanımlanmıştır.^[9,22]

PEComa

Perivasküler epitelioid hücrelerin tümörü olup bir spektrum çizer. İmmunhistokimyasal olarak dual myomelanositik bir profili vardır. Bu spektrum içinde anjiomyolipom (epitelioid varyant), clear cell "sugar" tümör ve lenfanjioleiomyomatosis vardır. Morfolojik olarak bu tiplerden öte PEComalar geniş bir yelpazede karşımıza çıkar. Belirgin atipi ve mitoz, nekroz gösteren tipler malign olarak kabul edilmeli ve agresif gidiş açısından izlenmelidir. Beş cm üzeri tümörlerde de metastaz daha sıktır. Bazı olgularda TFE3 gen yeniden düzenlenmesi gösterilmiştir.^[4,9,17,22]

İğsi hücreli liposarkom

Tartışmalı bir antitedir. On beş yıl öncesinde ilk tanımlanmasından sonra son dönemlerde atipik lipomatöz tümörün bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Erişkinlerde somatik yumuşak dokuda sıklıkla gelişirken retroperiton gibi visseral bölgelerde çok nadirdir. Lokal nüks riski %10-20'dir. Atipik lipomatöz tümör/iyi diferansiye liposarkomdan farklı olarak dediferansiyasyon ileri derecede seyrek. Kapsülsüz ve infiltratif bir tümördür. Değişik oranlarda adipositik ve iğsi hücreleri içerir. İğsi hücreli komponent göreceli olarak sıradandır ve bazı olgularda iğsi hücreli lipomu andırır. Olguların %70'i CD34 pozitifliği gösterir. Klasik atipik li-

potomatöz tümörden farklı olarak MDM2 ve CDK4 çoğu kez negatiftir.^[22]

Yumuşak dokunun myoepitelial tümörleri

Nonkutanöz yumuşak dokudan gelişen myoepitelial tümörler oldukça yakında tanımlanmıştır. Bunların bir kısmının ekstraskeletal miksoid kondrosarkom yönünde yanlış tanı almış olabileceği bildirilmektedir. En sık ekstremiteler yerleşimini seçer. Subkutan, fasyal ya da intramüsküler olabilir. %15-20 oranında nüks, %10-15 oranında ise metastaz riski taşır. Tükruk bezi kaynaklılar gibi patolojik olarak geniş bir morfolojik yelpaze çizer. Agresif gidişi destekleyecek ipucu nükleer pleomorfizm, atipi ve belirgin nükleoldür. Bazı vakalar tükruk bezinde olduğu gibi karsinom ya da sarkoma dönüşüm gösterebilir. İmmunprofilde değişik oranlarda keratin, S-100 protein, GFAP, kalponin, EMA ve SMA pozitifliği vardır. Son çalışmalarda EWSR1 gen yeniden düzenlenmeleri saptanmıştır.^[9,17,22]

İğsi hücreli/sklerozaan rabdomyosarkom/ epitelioid rabdomyosarkom

Rabdomyosarkomlar embriyonel, alveoler ve pleomorfik olarak üç ana gruba ayrılır. Pleomorfik tip daha çok erişkinlerde görülür. Embriyonel tip iyi gidiş gösterirken tümörde alveoler komponent varlığı prognozu kötü olarak etkiler. Erişkinlerde görülen rabdomyosarkom çocuklardan farklı olarak öncelikle ekstremiteler yerleşimini seçer ve kemoterapiye daha az duyarlıdır. Beş yıllık sağkalım yaklaşık %40-50'dir.^[2,4,17,18]

Yeni tanımlanan ve daha önceleri embriyonel rabdomyosarkomun alt tipi olarak kabul edilen iğsi hücreli tip özellikle çocuk ve genç erişkinlerin paratestiküler bölgesinde görülür. Gençlerde belirgin iyi prognoz gösterir. Beş yıllık sağkalım %90'ın üzerindedir. Benzer tümör erişkinlerde de tanımlanmıştır. Her iki yaş grubunda da iğsi hücrelerin demetlerinden oluşan tümör görülür. Hücreler geniş pembe sitoplazmalı olup iğsi ya da poligonal rabdomyoblastları andırır. Sklerozaan rabdomyosarkomu andıran psödoasküler yarıklanmalar görülebilir. Günümüzde bu tümörün embriyonel ya da alveoler alt tiplerle ilişkisini gösterecek genetik bir veri yoktur. İyi gidişi nedeniyle embriyonelin alt tipine alınmışken yeni WHO sınıflamasında iğsi ve

sklerozan tip rabdomyosarkom ayrı antiteler olarak sınıflanmıştır. Genetik farklılık (NCOA2 yeniden düzenlenmesi) infantil formda gösterilmişken erişkinlerde henüz bir gözlem yoktur.^[9,22]

Sklerozan rabdomyosarkom da ekstremiteler ve baş/boyun bölgesinde görülür. İlkel görünüşlü iğsi, ovoid hücrelerden yapılabılır olup psödoasküler yarıklaşmalar ve çarpıcı kollagenize stroma içerir. Ayırıcı tanıda psödoasküler yapılaşma nedeni ile anjiosarkom ve alveoler rabdomyosarkom vardır. Alveoler rabdomyosarkomdan ayırmada genetik çalışma (FOXO1 gen yeniden düzenlenmesi) gösterilmesi gerekebilir.^[4,9,22]

Bir diğerk rabdomyosarkom alt tipi 2011 yılında Jo ve arkadaşları^[24] tarafından tanımlanan epitelioid rabdomyosarkomdur. Geniş pembe sitoplazmalı uniform görünüşlü hücrelerden yapılabılır bir tümör olup, ileri yaş hastaların derin yumuşak dokularından çıkar ve agresif gidiş gösterir. Geniş bir yaş aralığı (14-78) gösterir. İmmunhistokimyasal olarak desmin ve myogenin pozitifdir. Lenf nodu ve uzak organ metastazı bildirilmiştir. FİSH ile FOXO1A yeniden düzenlenmesi görülmemiştir. Bu alt tipin pleomorfik sarkom, melanom, karsinom ya da indifferansiye malign epitelioid tümör tanıları ile gözden kaçtığı olasıdır.^[4]

Sonuç

Genetik çalışmalar ile yumuşak doku tümörleri sınıflamasında değişiklikler, köken ortaklık ya da ayrılıkları ve yeni tanımlanacak antitelerin gelişmesini beklemek doğaldır. Bu tümörlerin biyolojisini daha iyi anlarken kökenleri konusunda da gri zonları aydınlatılabilmekteyiz. Sınıflamalardaki yenilikler yeni tedavi seçeneklerini de gündeme getirecektir. Bu da patoloğun daha güvenilir ve doğruluğu tekrarlanabilir tanıları ile mümkündür.

Kaynaklar

1. Dervişoğlu S. Yumuşak doku tümörlerinde temel patolojik yaklaşım ve tanısal algoritma Türk Patoloji Derneği Yumuşak Doku Patolojisi Kursu, Kurs Notları, 16-17 Nisan 2011.
2. Dervişoğlu S. Kemik Yumuşak Doku Tümörleri-Editörler K. Engin, Y. Sağlık, U. Aydın, Bölüm 1: Çocukluk çağına özgü patolojik özellikler sayfa 562-99 Bölüm 2: Patoloji sayfa 113-67 Nobel Tıp Kitabevleri;

- 2005.
3. Dervişoğlu S. Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. Patolojik Değerlendirmede Karşılaşılan Sorunlar. Ed. Dabak, N. Bayt, 2013;83-94.
4. Goldblum JR, Folpe AL, Weiss S. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 6th ed., China, Mosby; 2014.
5. Fisher C, Montgomery EA, Thway K. Biopsy Interpretation of Soft Tissue Tumors. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2011.
6. Fisher C, Mentzel T, Montgomery EA. Diagnostic Pathology; Soft Tissue Tumors. Amirys, Canada, 2011.
7. Deyrup AT, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology* 2006;48(1):42-50.
8. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(10):1448-53.
9. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. (Eds.): WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2013.
10. Bridge JA. The role of cytogenetics and molecular diagnostics in the diagnosis of soft-tissue tumors. *Mod Pathol* 2014;27 Suppl 1:80-97.
11. Wang J, Hisaoka M, Shimajiri S, Morimitsu Y, Hashimoto H. Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in dermatofibrosarcoma protuberans by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Diagn Mol Pathol* 1999;8(3):113-9.
12. Wang J, Morimitsu Y, Okamoto S, Hisaoka M, Ishida T, Sheng W, et al. COL1A1-PDGFB fusion transcripts in fibrosarcomatous areas of six dermatofibrosarcomas protuberans. *J Mol Diagn* 2000;2(1):47-52.
13. Furusato E, Valenzuela IA, Fanburg-Smith JC, Auerbach A, Furusato B, Cameron JD, et al. Orbital solitary fibrous tumor: encompassing terminology for hemangiopericytoma, giant cell angiofibroma, and fibrous histiocytoma of the orbit: reappraisal of 41 cases. *Hum Pathol* 2011;42(1):120-8.
14. Erickson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, Roth CW, Seys AR, Jin L, et al. Nodular fasciitis: a novel model of transient neoplasia induced by MYH9-USP6 gene fusion. *Lab Invest* 2011;91(10):1427-33.
15. Bahrami A, Folpe AL. Adult-type fibrosarcoma: A re-evaluation of 163 putative cases diagnosed at a single institution over a 48-year period. *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1504-13.
16. Mertens F, Fletcher CD, Antonescu CR, Coindre JM, Colecchia M, Domanski HA, et al. Clinicopathologic and molecular genetic characterization of low-grade fibromyxoid sarcoma, and cloning of a novel FUS/CREB3L1 fusion gene. *Lab Invest* 2005;85(3):408-15.

17. Miettinen Markku. Modern Soft Tissue Pathology. Tumors and Non-Neoplastic Conditions. Cambridge Uni. Press. Cambridge, 2010.
18. Kaçar A, Demir HA, Durak H, Dervişoğlu S. Spindle cell rhabdomyosarcoma displaying CD34 positivity: a potential diagnostic pitfall; report of two pediatric cases. Turk Patoloji Derg 2013;29(3):221-6.
19. Kohsaka S, Shukla N, Ameer N, Ito T, Ng CK, Wang L, et al. A recurrent neomorphic mutation in MYOD1 defines a clinically aggressive subset of embryonal rhabdomyosarcoma associated with PI3K-AKT pathway mutations. Nat Genet 2014;46(6):595-600.
20. Antonescu C. Malignant vascular tumors--an update. Mod Pathol 2014;27 Suppl 1:30-8.
21. Hornick JL. Novel uses of immunohistochemistry in the diagnosis and classification of soft tissue tumors. Mod Pathol 2014;27 Suppl 1:47-63.
22. Fletcher CD. Recently characterized soft tissue tumors that bring biologic insight. Mod Pathol 2014;27 Suppl 1:98-112.
23. Rudolph P, Kellner U, Chassevent A, Collin F, Bonichon F, Parwaresch R, et al. Prognostic relevance of a novel proliferation marker, Ki-S11, for soft-tissue sarcoma. A multivariate study. Am J Pathol 1997;150(6):1997-2007.
24. Heslin MJ, Cordon-Cardo C, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF. Ki-67 detected by MIB-1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary, high grade extremity soft tissue sarcoma. Cancer 1998;83(3):490-7.
25. Jo VY, Mariño-Enríquez A, Fletcher CD. Epithelioid rhabdomyosarcoma: clinicopathologic analysis of 16 cases of a morphologically distinct variant of rhabdomyosarcoma. Am J Surg Pathol 2011;35(10):1523-30.

Yumuşak doku sarkomlarında radyolojik görüntüleme

Radiological imaging of soft tissue sarcoma

Remide ARKUN, Mehmet ARGİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Yumuşak doku tümörleri heterojen bir grup olup, bu tümörlerin %1 kısmı sarkom özelliğindedir. Direkt radyolojik inceleme, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tanıda kullanılan yöntemlerdir. Manyetik rezonans görüntüleme üstün yumuşak doku çözünürlüğü, çok boyutlu görüntüleme yapabilme özelliği ile yumuşak doku tümörlerinin evrelemesi, doku karakterizasyonu ve tedavi izleminde vazgeçilmez bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar sözcükler: Manyetik rezonans görüntüleme; PET-BT; yumuşak doku tümörleri.

Soft-tissue sarcomas (STs) are a heterogeneous group of neoplasms, only 1% of these tumors are sarcomas. Imaging techniques include plain radiography, ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging. Magnetic resonance imaging with its superior soft tissue resolution and multiplanar imaging capability is indispensable imaging technique in staging, tissue characterization, and posttherapeutic surveillance of soft tissue tumors.

Key words: MR imaging; PET-BT; recurrent sarcoma; soft tissue tumours.

Yumuşak doku tümörlerinin tanısında görüntüleme yöntemleri manyetik rezonans (MR) görüntülemenin kullanımı ile önemli adımlar atılmıştır. Yumuşak doku tümörleri geniş bir spektrumda yer alan lezyonlardır. Bu lezyonların yalnızca %1 kısmı malign özellikte olmasına rağmen, görüntüleme yöntemleri ile histolojik tanı konulması kolay değildir. Yumuşak doku tümörlerinde görüntüleme yöntemleri fizik bakı bulgusu bulunan lezyonun karakterizasyonu, evrelenmesi ve lezyonun tedavisinin takibinde kullanılmaktadır. Kas-iskelet sistemi lezyonlarında radyolojik görüntülemeye direkt radyolojik inceleme, ultrason (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve MR görüntüleme kullanılmaktadır.^[1-4] Bu bölümde radyolojik görüntülemeye sınırlı değeri olan direkt grafi ve ultrasondan kısaca bahsedildikten sonra, üstün yumuşak doku rezolüsyonu ve çözümüyle gücü olan MR görüntüleme detaylı olarak anlatılacaktır. Bilgisayarlı tomografinin düşük yumuşak doku çözünürlüğü ve

MRG'nin tanıda temel görüntüleme yöntemi olması nedeni ile BT bu bölüme dahil edilmemiştir.^[7]

Direkt Radyolojik Görüntüleme

Yumuşak doku tümörleri kas ile benzer dansitede olması nedeniyle direkt radyolojik incelemede kontrast rezolüsyonu çok zayıftır. Ancak direkt radyolojik inceleme ile elde olabilecek bazı bulgular ayırıcı tanıda yol gösterici olabilir. Kitle içinde kalsifikasyon veya komşu kemikte invazyon saptanması önemli bulgulardır.^[4-7] Bir çok benign lezyon yanı sıra sinoviyal sarkom, alveolar soft part sarkom ve epitelioid sarkomda tümör içinde kalsifikasyon görülür.^[7]

Ultrason

Ultrason, kolay hızlı ulaşılabilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olup daha çok yüzeysel yerleşimli yumuşak doku tümörlerinin ilk değerlendirilme yöntemidir. Ultrason, derin ve büyük lezyonlarda

sınırlı bilgi verici bir yöntemdir. Ultrason lezyonun iç yapısının kistik/ solid ayrımında en hızlı bilgi verici yöntemdir. Bu özelliği ile US rehberliğinde lezyonun solid kısmından biyopsi yapmak mümkündür. Ayrıca renkli Doppler veya power Doppler US ile tümör damarlanmasını değerlendirmek ve seçilmiş olgularda tedavi takibi yapmak mümkündür.^[1,4,7,8] Postoperatif sıvı birikimleri de US ile değerlendirilebilir.^[8]

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, multiplanar görüntüleme yeteneği, üstün yumuşak doku rezolüsyonu ile tanı, evreleme ve tedavi takibinde önemli bilgiler vermektedir.^[4,7] Görüntü kalitesi yüksek gradient güçlü cihazlar ve gelişmiş küçük ve büyük görüş alanlı incelenen bölgeye özgün sarmallar ve geliştirilen sekanslar ile daha da artmıştır.^[7] Yumuşak doku tümörlerinde MR görüntüleme endikasyonları:

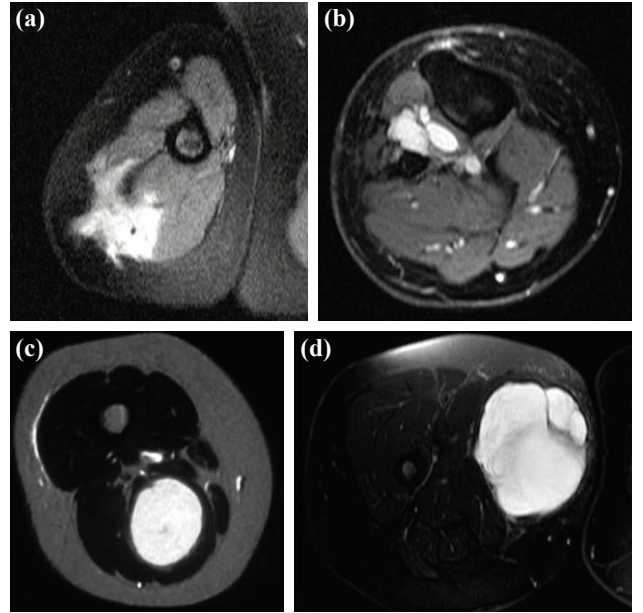
1. Lezyon saptanması,
2. Lezyonun karakterizasyon ve ayırıcı tanısı,
3. Tümörün lokal evrelemesi,
4. Tedavi takibi,
5. Biyopsi planlamasıdır.

Lezyon karakterizasyonu ve ayırıcı tanısı

Yumuşak doku tümörlerinde MR görüntüleme ile tümörün sinyal özellikleri, sinyal homojenitesi, boyut ve sınır özellikleri, anatomik yerleşim ve i.v paramanyetik kontrast madde ile etkileşim değerlendirilmelidir. Bu özelliklerin doğru bir biçimde tanımlanması tedavi planlaması için yol göstericidir.^[1,2,4,7]

Yumuşak doku tümörleri geniş ve heterojen bir grup olup farklı sinyal özellikleri göstermektedir. Sinyal özelliklerinin değerlendirilmesinde T1-ağırlıklı (A) ve T2-A sekanslar esas alınmaktadır. T1-A sekansta lezyonun sinyal özelliği cilt altı yağ dokusuna göre değerlendirilir. Yağ dokusu bu sekansda parlak (hiperintens), kas dokusu ara sinyalde, kortikal kemik, tendonlar ise gri-siyah tonlarda (hipointens) olarak izlenmektedir. T2-A sekanslarda yağ dokusunun baskılandığı (YB) teknik kullanılır ve kas dokusuna göre değerlendirme yapılır.

Kas dokusundan daha parlak olan lezyonlar hiperintens görünümde olup, sıvı içeren tüm yapılar bu gruptadır. Bu özelliklere göre T1-A görüntülerde yağ dokusu, methemoglobin ve kitle içindeki yüksek proteinöz içerik hiperintens görünümündedir. T2-A da hipointens olan lezyonlar, kalsifikasyon, fibrozis ve hemosiderindir. T2-A da solid kitleler, miksoid lezyonlar, granülasyon dokusu ve sıvı hiperintens olarak izlenir. Bu sinyal özellikleri ile lipom, hemanjiyom, gangliyon, Baker kisti, hematoma, bursit ve anevrizma gibi lezyonlara diğer yapısal özellikleri de dikkate alınarak MR ile özgün tanı koymak mümkün olabilir. Ancak yumuşak doku sarkomları ve bazı benign tümörler (agresif fibromatozis gibi) T1-A sekansda hipointens, T2-A sekansda heterojen hiperintens yapı gösterirler (Şekil 1). Ayrıca az bir oranda malign tümörlerde iç yapı homojen hiperintens olabilir. Bu nedenle sadece sinyal özellikleri ile benign-malign tümör ayırımı yapılamaz.^[1,3,4,5]



Şekil 1. Yumuşak doku tümörleri. Aksiyel T2-A YB görüntülerde: (a) Agresif fibromatozis; kolda triseps kası içinde düzensiz sınırlı, heterojen, hiperintens kitle lezyonu. (b) Gangliyon kisti; kururis anterolateralde fibulanın önünde, düzgün konturlu, multilokule, hiperintens kitle lezyonu. (c) Miksoma; uyluğun posteriorunda düzgün konturlu, hafif heterojen, hiperintens kitle lezyonu. (d) Miksoid liposarkom; uyluk medyalde, addüktör lojda, konturu kısmen lobule, iç yapısı heterojen, hiperintens kitle lezyonu.

Tümörün boyutu ve sınırları tedavi planlaması için önemlidir. Benign tümörler çoğunlukla 5 santimetreden küçük ve düzgün sınırlı iken malign tümörler 5 santimetreden büyük ve kötü sınırlıdır. Ayrıca malign tümörlerin çevresinde T2-A YB sekansa peritümöral ödemin olması önemli bir bulgudur. Ancak sinyal özelliklerinde olduğu gibi her iki gurup arasında çakışmalar söz konusudur.^[1-4,5,7]

Tümörün anatomik yerleşimi de doğru tanımlanmalıdır. Ekstremitte tümörlerinde lezyon cilt altı yağ dokusunda, kas içinde (intramuskuler), kas planları arasında (intermuskuler), eklem çevresinde veya eklem içinde olabilir. Ayrıca fasya invazyonları da iyi tanımlanmalıdır.^[2,7]

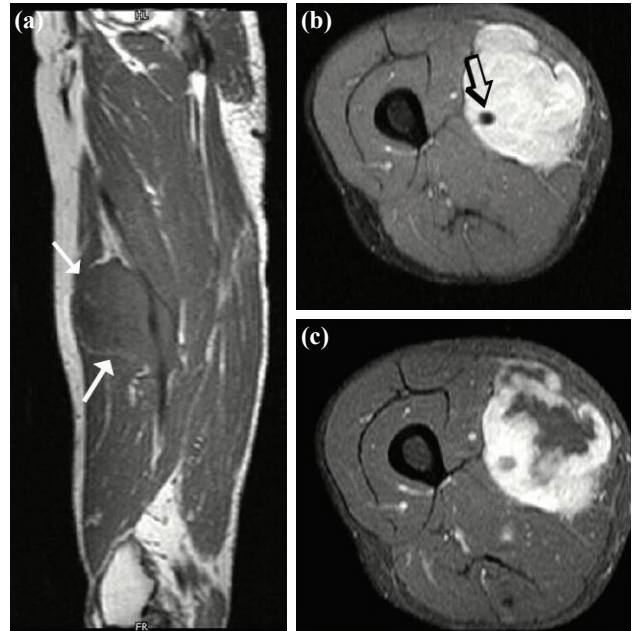
Yumuşak doku tümörlerinde T2-A görüntüde izlenen heterojen hiperintens görünüm içinde solid tümör alanları yanında nekroz ve kanama komponentleri de mevcuttur. Bu alanların ayrımı lezyonun karakterizasyonu ve biyopsi planlaması için önemlidir. İntravenöz paramanyetik kontrast madde kullanımı ile bu ayrımı yapmak mümkündür. Tümör görüntülenmesinde kontrast madde sonrası hızlı ve seri çekimlerin yapıldığı dinamik MR (D-MR) ve standart statik post kontrast (+K) görüntüler kullanılmaktadır. Standart +K MR görüntülenmede kontrast uygulama öncesi benzer sinyal özelliği gösteren canlı tümör, nekroz, miksoid değişiklikler T1-A YB post kontrast görüntülerde ayrılmakta, solid komponentin parlaklığı artarken nekroz, miksoid değişiklikler hipointens kalmaktadır.^[4,7] D-MR ise fizyolojik bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde, kontrast madde uygulanmasından önce, uygulama sırasında ve uygulamayı takiben ilk 5 dakika içinde seri görüntüler elde olunmaktadır. Dinamik inceleme ile doku perfüzyonu, doku vaskülarizasyonu, kapiller geçirgenlik ve interstisyel aralığın volümü hakkında bilgi sağlanmaktadır.^[4, 9-11]

Lokal tümör evrelemesi

Lokal tümör evrelemesinde lezyonun kompartman içi veya dışında yerleşimi ve komşu olduğu kemik, eklem ve damar-sinir paketine invazyonu göz önüne alınmaktadır. Lokal tümör evrelemesinde tedavi planında en etkili faktörler damar-sinir paketi ve kemik invazyondur.^[4] Damar-sinir paketi invazyonunun değerlendirilmesi için MR incele-

mede aksiyel T2-A YB görüntüler mutlaka bulunmalıdır (Şekil 2). Rutin MR inceleme ile damar-sinir paketi invazyonu kuşkusuz olan olgularda MR anjiyografi de tedavi planlaması için kullanılmaktadır.^[7]

Yumuşak doku tümörlerinde optimum teknik özellikleri taşıyan bir MR inceleme yumuşak doku tümörünün saptanması ve karakterizasyonu lokal evreleme için vazgeçilmez bir yöntemdir. MR görüntüleme ile özgün doku tanısı yapılması her zaman kolay olmamakla beraber, tedaviyi yapacak hekimlerin beklentisi bu lezyonun en azından benign-malign ayrımının yapılmasıdır. Bu konu ile ilgili yapılan birçok çalışmada, derin yerleşim, 5 santimetreden büyük boyut, kitle içinde nekroz ve çevresinde peritümöral ödem varlığında (Şekil 3) malignite olasılığının yüksek olduğunu bildirmektedir.^[1,3-5] Tümöral lezyon içindeki sinyalin T1-A ve T2-a sekanslarda heterojen olması ve damar-sinir paket invazyonu malignite olasılığını daha da arttırmaktadır.^[3,4] Yağ dokusundan köken alan tümörler lipomdan, liposarkoma kadar geniş bir



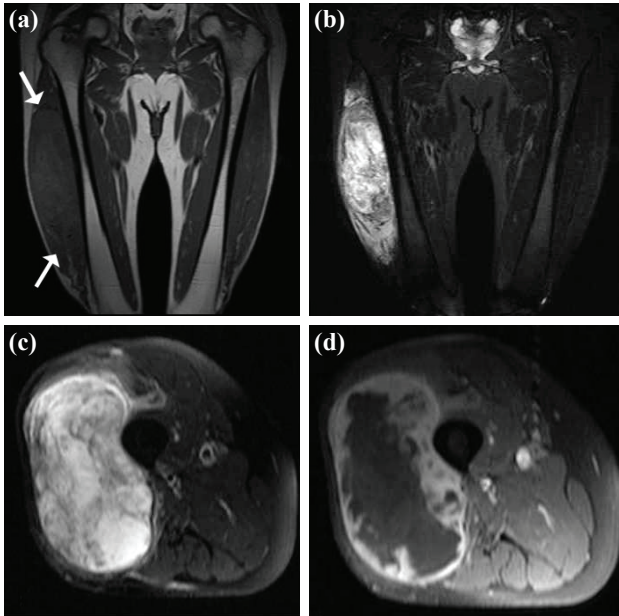
Şekil 2. Sinoviyal sarkom. (a) Sagittal T1-A görüntüde, uyluk medialinde kas ile izointens kitle lezyonu (ok işaretleri). (b) Aksiyel T2-A YB görüntüde, heterojen hiperintens kitle lezyonu ve femoral arter invazyonu (açık siyah ok). (c) Aksiyel +K T1-A YB görüntüde, tümörün periferik, solid kısmında kalın ve düzensiz kontrast parlaklaşması, kitlenin orta kısmı nekroza bağlı hipointens.

spektrumdadır. Lipomlar karakteristik özellikler gösterirken, iyi diferansiye (lipom benzeri) liposarkomlarda MR görüntüleme kriterleri önemlidir. Boyutun 7 santimetreden büyük olması, yağlı alanlar içinde T1-A da hipointens, YB T2-A da hiperintens kalın septaların ve hiperintens nodüler alanların bulunması (Şekil 4) iyi diferansiye liposarkom lehine bulgulardır.^[1]

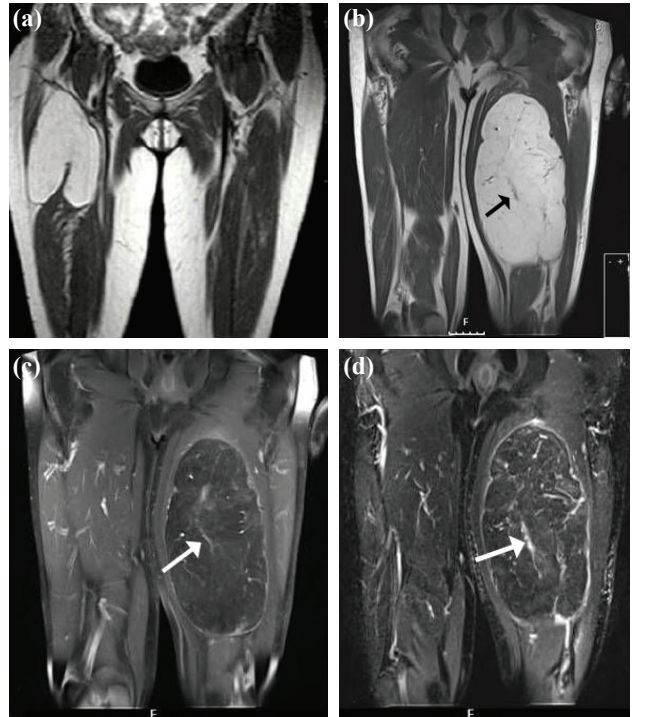
Tedavi takibi

Yumuşak doku tümörlerinde MR görüntüleme; operasyon öncesi lokal kontrolün ne oranda sağlandığının bilinmesi yumuşak doku tümörlerinde cerrahi planlama ve operasyon sonrası da ek radyoterapi gereksiniminin belirlenmesi ve lokal yinelenmenin izlenmesi için kullanılmaktadır.

Operasyon öncesi lokal kontrol: Yumuşak doku tümörlerinde neoadjuvant tedavi öncesi ve sonrası aynı MR protokolü kullanılmalıdır. Tedavi sonrası konvansiyonel MR ile saptanan tümör volumü ve sinyal paternindeki değişikliklerin tanımlanması nonspesifik özelliklerdir. Tedaviyi takiben tümör volümünde azalma önceleri iyi yanıtın göstergesi olarak sunulmuşsa da bugün iyi – kötü yanıt ayırımında yetersiz kaldığı bilinmektedir.^[4,12,13] İntravenöz paramanyetik madde kullanılarak elde olunacak postkontrast rutin T1-A görüntülerde de elde olunan bulgular nonspesifik olup, histolojik yanıtı belirlemede yetersiz kalmaktadır. İntravenöz paramanyetik ajanın standart enjeksiyonunu takiben elde olunan T-A görüntülerde tümör kalınlığı, immatür vaskularize granülasyon dokusu,



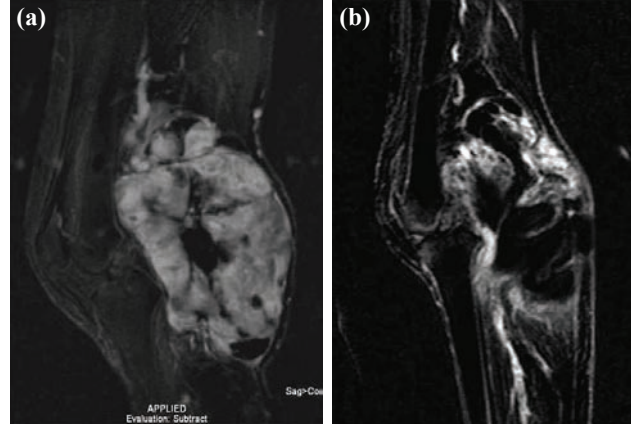
Şekil 3. Pleomorfik hücreli sarkom. (a) Koronal T1-A görüntüde, sağ uyluk lateral kompartmanda, izointens, sınırları kas dokusundan ayrılamayan kitle lezyonu (ok işaretleri). (b) Koronal STIR görüntüde heterojen, hiperintens kitle lezyonu ve tümörün proksimal kısmında peritümöral ödemle uyumlu sinyal artışı. (c) Aksiyel T2-A YB görüntüde, kitle içinde heterojen sinyal değişiklikleri, lezyonun ön kısmında kas dokusu içinde hiperintens peritümöral ödem, kitle femur korteksine dayanıyor ancak kemik invazyonu yok. (d) Aksiyel +K T1-A YB görüntüde, tümörün periferik, solid kısmında kalın ve düzensiz kontrast parlaklaşması, kitlenin orta kısmı nekroza bağlı hipointens. Peritümöral ödemin parlaklaşmadığına dikkat ediniz.



Şekil 4. (a) Lipom; (b-d) İyi diferansiye liposarkom, a. Koronal T1-A görüntüde, uyluğun üst kısmında düzgün konturlu, hiperintens kitle lezyonu. (b) Koronal T1-A görüntüde, uylukta, büyük boyutlu, hiperintens, düzgün konturlu kitle lezyonu ve içinde hipointens, değişik kalınlıkta septalar (ok). (c) Koronal T2-A YB görüntüde, kitle ve cilt altı yağ dokusunda yağın baskılanmasına bağlı benzer hipointens görünüm ve kitle içindeki septalarda parlaklaşma (ok işaretleri). (d) Koronal +K T1-A YB görüntüde, tümörün içinde kalın septal parlaklaşmalar ve çevresinde tümörü sınırlayan yalancı kapsüle ait parlaklaşma.

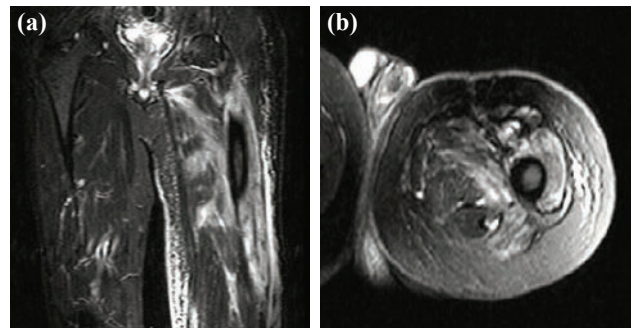
nekrotik alanlardaki neovaskülarizasyon ve reaktif hiperemi benzer sinyal parlaklaşması göstermektedir.^[4,7,10,12,13] Bu nedenle yumuşak doku tümörlerinin izleminde kullanılan D-MR incelemede erken dönemde (özellikle ilk 30 saniyede) parlaklaşan alanlar canlı tümöre uyacağından, total tümör volümünde parlaklaşmayan alanlar ile parlaklaşan alanlar oranlanarak canlı tümör oranını belirlemek mümkündür. Total tümör volümünün %10 veya daha az bölümünde canlı tümör dokusunun saptanması (Şekil 5) iyi yanıtın göstergesidir.^[7,10,12] D-MRG'de geç parlaklaşan alanlar granülasyon dokusu veya reaktif ödeme aittir. D-MRG ile iyi yanıt/kötü yanıt oranında doğruluk oranı %87.5-100 arasında değişmektedir. Bazen de nekrozdaki sonra tümör içinde gelişen genç granülasyon dokusu canlı tümörü taklit ederek yalancı pozitif sonuç oluşturabilir. Bu nedenle ilk kür kemoterapi sonrası elde olunan MRG tetkiki dikkatle yorumlanmalı, tam kür neoadjuvan tedaviden sonra da 3 hafta beklenmelidir.^[7,10,12]

Lokal yinelemenin izlenmesi: Malign veya agresif yumuşak doku tümörlerinde lokal yineleme yeterli tedavilerde bile %5-35 arasında olup, tekrarlayan operasyonlar kemoterapi ve radyoterapi lokal yinelemeyi erken dönemde belirlemeyi güçleştirmektedir.^[12-14] Konvansiyonel MRG'de T2-A ve standart kontrastlı T1-A görüntülerde nüks tümör radyoterapiye sekonder değişiklikler, postoperatif sıvı birikimleri (seroma) birbirinden ayrılamaz. Bu tümörlerin takip protokolünde öncelikle T2-A aksiyel görüntüler elde olunmaktadır. Bu görüntülerde parlaklaşma gösteren alan yoksa ve düzensiz düşük sinyal alanları mevcut ise oluşan değişiklikler skar dokusu ile uyumlu olup, canlı tümör dokusu yoktur.^[9,10,12-14] Ancak izole tümör adacıkları çok küçükse veya yumuşak doku tümörü yüksek oranda kollajen içeriyor ise yanlış negatif sonuç olasıdır. Bu durum çok sık olmayıp en çok malign fibröz histiyositom ve yumuşak doku Ewing sarkomlarında görülür. T2-A görüntülerde artmış sinyal yineleyen tümör yanı sıra granülasyon dokusu, seroma, hematoma ve radyoterapiye sekonder yangısal yanıtta görülmektedir. Eğer yüksek sinyal alanları kitle etkisi oluşturmuyor, dağınık alanlar halinde izleniyor ise yineleyen tümör olma olasılığı daha düşüktür (Şekil 6). Aynı-

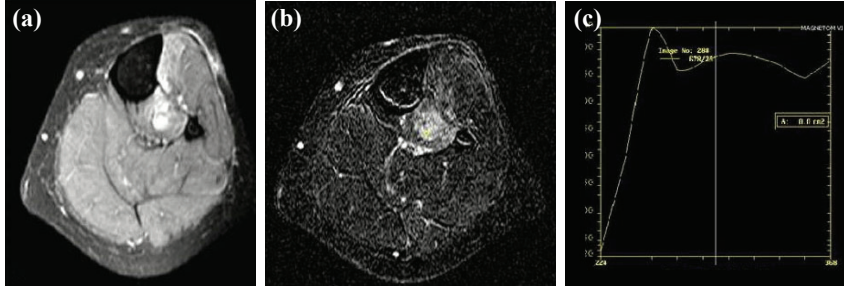


Şekil 5. Sinoviyal sarkom, tedaviye kötü yanıt. (a) Tanı anında D-MR sagittal erken faz subtraksiyon görüntüde, posterior popliteal fossada yerleşik, diz eklem kapsülüne invaze kitle lezyonunda belirgin parlaklaşma, parlak alanlar canlı tümör dokusunu temsil ediyor. (b) Neoadjuvan tedavi sonrası D-MR sagittal erken faz subtraksiyon görüntüde, tümörün ortasında nekrotik alanın artmasına karşın total volümün %10'dan fazlası parlıyor ve eklem kapsülündeki invazyon eklem içine doğru da devam ediyor.

ca cilt altı yağ dokusunda kalınlaşma mevcut olup radyoterapi sonrası değişiklikler 6-18 ayda düzelir.^[12] Radyoterapi sonrası T2-A görüntülerde sınır veren yüksek sinyalli kitle lezyonu mevcut ise daha ileri değerlendirmeye gereksinim vardır. Burada kontrast madde ile etkileşmeyecek olan seroma veya hematoma olabileceği gibi kontrast madde ile etkileşecek yineleyen tümör veya tedaviye sekonder yangısal yanıt da olabilir. D-MR incelemede



Şekil 6. Ekstremitte kurtarıcı tedavi sonrası radyoterapi ile uyumlu değişiklikler. (a, b) Koronal STIR ve aksiyel T2-A YB görüntülerde, sol uylukta operasyon ile uyumlu kas planlarında sağa göre asimetri, radyoterapi sonrası adduktör loj ve kuadriseps kas gurubunda çizgisel, tüyümsü, sınırlanmayan, hiperintens görünüm, lateral ve medyalde cilt altı yağ dokusunda kalınlaşma ve ödemle uyumlu hiperintensite.



Şekil 7. Sinoviyal sarkom, operasyon alanında yineleyen tümör. **(a)** Aksiyel T2-A YB görüntüde tibia ile fibula arasında heterojen, nodüler, hiperintens kitle lezyonu, tibialis anterior kası içinde ödem ve medyalde cilt ve cilt altı yağ dokusunda önceki operasyon ve radyoterapi ile uyumlu değişiklikler. **(b)** Aksiyel D-MR erken faz subtraksiyon görüntüde, tibia arkasında orta kısmı daha parlak hiperintens kitle lezyonu. **(c)** Önceki dinamik subtraksiyon görüntüde en parlak alandan (küçük yuvarlak) elde olunan kinetik eğride canlı tümörle uyumlu erken ve yüksek kanlanma.

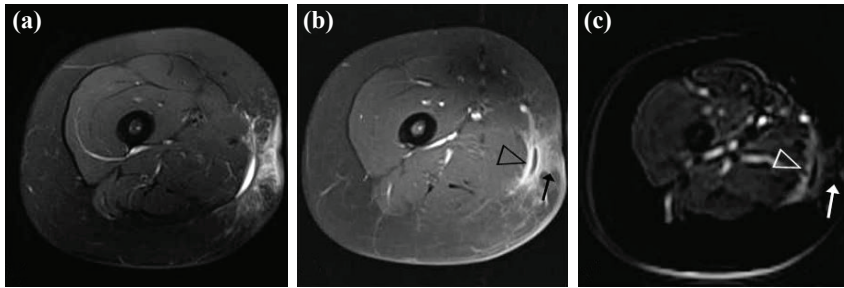
erken dönem parlaklaşma tümöre ait iken, geç dönemde sinyal artışı yangısal yanıtın göstergesidir (Şekil 7). Seromada geç dönem subtraksiyon görüntülerde düzgün periferik parlaklaşma mevcut olup (Şekil 8), hiçbir fazda lezyon içinde sinyal parlaklaşması izlenmez.^[9,10,12-14]

Tedavi takibi ve lokal yineleme izleminde diğer yöntemler

Difüzyon MRG: Difüzyon ağırlıklı MR (dMR) kontrast madde uygulanmadan kullanılan bir MR tekniğidir ve elde olunan görüntüler suyun moleküler hareketlerinden kaynaklanmaktadır. Vücudun değişik alanlarında malign ve benign tümör ayırımında kullanılmaktadır. İskelet sistemi tümör-

lerinde de tedavi yanıtını değerlendirmede dMR tekniği kullanılarak tedavi yanıtı değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda yöntemin sınırları bildirilmektedir. Halen D-MR tedavi yanıtı ve yineleyen tümör değerlendirilmesinde en etkin MR tekniğidir.^[13,15]

PET BT: F-18 FDG PET ve BT kombinasyonu sarkomların evrenmesi ve ileri hastalıkta tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır. Ancak kemoterapi sırasında kullanılan ifosfamidin tümör içinde inflamatuvar yanıtı arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle de ifosfamid kombinasyonunun kullanıldığı tedavilerde neoadjuvant tedaviyi takiben SUV değerinde yükselme yanılışlıkla kötü yanıt



Şekil 8. Seroma, liposarkom tanılı hasta, neoadjuvant radyoterapi ve ekstremitte kurtarıcı operasyon sonrası 3. ay MR kontrolü. **(a)** Aksiyel T2-A YB görüntüde, uyluğun medyalinde fasyayı içine alan yarım ay biçiminde, hiperintens kitle lezyonu ve komşuluğunda cilt altı yağ dokusunda ödem ve ciltte operasyon ile uyumlu değişiklikler. **(b)** Aksiyel +K T1-A YB görüntüde, kitlenin çevresinde (açık ok) ve cilt altı yağ dokusunda (ok işareti) parlaklaşma var. **(c)** Aksiyel D-MR erken faz subtraksiyon görüntüde kitlenin çevresindeki parlaklaşma (açık ok) vasküler yapılardan daha düşük ve cilt altı yağ dokusunda statik görüntülere göre daha zayıf parlaklaşma.

olarak yorumlamaya neden olabilmektedir, özellikle büyük ve iç yapısı heterojen tümörlerde bu durum daha belirgin olabilmektedir.^[16] Yumuşak doku sarkomlarına yönelik yapılan bir çalışmada neoadjuvant tedavi sonrası SUV değerinde %35 ve üzerindeki azalmanın iyi yanıtı belirlemede %100 duyarlılık, %67 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir.^[7,13,16,17]

Yumuşak doku sarkomlarında izlem protokolü

İskelet sistemi tümörlerinin tamamında tanı aşamasında ilk kullanılacak yöntem direkt radyolojik incelemedir. Manyetik rezonans incelemede D-MR standart inceleme protokolünde yer almaktadır. Ancak bu şekilde tedaviye yanıtındaki nekroz oranını doğru olarak belirlemek olasıdır. Tanı sonrası seçilecek tedavi protokolü bittikten sonra 2-3. haftada tedaviye yanıtı saptamak için standart ve D-MR yapılmalıdır. Ekstremitte kurtarıcı operasyon ve gerekli olgularda ilave radyoterapiyi takiben ilk 3.ay sonunda ilk kontrol MR yapılmalıdır. Değişik kaynaklar ilk yıl içinde kontrol MRG'nin 3-6 ay sıklıkla yapılmasını önermektedir. Süre seçiminde tümörün büyüklüğü, derecesi, neoadjuvan tedaviye yanıtı ve ilk biyopsinin intra lezyoner olup olmadığının bilinmesi önemlidir. Radyoterapiye sekonder değişiklikler ilk 1 yıl devam edebileceğinden ilk yılki izlem protokolünde dinamik MRG göz ardı edilmemelidir. Daha sonraki izlemlerde düşük dereceli lezyonlarda 5 yıl süre ile yıllık, yüksek dereceli lezyonlarda ilk 3 yıl için 6 aylık periyotlarda MR yapılması ve burada D- MR incelemenin tümör yineleme izlemi bölümünde tanımlandığı gibi kullanılması gerekmektedir. Eğer hasta hastalısız 3 yılı geçirmişse daha sonraki izlemler yıllık periyoda döndürülmelidir.^[7,12]

Kaynaklar

1. Chhabra A, Soldatos T. Soft-tissue lesions: when can we exclude sarcoma? *AJR Am J Roentgenol* 2012;199(6):1345-57.
2. Walker EA, Fenton ME, Salesky JS, Murphey MD. Magnetic resonance imaging of benign soft tissue neoplasms in adults. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1197-217,
3. Papp DF, Khanna AJ, McCarthy EF, Carrino JA, Farber AJ, Frassica FJ. Magnetic resonance imaging of soft-tissue tumors: determinate and indeterminate lesions. *J*

4. Bone Joint Surg Am 2007;89 Suppl 3:103-15.
5. De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur Radiol* 2000;10(2):213-23.
6. Chen CK, Wu HT, Chiou HJ, Wei CJ, Yen CH, Chang CY, et al. Differentiating benign and malignant soft tissue masses by magnetic resonance imaging: role of tissue component analysis. *J Chin Med Assoc* 2009;72(4):194-201.
7. Davies AM. Plain radiography, angiography and computed tomography. In: de Schepper AM, Vanhoenacker FM, Parizel PM, Gielen J, editors. *Imaging of soft tissue tumor*. 3rd ed. Berlin: Springer; 2006. p. 31-42.
8. Aga P, Singh R, Parihar A, Parashari U. Imaging spectrum in soft tissue sarcomas. *Indian J Surg Oncol* 2011;2(4):271-9.
9. Kenney RJ, Cheney R, Stull MA, Kraybill W. Soft tissue sarcomas: current management and future directions. *Surg Clin North Am* 2009;89(1):235-47,
10. Shapeero LG, Vanel D, Verstraete KL, Bloem JL. Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging for Soft Tissue Sarcomas. *Semin Musculoskelet Radiol* 1999;3(2):101-14.
11. Verstraete KL, Lang P. Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *Eur J Radiol* 2000;34(3):229-46.
12. Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp MV. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2003;17(5):509-20.
13. James SL, Davies AM. Post-operative imaging of soft tissue sarcomas. *Cancer Imaging* 2008;8:8-18.
14. Wang X, Jacobs MA, Fayad L. Therapeutic response in musculoskeletal soft tissue sarcomas: evaluation by MRI. *NMR Biomed* 2011;24(6):750-63.
15. Vanel D, Shapeero LG, De Baere T, Gilles R, Tardivon A, Genin J, et al. MR imaging in the follow-up of malignant and aggressive soft-tissue tumors: results of 511 examinations. *Radiology* 1994;190(1):263-8.
16. Subhawong TK, Durand DJ, Thawait GK, Jacobs MA, Fayad LM. Characterization of soft tissue masses: can quantitative diffusion weighted imaging reliably distinguish cysts from solid masses? *Skeletal Radiol* 2013;42(11):1583-92.
17. Iagaru A, Masamed R, Chawla SP, Menendez LR, Fedenko A, Conti PS. F-18 FDG PET and PET/CT evaluation of response to chemotherapy in bone and soft tissue sarcomas. *Clin Nucl Med* 2008;33(1):8-13.
18. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2856-63.

Yumuşak doku sarkomlarında tanı ve tedavi cevabını belirlemede PET/BT

Diagnosis and determining of treatment response in soft tissue sarcoma with PET/CT

Haluk Burçak SAYMAN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

Yumuşak doku sarkomları mezankimal hücrelerden gelişen fibröz doku, yağ dokusu, çizgili kas, düz kas, vasküler ve sinir dokularından kaynaklanan ve erişkin kanserlerinin yaklaşık %0.7'sini çocukluk çağı kanserlerinin ise yaklaşık %6.5'ini oluşturan nadir görülen kanserlerdendir. Tanısında primer tümörü saptamak için sıklıkla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. Metastazları için ise organa özgü yöntemler kullanılmalıdır. Genel olarak sarkomalar yüksek F-18-fluorodeoksiglukoz (FDG) affinitesine sahip olduklarından ilk tanı, biyopsi yerinin saptanması, evrelendirme, yeniden evrelendirme, gradeleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, radyoterapi planlanması endikasyonları için F-18 FDG-PET/BT kullanılabilir. Radyoterapiye sekonder değişiklikler ile nükslerin ayırt edilmesinde de PET/BT'nin avantajları gösterilmiştir. F-18 FDG PET/BT sarkomlarda benign malign ayrımını yapamamakla beraber yüksek grade ile düşük grade arasında ayırım yapmaya da yardımcı olabilir. Özellikle tedavi öncesi ve sonrası kullanılan F-18 FDG PET/BT klinikte, multidisipliner bir yaklaşım ile, yumuşak doku sarkomlarının tanı ve tedavi cevabını belirlemede PET/BT hak ettiği yeri alacak gibi görünmektedir.

Anahtar sözcükler: F-18 FDG PET/BT; yumuşak doku sarkomu.

Soft tissue sarcomas are rare mesenchymal cell tumors that arise from connective tissue, fat, muscle, vascular and nerve tissues and consists of 0.7% of adult, 6.5% of pediatric age cancers. Usually magnetic resonance imaging (MRI) and/or computerized tomography (CT) is used for its diagnosis. Organ specific methods should be used to detect its metastatic disease. Since sarcomas in general, have high F-18 FDG affinity, F-18 FDG PET/CT can be used for initial diagnosis, biopsy guidance, staging, re-staging, grading, therapy monitoring and radiotherapy planning. Its advantages are also demonstrated in differentiating between recurrence and post radiotherapy changes. Although F-18 FDG PET/CT can not differentiate between benign or malignant sarcomas, it may help to differentiate between high and low grades malignant sarcomas. F-18 FDG PET/CT, particularly when it is used before and after treatment with a multidisciplinary approach, will achieve a place that it deserved in diagnostic work-up and assessing response to treatment of soft tissue sarcomas.

Key words: F-18 FDG PET/CT; soft tissue sarcoma.

Yumuşak doku sarkomları embriyolojik gelişim sırasında mezankimal hücrelerden gelişen fibröz doku, yağ dokusu, çizgili kas, düz kas, vasküler ve sinir dokularından kaynaklanırlar. Erişkin kanserlerinin yaklaşık %0.7'sini, çocukluk çağı kanserlerinin ise yaklaşık %6.5'ini oluşturan nadir görülen kanserlerdendir.

En sık görülenler; erişkinde sırasıyla pleomorfik histiyositom, liposarkom, leimyosarkom synovial sarkom, malign sınırlı kılıfı tümörü çocuklarda ise rabdomiyosarkomdur.

Yumuşak doku sarkomlarında primer tümörü saptamak için sıklıkla manyetik rezonans görüntü-

leme (MRG) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır.

Metastatik hastalık araştırılması için ise organa özgü yöntemler kullanılmalıdır:

- Akciğerlerde Bilgisayarlı Tomografi
- Karaciğerde Ultrasonografi
- Beyinde Manyetik Rezonans Görüntüleme
- Kemiklerde Sintigrafi (SPECT/BT)
- Genel amaçlı olarak kullanımı artan PET/BT

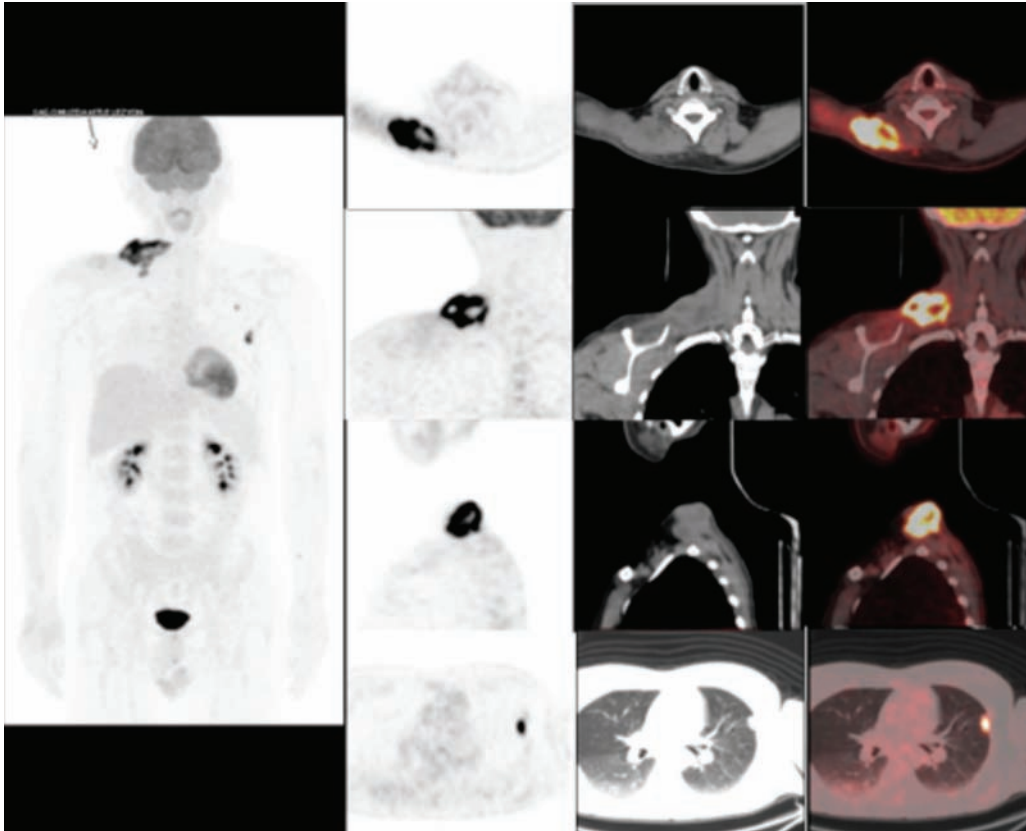
Glukoz metabolizmasında anlamlı heterojenite bulunabilmesine rağmen genel olarak sarkomalar yüksek F-18-fluorodeoksiglukoz (FDG) affinitesine sahiptir. Bu nedenle yumuşak doku sarkomalarında da diğer malign tümörlerde olduğu gibi ilk tanı, biyopsi yerinin saptanması, evrelendirme, yeniden evrelendirme, gradeleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, radyoterapi planlanması endikasyonları için FDG-PET kullanılabilir. 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. Ancak bölgesel yangı ve iyileşme süreçlerine bağlı olarak bazen belirgin FDG tutulumunun da olabileceği akılda tutulmalıdır.

Hücrede FDG birikiminden sorumlu moleküller ise GLUT-1, heksokinaz ve fosfoheksoz izomeraz'dır.

FDG PET-BT görüntülerinde tümörün metabolik aktivitesi standardized uptake value (SUV) değeri ile ortaya konulmaktadır.

Yumuşak doku kitlelerinde benign ile malign ayırıcı tanısı önemlidir. Tedavi stratejisi bu ayırımı göre belirlenecektir. Ancak bilinmelidir ki; PET/BT görüntülerinde benign ve malign lezyonların FDG tutulumları arasında hatırı sayılır örtüşme vardır. PET/BT yumuşak doku sarkomlarında biyopsinin yerini alamaz. Düşük grade'li tümör-



Şekil 1. Sağ omuzda sarkom kitlesi ve sol akciğerde metastaz.

lerde F-18 FDG tutulumu az iken yüksek grade'li tümörlerde yoğundur. Birçok çalışmada SUVmax ile tümör grade'i arasında pozitif korrelasyon bulunmuştur ancak bu parametre low ile intermediate grade ayrımını yapamaz.

Şekil 1'de sağ omuzunda bir yumuşak doku sarkomu tanısı alan hastada kitle içerisinde heterojen karakterde F-18-FDG tutulumu ve ayrıca akciğerde meastatik nodül saptanan hastanın PET/BT görüntüleri görülmektedir. Bu örnekte de görüldüğü gibi PET/BT primer tümör hakkında önemli bilgiler sağlamakla kalmaz aynı zamanda tüm vücut metastazlarının yerini de saptamaya yardımcı olur ve evreleme açısından da yarar sağlar.

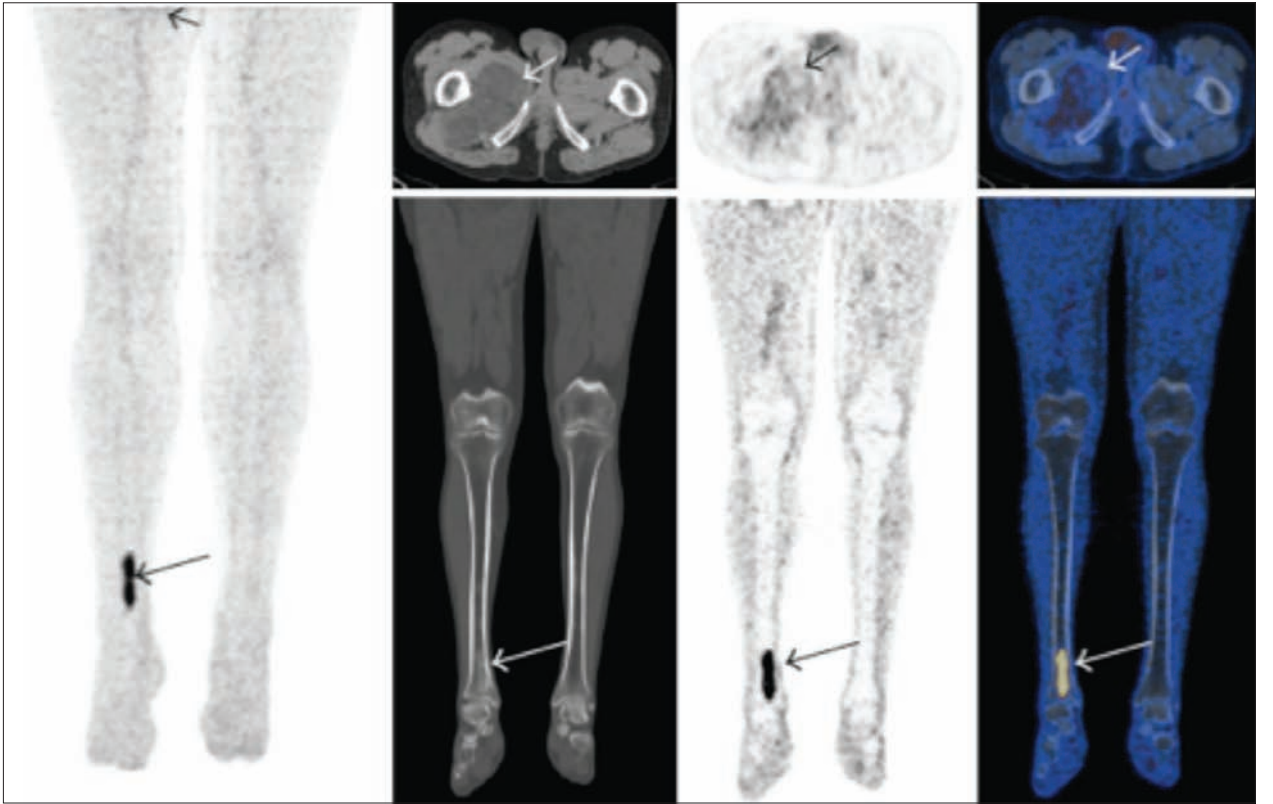
Düşük grade'li yumuşak doku sarkomlarında FDG tutulumu daha düşüktür (Şekil 2). Bu nedenle yanlış negatiflik ihtimali göz ardı edilmemelidir. Bunun yanısıra reaktif hiperplazik lenf bezleri, enflamatuar lezyonlar da PET/BT görüntülerinde F-18-FDG tutulumları ile yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (Şekil 3).

Evreleme amacı ile kullanıldığında F18-FDG PET/BT konvansiyonel yöntemlere oranla akciğer dışında %90-95 daha duyarlı iken akciğerlerde BT daha duyarlı bulunmuştur. Bunun nedenleri arasında solunum artefaktları, yumuşak doku sarkomlarının metasazlarında düşük tutulum, tümörlerin kalbe yakın yerleşimi, tanısız olmayan BT protokolu sayılabilir.

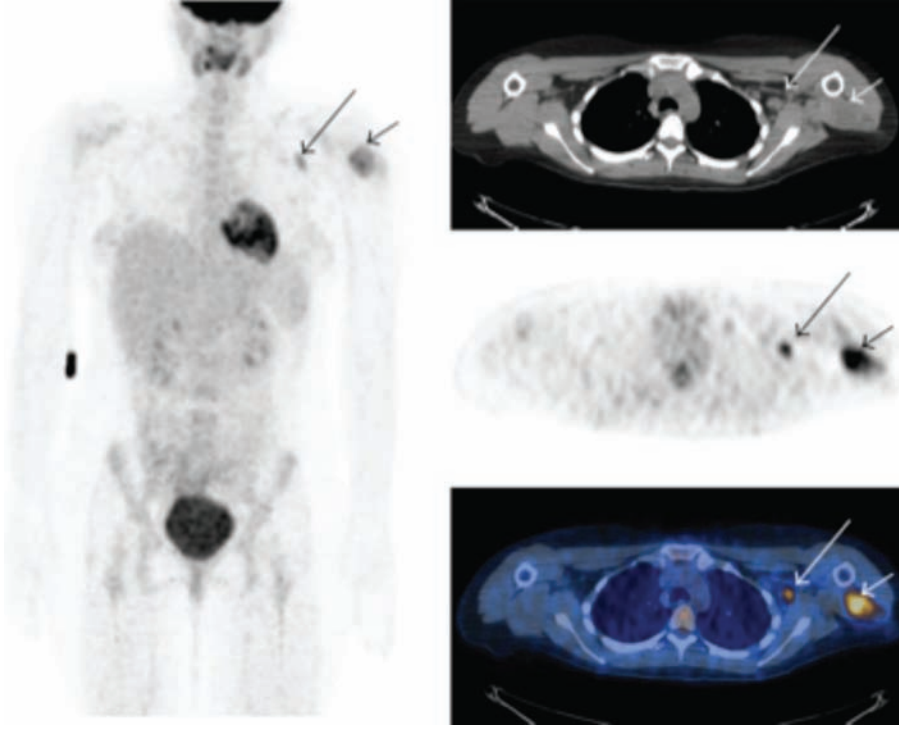
Buna karşın FDG PET/BT'nin konvansiyonel yöntemlerle birlikte kullanıldığı bir çalışmada duyarlılık %91 bulunmuştur.^[1]

Evreleme amacı ile kullanıldığında tek incelemede bir hastanın birden çok sistem metastazlarını ortaya koymak için ideal bir yöntemdir (Şekil 4).

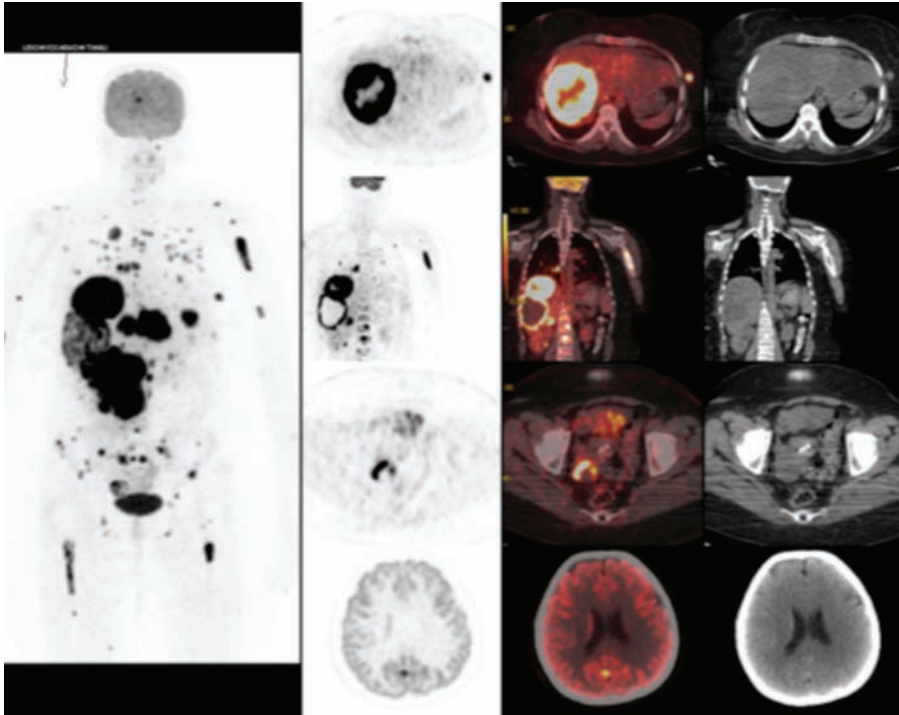
Yeniden evreleme yapılan bir tedaviden sonra, takip aşamasında herhangi bir nüks veya yeni bir metastaz araştırılması amacı ile yapılır. Lokal veya uzak nüksü saptamak için FDG PET duyarlılığı, özgüllüğü ve doğruluğu yüksek bir yöntemdir. PET/BT ile hibrid görüntüleme, tek başına tanısız BT



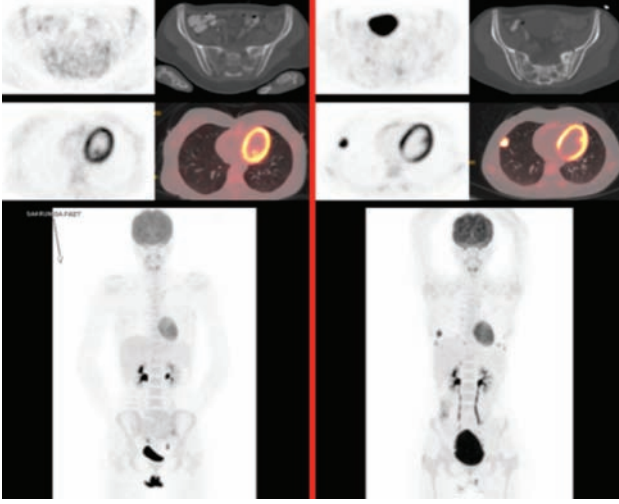
Şekil 2. Sağ femoral bölgede düşük grade'li miksoid liposarkom (SUV: 2.6) ve sağ tibiadaki fibröz displazi (SUV: 7.4); MIP, BT, PET ve PET/BT füzyon görüntüleri.



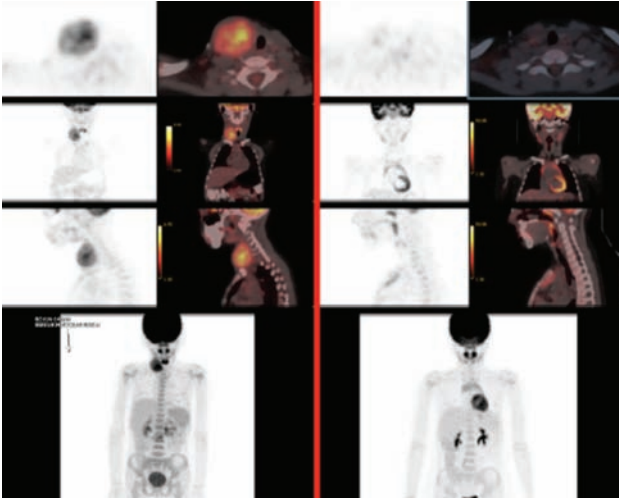
Şekil 3. Sol deltoid kasda malign histiyositom (SUV:6.5) (kısa ok) yanında hipermetabolik sol aksiller lenf bezi (SUV 4.4) (uzun ok). Biyopsi sonucunda lenf bezinde reaktif hiperplazi olduğu, metastaz olmadığı saptanmıştır. Solda MIP ve sağda yukarıdan aşağıya doğru BT, PET ve PET/BT görüntüleri.



Şekil 4. Yumuşak doku sarkomlu bir hastanın karaciğer, akciğer, kemik, lenf bezi ve beyin metastazları tek bir PET/BT incelemesi ile ortaya konularak doğru evreleme yapılabilir.

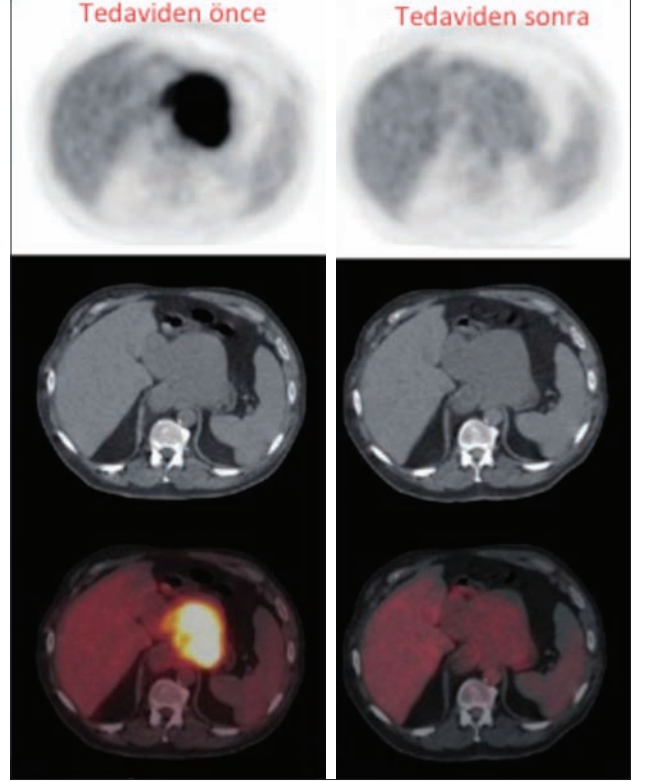


Şekil 5. Sakrumda PNET tanılı kitlesi olan hastada tedavi sonrası yeniden evreleme amacı ile tedavi öncesi (sol) ve sonrası (sağ) yapılan iki PET/BT incelemesinde primer tümörde metabolik gerileme saptanmış ancak hastanın sağ akciğerine ait kesitler incelendiğinde daha önce olmayan hipermetabolik bir metastatik nodül görülmektedir.



Şekil 6. PET/BT ile boynunda berrak hücreli sarkom kitlesi saptanan (sol) olguda tedavi sonrasında tümör kitlesinde küçülme ve FDG tutulumunda tama yakın azalma görülmektedir (sağ). Tedavi sonrası PET görüntülerinde reaktif timik hiperplazi gelişmesi dikkati çekmiştir. Gastrointestinal stromal tümörlerde tirozin kinaz tedavisi başarı ile kullanılmaktadır. Bu olgularda da F-18-FDG PET ile tedavi takip edilmekte ve tedaviye cevap başarı ile belirlenebilmektedir (Şekil 7).

veya tek başına PET'e göre daha doğru yeniden evreleme sağlar. Bazı olgularda primer tümör tedaviye cevap verse dahi tüm vücut PET/BT görüntüleri sayesinde uzak metastazlar saptanabilir (Şekil 5).



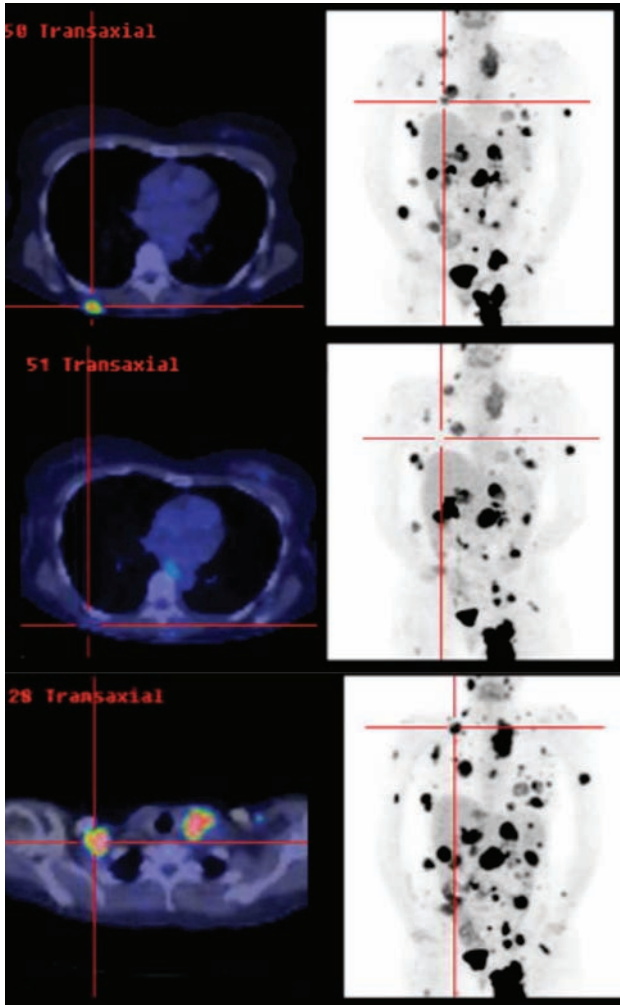
Şekil 7. (a, b) Altı günlük TKI tedavisi sonrasında bir mide GIST olgusunda tümör hacmi değişmemekle beraber FDG ile tam metabolik cevap izlenmektedir.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2014 Yumuşak Doku Sarkom kılavuzunda PET'in dokunun derinlerinde yer alan, 3cm'den büyük, yüksek grade'li ekstremitte yumuşak doku sarkomlarında kemoterapiye histopatolojik cevabı belirlemede yararlı olabileceği bildirilmiştir. SUV max değerinin sarkom grade'i ve prognozu ile korelasyon gösteren bağımsız bir faktör olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.

Yavaş gelişen bir sarkomda kemoterapi esnasındaki düşük hızlı ilerlemeler BT ile takip edildiğinde, tümör hacmi fazla değişmediği takdirde, yanlışlıkla durağan hastalık olarak değerlendirilebilir. Buna karşılık, kemoterapiye cevap alınmakla beraber benign dokular ve fibrotik değişiklikler de BT'de yanıltıcı olabilir. İşte bu gibi durumlarda, gereksiz masrafi ve toksisiteyi engellemek ve daha etkin tedavi sunabilmek için FDG PET/BT ile metabolik görüntüleme yardımcı olur. Şekil 6'da berrak hücreli sarkom tanısı ile tedavi edilen bir hastanın tedavi sonrası tama yakın morfolojik ve metabolik regresyonu görülmektedir.

NCCN 2014 GIST kılavuzunda PET ile TKI tedavisinin etkinliğinin değerlendirilebileceği ancak bu amaçla kullanılacak ise muhakkak tedavi öncesi inisyel PET görüntülemesinin de yapılması gerektiği bildirilmiştir. İki inceleme arasında en az 2-4 hafta süre olması tavsiye edilmiştir.

RECIST kriterlerine göre kemoterapiye histopatolojik cevap, %95 ve üzerinde tümör nekrozu olarak tarif edilir. Histopatolojik olarak cevap alınan olgularda SUV'de %60 azalma esas alındığında, cevabı tahmin etmek açısından, F-18-FDG PET/BT %100 duyarlı ve %71 özgül bulunmuştur. [2] SUV'de %35 azalmanın esas alındığı diğer bir



Şekil 8. (a) Metastatik malign melanom hastasında inisyel ve (b) KT'nin ikinci haftasında toksikasyon nedeniyle ilaç dozunda azalma yaptıktan sonra lezyonların bazılarında ilerleme bazılarında gerileme; (c) 4 hafta sonra ilerleme ile uyumlu görüntüler.

çalışmada ise FDG PET/BT %100 duyarlı, %67 özgül bulunmuştur.[3]

PET görüntüleri öylesine hassastır ki, tedaviye iyi cevap alınırken toksisite nedeniyle tedaviye ara verilen olgularda hastalığın tekrar ilerlediğini gösterir (Şekil 8). Gerçekten de preoperatif kemoterapi hastalarında erken tedavi cevabı belirlemede PET'in RECIST kriterlerinden daha üstün olduğu 2014 NCCN Yumuşak doku sarkomu kılavuzunda da belirtilmiştir.

European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) FDG PET ile tedaviye cevap kriterlerini tam metabolik cevap, kısmi metabolik cevap, stabil hastalık ve progresyon olarak tanımlamıştır.

F-18-FDG PET radyoterapi alanının daha hassas planlanabilmesi için de kullanılmaktadır. Fonksiyonel görüntülerden yararlanmak radyoterapi planlamasına belirgin bir katkı sağlar ve ışınlanmanın canlı tümör kütleline sınırlandırılması avantajını getirir. Böylece IMRT ile doz arttırımı FDG tutulumu yüksekliği ile tanımlanan yüksek biyolojik aktiviteli alanlarda gerçekleştirilir.

Sonuç olarak yayınlanan çalışmalara göre yumuşak doku sarkomlarında neoadjuvan tedavinin ilk küründen ve tedavinin tamamlanmasından sonra F-18-FDG PET ile ölçülen metabolik değişiklikler ile histolojik cevap hakkında önceden tahmin yürütülebilir. Histolojik cevabı önceden belirlemek açısından PET ile belirlenen metabolik cevabın RECIST kriterlerine göre belirlenen morfolojik cevaptan daha üstün olduğu görülmektedir. Ancak çalışmalardaki küçük hasta grupları, çalışmalar arasındaki farklı sonuç göstergeleri, farklı sarkom türleri elde edilen bulguların daha geniş topluluklara yansıtılmasını güçleştirmektedir. Görüntüleme protokollerinin de standardize edilmesi önem taşımakta olup EORTC ve NCCN tarafından bu amaçla SUV ölçümü ve tedaviye cevapla ilgili tanımlamalar yayınlanmıştır.

Klinikte, multidisipliner bir yaklaşım ile, yumuşak doku sarkomlarının tanı ve tedavi cevabını belirlemede PET/BT hak ettiği yeri alacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5435-41.
2. Evilevitch V, Weber WA, Tap WD, Allen-Auerbach M, Chow K, Nelson SD, et al. Reduction of glucose metabolic activity is more accurate than change in size at predicting histopathologic response to neoadjuvant therapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008;14(3):715-20.
3. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2856-63.

Yumuşak doku sarkomlarında görüntü eşliğinde biyopsi

Image-guided biopsy of soft tissue sarcomas

Ahmet BAŞ, Fatih GÜLŞEN, Fatih KANTARCI

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yumuşak doku sarkom şüphesi biyopsileri teknik olarak zor olmasa da, biyopsi yapılması ve planlanması dikkatlice, nihai rezeksiyon gözönünde bulundurularak yapılmalıdır. Yumuşak doku kitlelerinin çoğunda tru-cut biyopsi minimal invaziv olarak ayaktan uygulanabilir. İnce iğne biyopsisinin aksine tru-cut biyopside doku yapısı korunur. Tru-cut biyopsisinin %84-90 oranında tanısalla doğruluğuna sahip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Görüntü eşliğinde biyopsi; yumuşak doku sarkomları.

Although not technically challenging, the planning and execution of the biopsy of a suspected soft tissue sarcoma should be performed with care and consideration of the definitive resection procedure. For most soft tissue masses, a core needle biopsy is preferred as it is minimally invasive and can be performed in clinic. Unlike fine needle aspirates, the core biopsy preserves tissue architecture for the pathologic examination. Core needle biopsy has been shown to have a diagnostic accuracy of 84–90%.

Key words: Image-guided biopsy; soft tissue sarcomas.

Yumuşak Doku Sarkomları

Yumuşak doku sarkomları başlığı altında birbirinden farklı histolojik tipte, sağ kalım ve tedavi yaklaşımları açısından farklılıklar gösteren bir grup malign tümör yer almaktadır. Bu tümörler embriyonik mezodermden köken alırlar. 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 sağ kalım açısından en önemli belirleyici olup, tümör boyutu ve derinliği de diğer önemli prognostik faktörlerdir. Geniş lokal eksizyon ve radyoterapi temel tedavi yaklaşımlarıdır ve bazı histolojik alt tiplerde kemoterapi de tedaviye ilave edilmektedir. Ancak uygulanan bu tedavilere rağmen yüksek riskli hastaların yaklaşık yarısı uzak metastazlara bağlı olarak erken dönemde kaybedilmektedir.^[1-4]

Tanı ve Görüntüleme

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, intrakranyal uzanım, hava yolunun tıkanması vb.).^[1,2]

Fizik muayeneyi takiben özellikle ekstremitelerde ve pelvis yerleşimli lezyonlarda tercih edilmesi

gereken görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntülemedir (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 de tedavi yaklaşımını belirlemede dikkate alınmalıdır.^[5,6]

Görüntü Eşliğinde Biyopsi

Yumuşak doku sarkom şüphesi olan lezyonlarda biyopsi teknik olarak zor olmasa da, yapılması ve planlanması dikkatlice, nihai rezeksiyon gözönünde bulundurularak yapılmalıdır. Yumuşak doku kitlelerinin çoğunda tru-cut biyopsi minimal invaziv olarak ayaktan uygulanabilir. İnce iğne biyopsisinin aksine tru-cut biyopside doku yapısı korunur. Tru-cut biyopsisinin %84-90 oranında tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir.^[7,8] Ayrıca ayaktan yapılabilmesi nedeniyle eksizyonel biyopsiye göre hasta ve sağlık sistemi için maliyet avantajına sahiptir.^[8] Ultrason eşliğinde yapılan biyopsiler hayati anatomik yapılardan ve nekrotik alanlardan sakınma avantajına sahiptir. 1996 yılında yayınlanan bir çalışmada, tedavinin yapılacağı üçüncü basamak sağlık kuruluşu öncesinde yapılan biyopsilerde 12 kata kadar ulaşan oranlarda tanısal hatalar, komplikasyonlar ve tedavi seyrinde değişiklikler izlenmiştir.^[9] Sinoviyal sarkom, epiteloïd sarkom, rabdomyosarkom ve berrak hücreli sarkom da lenf nodu metastazının daha sık görüldüğü akılda bulundurulmalıdır.^[10,11] Lenf nodu metastazları yaklaşık %6 olarak tahmin edilmektedir.^[10] Biyopsi sonucu bu tanılardan biri gelen hastalarda dikkatli bir fizik muayene ve görüntülemelerin büyümüş lenf nodları açısından tekrar gözden geçirilmesi şarttır. Eğer büyümüş lenf nodu saptanırsa rezeksiyon sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmekle birlikte, bunun uzun dönem sağ kalım üzerine etkisi tartışmalıdır.^[10,12]

Derin yerleşimli tümörlerde BT veya USG eşliğinde biyopsiler alınmalıdır. Diğer bir önemli husus ise; doku içinde tümoral implantasyonu önlemek amacıyla; biyopsi alınırken iğnenin izle-

mesi gereken rotanın, sonradan yapılacak cerrahi girişim ve/veya radyoterapi alanı içine dahil edilmesidir. 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 ekzenine uygun şekilde, uzunlamasına yapılmasıdır. Aksi takdirde, insizyonun tamamının radyoterapi alanına dahil edilmesi gerektiğinden, paralel insizyonlar bu alana girecek dokuların miktarını artırmaktadır.^[13,14]

Sonuç

Yumuşak doku sarkom biyopsilerinin yapılması ve planlanması dikkatlice ve nihai rezeksiyon gözönünde bulundurularak yapılmalıdır. Yumuşak doku kitlelerinin çoğunda tru-cut biyopsi minimal invaziv olarak ayaktan uygulanabilir. İnce iğne biyopsisinin aksine tru-cut biyopsisinin daha yüksek oranında tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir.

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, Ranchère 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. Heslin MJ, Smith JK. Imaging of soft tissue sarcomas. Surg Oncol Clin N Am 1999;8(1):91-107.
6. 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.
7. Adams SC, Potter BK, Pitcher DJ, Temple HT. Office-based core needle biopsy of bone and soft tissue malignancies: an accurate alternative to open biopsy with infrequent complications. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(10):2774-80.
 8. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):644-9.
 9. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):656-63.
 10. Mazon JJ, Suit HD. Lymph nodes as sites of metastases from sarcomas of soft tissue. *Cancer* 1987;60(8):1800-8.
 11. Andreou D, Boldt H, Werner M, Hamann C, Pink D, Tunn PU. Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma subtypes with a high propensity for regional lymphatic spread-results of a large prospective trial. *Ann Oncol* 2013;24(5):1400-5.
 12. Sawamura C, Matsumoto S, Shimoji T, Ae K, Okawa A. Lymphadenectomy and histologic subtype affect overall survival of soft tissue sarcoma patients with nodal metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(3):926-31.
 13. 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.
 14. de Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CD. Soft-tissue sarcomas: an update. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(2):215-20.

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi tedavi

Surgical management of soft tissue sarcoma

Murat HIZ, Okan TOK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yumuşak doku sarkomları nadir görülmesine karşın klinik olarak geç tanı konması nedeniyle toplumsal ciddi bir sağlık problemi oluşturmaktadır. Ağrı, geç semptom olduğundan hastalar büyük tümör kitlesi ile başvururlar. Genellikle alt ekstremitede yerleşim gösteren bu kitleler vücudun her yerinde görülebilmektedir. Heterojen bir grup oluşturduklarından tedavi randomizasyonu kolay olmamaktadır. Esas tedavisinin cerrahi olduğu bu kitleler için kemoterapi ve radyoterapi ameliyat öncesinde veya sonrasında kullanılmaktadır. Erken tanı, yeterli görüntüleme, uygun biopsi, multidisipliner yaklaşım, tecrübeli ve uyumlu bir ekip ile yeterli alt yapıya sahip kurumlarda hastaların iyi sonuçlarla tedavisi mümkündür. Lokal tümör kontrolünün esas belirleyici olduğu bu kitlelerde erken tanı için toplumsal bilgilendirmeye önem verilmelidir.

Anahtar sözcükler: Cerrahi tedavi; yumuşak doku sarkomu.

Soft tissue sarcomas (STS) constitute a social health problem although they are rarely diagnosed. Generally, these masses are localized in the lower extremity but they can be seen in different localizations. Main symptom is pain but it occurs late so patients present with large tumors. Randomization of treatment is not easy because STSs form a heterogeneous group. Primary treatment modality of STS is surgery but chemotherapy and radiotherapy are also used before and after surgery. Early diagnosis, adequate imaging, appropriate biopsy, multidisciplinary approach with an experienced and compliant team and institutions with adequate infrastructure are necessary to treat the patients with good results. For the early diagnosis of these masses whose local control are main determinant on survival, social informing should be regarded.

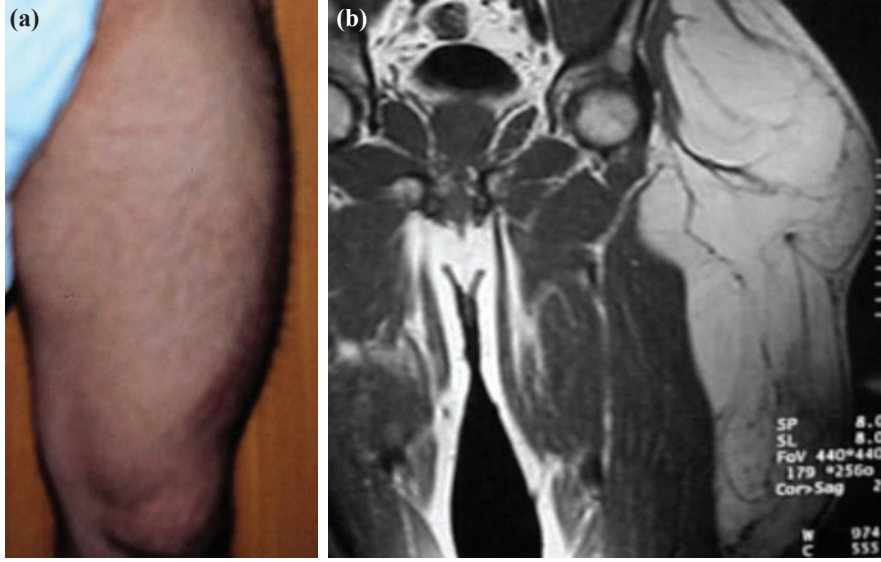
Key words: Surgical treatment; soft tissue sarcoma.

Yumuşak doku sarkomları tüm malignitelerin %1'inden az görülme sıklığı ile nadir tümörler olmakla beraber klinik olarak geç tanı konması nedeniyle toplumsal ciddi bir sağlık problemi oluşturur. Her yıl 100.000 nüfus için 1,8-2 yeni olgu görülür.^[1] Başlıca klinik semptomlar şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybıdır. İlk semptom genellikle ağrısız bir şişlik olduğundan ve toplumda ağrısız şişliklerin ne kadar büyük olursa olsun zararsız olduğu ve tümöre bıçak vurulursa azacağı gibi yanlış kabulünün yaygınlığı nedeniyle hastalar hekime geç başvururlar (Şekil 1).

Yumuşak doku sarkomlu hastalar genellikle genel cerrahi, ortopedi ve travmatoloji ve plastik ve rekonstrüktif cerrahi bölümlerine başvururlar. Aile

hekimliğinin yaygınlaştığı ülkemizde aile hekimlerinin ve toplumun erken tanı olasılığını arttırmak için yumuşak doku sarkomlarında esas tedavinin cerrahi olması nedeniyle bu konuda bilgilendirilmesi gerekmektedir. Tümör ne kadar küçük yakalanırsa cerrahi morbidite o kadar küçük, tedavide başarı şansı ise yüksek olacaktır.

Sarkomlar yumuşak doku tümörlerinin %1'ini oluşturduğundan özellikle ortopedik onkoloji ile uğraşan merkezler dışında en sık görülen yumuşak doku tümörü lipom olduğundan hastalara yağ bezesi sanısı ile lokal anestezi altında, sıklıkla ameliyat öncesi herhangi bir görüntüleme yapılmadan plansız marjinal eksizyon veya kontamine sınırla yetersiz rezeksiyonlar yapılmakta, bazen çıkarılan



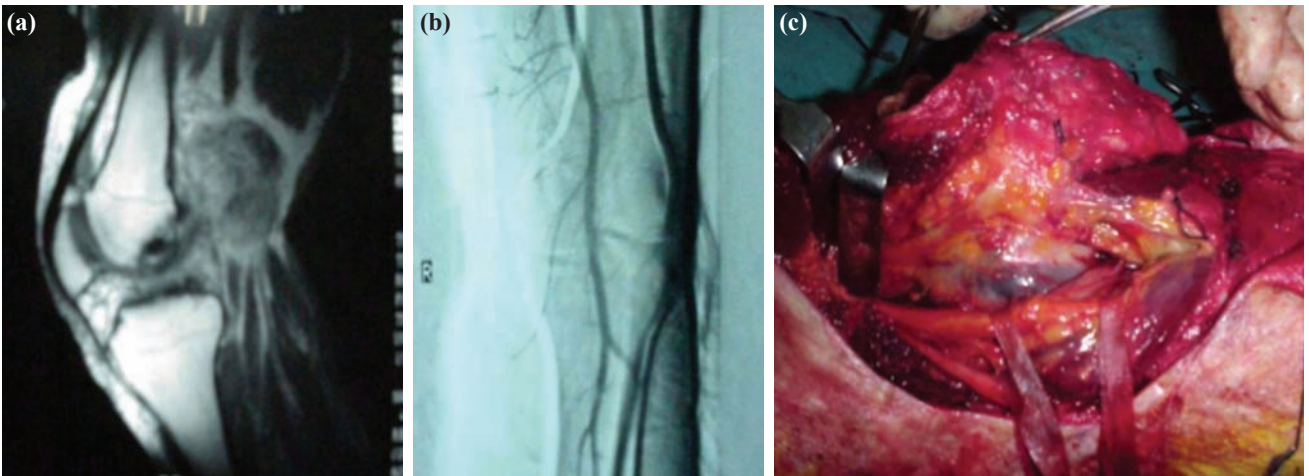
Şekil 1. (a, b) Sol uylukta liposarkom olgusu. Yumuşak doku sarkomları sıklıkla alt ekstremitelerde lokalizedir. Ağrı, geç semptom olduğundan hastalar büyük tümör kitlesi ile başvururlar.

kitlenin histopatolojik incelemeye bile gönderilmediği görülmektedir. Eğer hastanın kitlesi patolojiye gönderildiyse patoloji raporunda kitlenin sarkom olarak rapor edilmesi hem hasta hem de ameliyatı gerçekleştiren hekimi zor durumda bırakmaktadır.

Yumuşak doku sarkomlarının lokalizasyonu dikkate alındığında %12 baş boyun, %10 gövde, %13 üst ekstremitede, %65 alt ekstremitede yerleştikleri görülmektedir.^[2] Erkeklerde kadınlardan hafifçe fazla görülür. Her yaşta görülebilmekle

beraber 6. dekatta tepe yapar. İleri yaşlarda indifferansiye pleomorfik sarkom ve liposarkom fazla görülürken gençlerde sinovial sarkom ve epitelioid sarkom daha siktir (Şekil 2).

Yumuşak doku sarkomları heterojen bir grup olup 50 civarında histolojik tip bulunur. Bu heterojenite ve tümörlerin histolojik yapısının homojen olmayışı ilave tedavilerin randomizasyonunda problemler oluşturur. Yumuşak doku sarkomlarının ideal tedavisini sağlamak için erken tanınmaları



Şekil 2. Epitelioid sarkom nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan bir hastanın manyetik rezonans inceleme görüntüsü (a), anjiyografik incelemesi (b) ve intraoperatif görüntüsü görülmekte. Genç hastalarda epitelioid sarkom sık görülen yumuşak doku sarkomlarından.

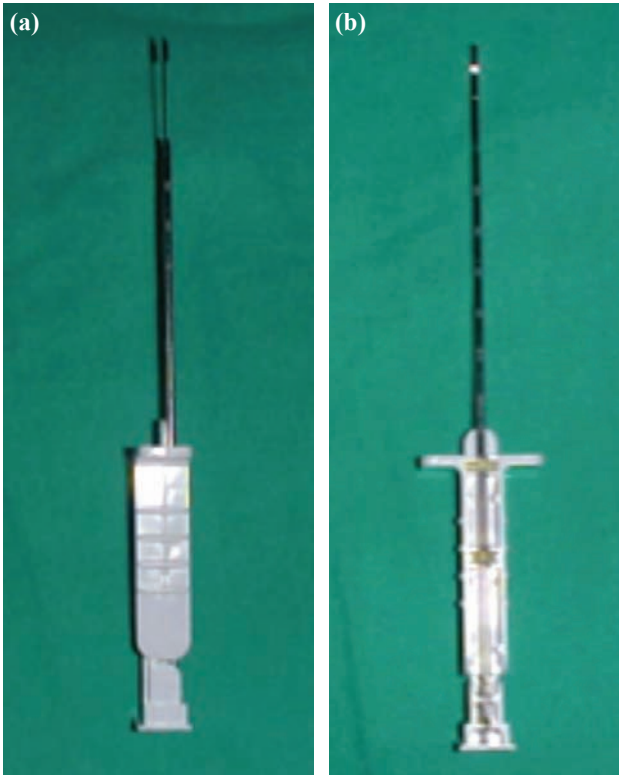
gerekmektedir. Özellikle 5 cm çapından büyük, derin fasya altında yerleşimli, immobil kitleler habis olarak düşünülmeli ve ameliyat öncesinde ultrason (US) ve manyetik rezonans (MR) ile yeterli olarak incelenmelidir. Tümör çevresi ödem, tümörde heterojen görünüm, nekroz mevcudiyeti gibi bulgular habaseti düşündürmelidir. Olgu öncelikle biopsi yapılarak histopatolojik tanıya varıldıktan sonra tedavi planlanmalıdır.

Biopside tercih edilen yöntem öncelikle kesici iğne (tru-cut) biopsisidir. Tek bir giriş deliğinden US veya bilgisayarlı tomografi (BT) altında tümörün nekrotik olmayan diagnostik kısımlarından 3-5 1 mmx20 mm doku sütunu ve öncesinde 16F iğne ile ince iğne aspirasyon biopsisi yüksek özgüllük ve güvenilirlik ile deneyimli bir patolog tarafından tanıya götürebilir (Şekil 3). Kesici iğne biopsisinin sonuç vermediği durumlarda sonraki ameliyat insizyonunu etkilemeyecek şekilde ekstremitenin uzun eksenine paralel (longitudinal) bir insizyonla tümörün bulunduğu kompartmandan başka kompartmanları kontamine etmeden insizyonel biopsi yapılır. Kesici iğne biopsisi giriş deliği biopsi es-

nasında çini mürekkebi veya cilde yapılacak küçük bir insizyon (1-2 mm) skar ile belirlenmelidir. Çünkü definitif ameliyat esnasında biopsi traktının çıkarılması gerekmektedir. Biopsi öncesinde ve sonrasında olgu kemik ve yumuşak doku tümörleri konseyinde tartışılmalıdır. Yumuşak doku sarkomları nadir görülen tümörler olduğundan konuda deneyimli merkezlerde multidisipliner anlayışla tedavi edilmelidir. Konsey ortopedi ve travmatoloji uzmanı, patolog, radyolog, radyasyon onkolojisi uzmanı ve medikal onkologdan oluşur. Gerektiğinde damar cerrahisi, plastik ve rekonstrüktif cerrahi uzmanı ve beyin cerrahı gibi üyeler de dahil edilebilir. Konseyde ideal olarak fizik muayene, radyolojik özellikler dikkate alınarak biopsi tipi belirlenir. Patolojik tanı klinik ve radyolojik özellikler dikkate alınarak konduktan sonra tedavi planlaması yapılır.

Tedavi yöntemleri cerrahi, cerrahi ve postoperatif radyoterapi, neoadjuvant kemoterapi ve radyoterapiyi takiben cerrahi şeklinde gruplanabilir. Biopsi öncesinde eksizyonel biopsiye karar verilecek ise bunun mutlaka 5 cm'den küçük, yüzeysel yerleşimli en az ultrason ile görüntülenmiş, tercihen MR incelemesi yapılmış ve malignite kriterleri taşımadığı yönünde kuvvetli bir kanı varsa ve kontamine olmayan sınırla enblok rezeksiyon tarzında yapılması gereklidir. Selim veya habis insan vücudundan çıkarılan tüm kitleler makroskopik olarak ne kadar selim görünümlü olsalar da patolojik incelemeye gönderilmelidir.

Yumuşak doku sarkomlarında tedavinin amacı lokal tümör kontrolü, sistemik ve lokal metastazların önlenmesi ve şifanın elde edilmesidir. Etkin tedavi parametreleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Heterojen bir grup olan yumuşak doku sarkomlarının radyoterapi ve kemoterapiye duyarlılıkları tartışmalı olmakla beraber, lokal kontrolde cerrahinin tümörü vücuttan uzaklaştırmak açısından etkinliği tartışmasızdır. Ancak cerrahi iyi planlanmalı ve tümörsüz bir sınırla sonlanmalıdır. Tümörden parça bırakılması makroskopik veya mikroskopik olarak kabul edilemez. Debulking veya tümör içeriğinin vakum aspirasyonu uygulanması gereken yöntemlerdir. Cerrahi sınır mutlaka histopatolojik olarak değerlendirilmeli ayrıca

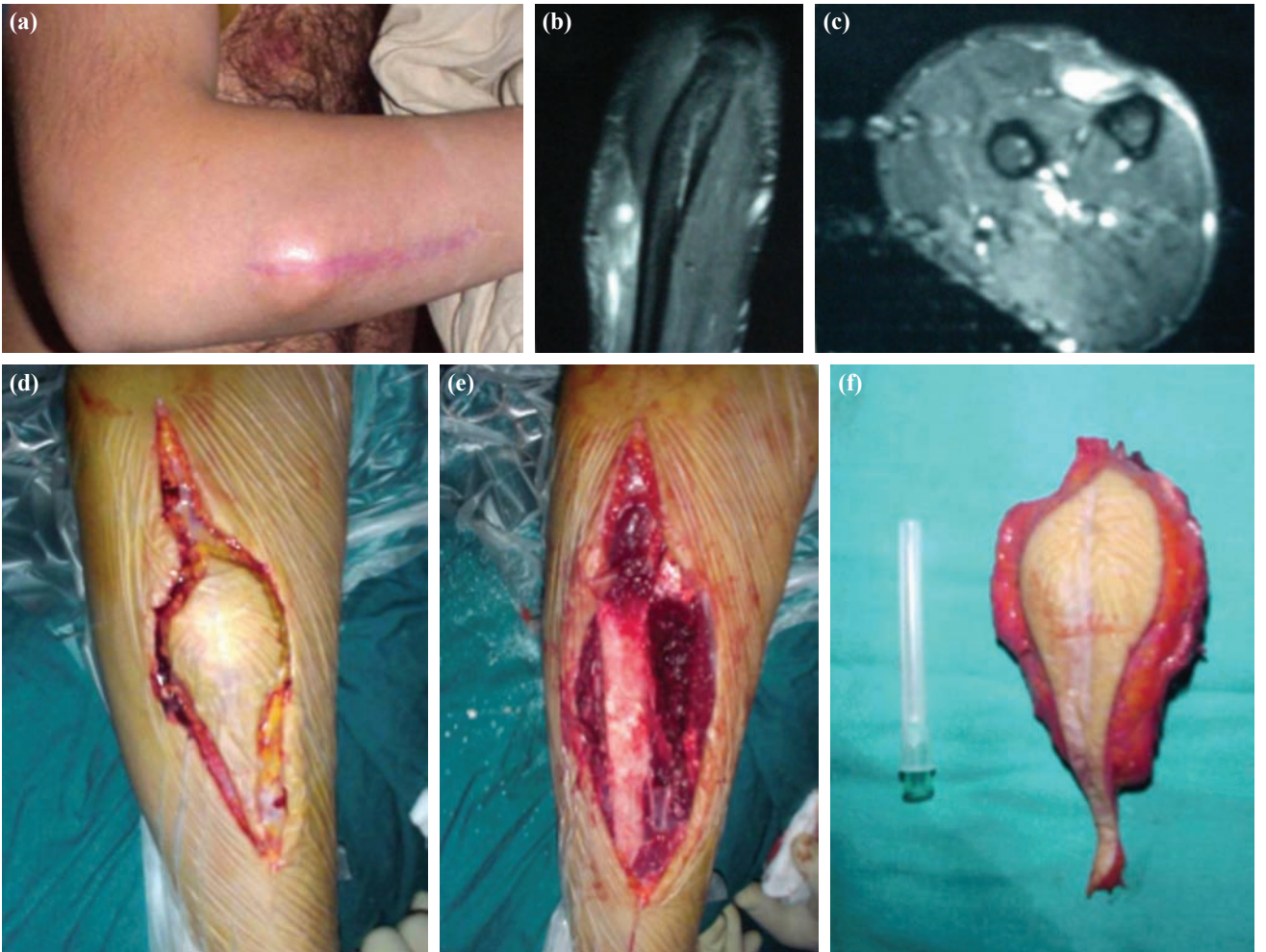


Şekil 3. (a, b) Kesici iğne biopsisi için kullanılan materyal.

haritalama yöntemi ile eğer neoadjuvan bir tedavi uygulanmışsa tümörün nekroz yüzdesi hesaplanmalıdır.

Cerrahi öncesinde direk grafi ile tümör içi kalsifikasyon varlığı, komşu kemikler ile tümörün ilişkisi; US ile tümörün gerekirse derinliğinin, vaskülaritesinin ve ekstremitedeki yaygınlığının işaretlenmesi ile olası cerrahi sınırın belirlenmesi; MR ile T1, T2, yağ baskılama ve STIR sekansları ile tümörün içeriğinin belirlenmesi, damar, sinir, periost yapıları ile ilişkisi, komşu kemikte kemik iliği ödemi veya invazyon ihtimali değerlendirilir (Şekil 4). MR, kortikal invazyon şüphesi varsa yeterli olmayabilir. Bu nedenle BT ile korteks değerlendirilmelidir. PET-BT tümörün tedavi öncesi

SUV değerinin belirlenmesi ve tümörün vücuttaki dağılımı ve lenf metastazları hakkında bilgi vermesi açısından ameliyat öncesi uygulanması giderek önerilen bir modalite olarak öne çıkmaktadır. Akciğer metastazları ince kesit akciğer BT ile bölgesel olası lenf metastazları US ile değerlendirilmelidir. Sinovial sarkom, epitelooid sarkom gibi lokal lenf yayılımı yapması olası tümörlerde klinik olarak 1 cm' den büyük, ağrılı veya ağrısız, US'de malign özellik taşıyan lenf nodları da tümörün cerrahi rezeksiyonu esnasında çıkarılmalıdır. Cerrahi tedavi ne zaman ilk adım olacak, ne zaman preoperatif radyoterapi ve kemoterapiden sonraki basamak olacak tümör konseyinde belirlenmelidir. Genel olarak küçük, yeri itibarı ile geniş cerrahi sınırın kolay sağlanabileceği, postoperatif radyoterapinin



Şekil 4. Malign fibröz histiositom nüksü nedeniyle opere edilen hastanın görüntüleri. Kitlenin inspeksiyon ile görünümü (a), manyetik rezonans görüntüleri (b, c) ve intraoperatif görüntüleri (d-f). Kitlenin çevre dokularla ilişkisi preoperatif olarak detaylı incelenmeli, olası damar, sinir komşulukları dikkatlice değerlendirilmeli ve cerrahi sınır ortaya konmalıdır.

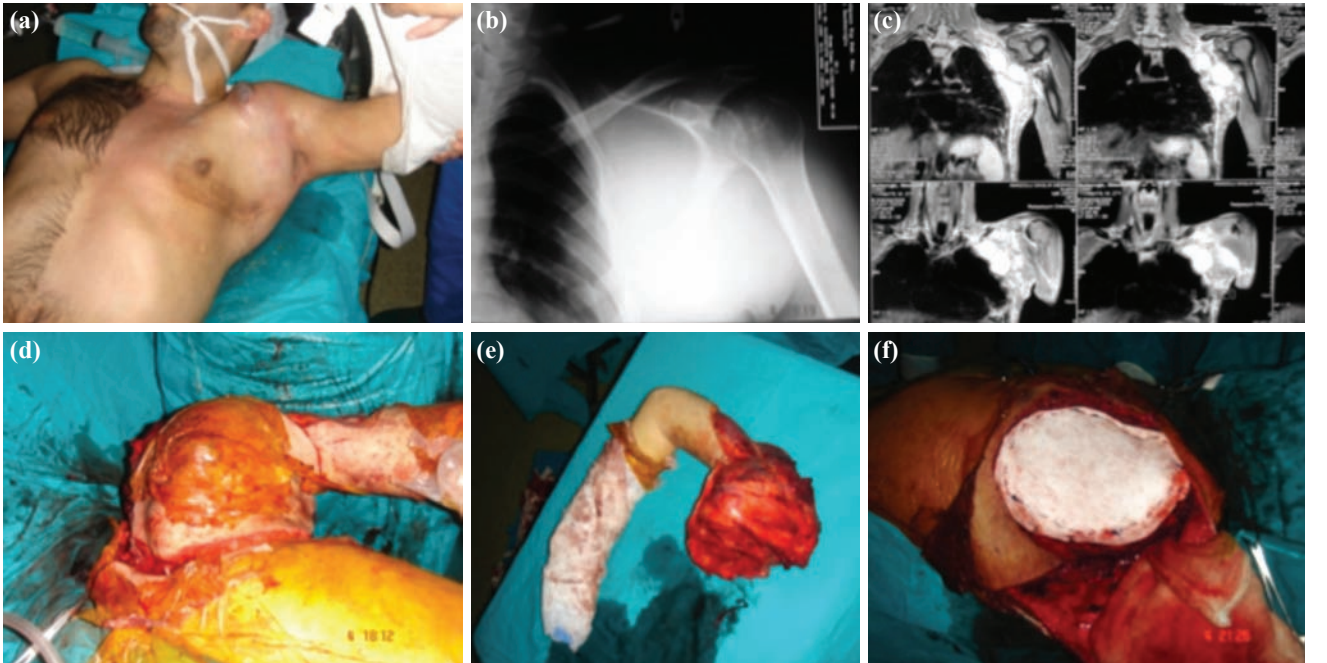
çok geniş bir alan oluşturmayacağı yumuşak doku sarkomlarında ilk tedavi cerrahi olmalıdır.

Cerrahi sınırın mikroskopik planda güvenilirliğini engelleyen en önemli unsur habis tümörlerin gerçek bir kapsülü olmayışı, tümör çevresinde özellikle damar ve sinir yapılarına yakınlık, komşuluk nedeniyle istenildiği kadar tümörün reaktif alanından uzaklaşamayışı ve skip metastaz olasılığıdır. Ayrıca özellikle 8-10 cm'den daha büyük, mikroid ve nekrotik kısmın fazla olduğu tümörlerde tümör psödokapsülünün fragil olması nedeniyle cerrahi manipülasyon esnasında çatlaması ile tümör içeriğinin cerrahi sahaya yayılması ciddi bir problem oluşturur. Lokal nüks tüm habis tümörlerde olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarında da hayatta sağ kalımı etkileyen en etkin risk faktörüdür. Bu nedenle tümör nüksünün en bilinen sebebi de tümörle kontamine cerrahi sınır olduğundan lokal morbidite ne olursa olsun kontamine olmayan cerrahi bir sınır hedeflenmelidir.

Yumuşak doku sarkomlarının cerrahi eksizyonu sonucunda fonksiyonel bir ekstremitede edebilecek doku kalmayacaksa bedeli ne kadar ağır olursa olsun amputasyon olasılığı çok iyi de-

ğerlendirilmelidir (Şekil 5). Son 30 yıl içerisinde muskuloskeletal sistem sarkomlarının lokal rezeksiyonu ve ekstremitenin korunabilmesi ekstremitte koruyucu cerrahi (limb salvage) popüler, amputasyon kadar etkili lokal kontrol sağlayan bir yöntem olarak hekim ve hasta tarafından tercih edilen hale getirmiştir. Hasta ne kadar ölümcül olursa olsun uzuv kaybı yaratan bir tedaviyi kabul etmekte zorlanmaktadır. Bu nedenle giderek geniş cerrahi eksizyon ve bunun meydana getireceği defektlerin rekonstrüksiyonu açısından ileri adımlar atılmaktadır.

Cerrah geniş eksizyonu planlarken anatomik bariyerleri dikkate almalıdır. Ayrıca tümörün invaze ettiği cilt, periost, kemik, arter, ven, dura ve periferik sinir, özellikle pelviste komşu mesane, rektum gibi organlar emniyetli tümörsüz sınıra ulaşmak için sakrifiye edilmelidir. Cilt defektleri rotasyon flebi, serbest latissimus dorsi myokütan flep transferi, kemik defektleri greftleme, internal tespit cihazları (intramedüller çivi, plak vida), interkalar veya modüler tümör rezeksiyon protezi ile rekonstrükte edilir. Arter ve ven rekonstrüksiyonu için otolog safen veni, sentetik damar grefleri, sinir

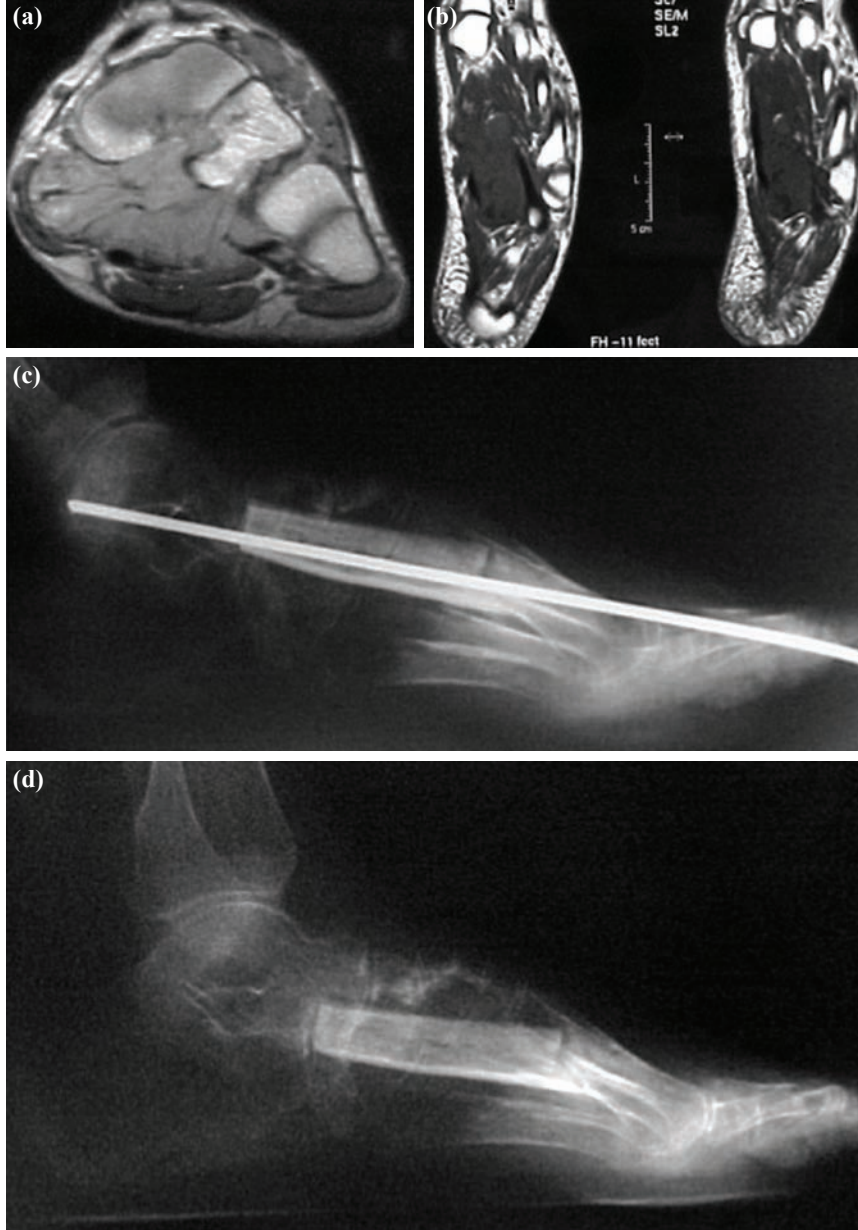


Şekil 5. Desmoid fibrom nüksü nedeniyle amputasyon uygulanarak tedavi edilen bir hastanın görüntüleri. (a) Kitlenin inspeksiyondaki görünümü. (b) Direk grafi görüntüsü. (c) Manyetik rezonans inceleme görüntüsü ve (d-f) intraoperatif görüntüleri. Ekstremitenin sakrifikasyonu gerekli koşullarda mutlaka hastaya sunulması gereken bir tedavi seçeneğidir.

rekonstrüksiyonu için multifasiküler sural sinir rekonstrüksiyonu, sinir scaffoldları ve dura greftleri kullanılabilir. Üriner sistem derivasyonu ve kolostomi ameliyatın bir parçası olacaksa bu mutlaka tümör konseyinde olası radyoterapi alanları ile ilişkisi dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Cerrahi sınır yukarıda bahsedilen metodlarla uzvun korunmasında cerrahi tümör kontrolü avantaj sağlamak-

la beraber deneyimli, birbiri ile uyumlu geniş bir multidisipliner cerrahi yaklaşımı gerektirmektedir.

Cerrahide erişilmesi gereken tümörsüz sınır için 0,5-1 cm adale, 0,5-1 cm kemik, periost, 2-4 cm yağ dokusu, derin fasya, sinovia oldukça güvenilir bariyerler olup sınırdan taviz verilmemelidir. Kontamine cerrahi sınır ile biten cerrahi alan veya



Şekil 6. Ayakta sinovial sarkom olgusu. Hasta preoperatif kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) ile lokal rezeksiyona uygun hale getirilmiştir. Hastanın KT ve RT öncesi manyetik rezonans incelemesi (a), KT ve RT sonrasındaki manyetik rezonans incelemesi (b), erken postoperatif direk grafisi (c) ve geç postoperatif direk grafisi (d) görülmektedir.

Tablo 1

Çalışmanın demografik özellikleri, kitlelerin histopatolojik tipleri ve lokalizasyonları ve tedavi yöntemi hakkında bilgi içeren tablo

	Grup 1 (Neoadjuvant)	Grup 2 (Adjuvant)
Hasta sayısı	52 (E/K: 30/22)	55 (E/K: 31/24)
Ortalama yaş	40.6 (10-65)	47.8 (16-72)
Ortalama takip süresi	28.9 ay (6-81)	28.1 ay (6-69)
Histopatoloji		
Sinovial sarkom	28	13
Malign fibröz histiositom	13	14
Liposarkom	7	22
Fibrosarkom	–	3
Malign mezenkimal tümör	3	–
Rabdomiyosarkom	–	1
Leiomyosarkom	–	1
Malign schwannom	1	1
Lokalizasyon		
Uyluk	27	29
Poplitea	4	3
Kruris	6	3
Üstekstremitte	5	8
Paravertebral	–	2
Pelvis	1	–
Glutea	2	4
Ayak	5	1
Ayak bileği	–	2
Diz	2	2
Psoas	–	1
Tedavi		
	Epirubisin 100 mg/sqm	Lokal geniş eksizyon
	Ifosfamid 4 mg/sqm	Radyoterapi
	Mesna (3 kez 3 hafta ara ile)	
	Lokal geniş eksizyon	
	Radyoterapi	

plansız mikro veya makro tümör kalıntılı ameliyat alanlarının ameliyat sonrasında radyoterapi veya kemoterapi ile kontrolü mümkün değildir.^[3] Bu durumlarda eğer postoperatif radyoterapi yapılacaksa re-eksizyon yani cerrahi alanın ve ameliyat sonrası oluşan hematoma ve tamir dokusunun tamamının geniş eksizyon tarzında çıkarılması gerekmektedir. Uyluk, gluteal bölge, popliteal bölge, aksiller bölge, el bileği ve ayak bileği gibi bölgelerde özellikle derin yerleşimli tümörlerin re-eksizyonu ciddi cerrahi zorluklar oluşturur. Bu durumlarda amputasyon özellikle re-eksizyon yapılamıyor ise hastaya mutlaka teklif edilmelidir. Re-eksizyon ameliyattan 3-4 hafta sonra postoperatif ödemin gerileme-

sinden sonra hematoma ve granülasyon dokusunun kapladığı alanın kontrastlı MR ile değerlendirilmesinden sonra belirlenen alanın 1-2 cm dışından yapılır ve re-eksizyon sonrasında rezeksiyon yatağından frozen biopsi yapılarak mikroskopik olarak güvenli bir yeni sınıra ulaşacak şekilde uygulanır. Yaranın iyileşmesinden sonra (2-3 hafta), alana radyoterapi uygulanır. Kontamine veya makroskopik kalıntılı alana radyoterapi uygulayıp kaçınılmaz olarak nüks oluştuğundan sonra yeniden nüksün çıkarılması kabul edilir bir durum değildir.^[4,5]

Cerrahi tedavi komplikasyonları lokal nüks, fonksiyonel adale gücü kaybı, major damar sinir

Tablo 2

Hastaliksız sağkalım Grup 1'de daha iyi olmasına rağmen genel sağkalım açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır. Lokal nüks oranı Grup 2'de daha fazla iken yara iyileşme gecikmesi açısından anlamlı fark bulunmamıştır

	Grup 1 (Neoadjuvant)	Grup 2 (Adjuvant)
Hastaliksız sağkalım	%61.5	%56.3
Genel sağkalım	%71.1	%72.7
Lokal nüks oranı	%9.9 (5/52)	%20 (11/20)
Yara iyileşmesinde gecikme	6/52	8/55

sakrifikasyonu, yara iyileşme gecikmesi, cilt nekrozu, enfeksiyon, kanama ve seroma oluşumu gibi çok geniş bir çerçevede oluşur. Bunların engellenmesi için vasküler dolaşımdan zengin tümörlerde preoperatif embolizasyon cilt insizyonlarının iyi planlanması, profilaktik antibiyotik uygulaması, beslenmesi bozuk doku bırakılmaması, iyi postoperatif bakım ve yara bakımı, oluşan boşlukların daraltılması gibi yöntemler ve tecrübeyle komplikasyonlar azaltılabilir.

Bütün bu faktörler dikkate alındığında büyük yüksek gradlı yumuşak doku sarkomlarında lokal nüksü azaltmak, tümör kontrolünü sağlamak için ilave tedavi yöntemleri olan radyoterapi ve kemoterapi etkinliği ve optimal uygulama zamanının belirlenmesi son 10 yılda neoadjuvant tedavilerin ameliyat öncesine alınması sonucunu doğurmuştur. Yüksek gradlı yumuşak doku sarkomlarında neoadjuvant kemoterapi lokal nüksün azaltılmasında etkin, (overall survival) sağkalım üzerinde kemoterapi uygulanmayanlara oranla %10 gibi pozitif bir etkiye sahip bir yöntem olarak görülmektedir.^[6,7] Preoperatif radyoterapi lokal nüksün azaltılmasının yanında ameliyat esnasında reaktif zonun matürasyonu, tümör kitlesinin cerrahi manipülasyonunda kolaylık ve postoperatif cerrahi alanın daha geniş ışın alanı gerektirmesi ve ameliyat sonrası hipokoik alanın olmayışı gibi özellikleri ile postoperatif radyoterapiye nazaran daha tercih edilir olmuştur (Şekil 6).^[8,9]

Ekim 1989-Ekim 2004 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde tedavi edilen 107 yüksek gradlı yumuşak soku sarkomunun tedavi yöntemleri değerlendirildiğinde

52 hastanın neoadjuvant kemoterapi ve preoperatif radyoterapi ile 55 hastanın ise lokal geniş eksizyon ve postoperatif radyoterapi ile tedavi edildiği, her iki grubun genel olarak karşılaştırılması sonucunda neoadjuvant tedavi grubunda lokal nüks oranının yarı yarıya daha az olduğu, hastaliksız sağkalımda ise neoadjuvant grupta %5 daha fazla hastaliksız sağkalım gözükmesine rağmen genel sağkalımda belirgin fark olmadığı görülmüştür (Tablo 1 ve 2).

Radyoterapili zeminde cerrahi yapmanın yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon açısından radyoterapisiz zeminde yapılanlara göre daha komplikasyonlu olduğu düşünülürse de adı geçen grupta yara iyileşmesi ve enfeksiyon açılarından belirgin bir farklılık görülmemiştir. Bunun sebebi, yumuşak doku sarkomlarının büyük çoğunluğunun 5 cm'den büyük tümörler olarak polikliniklere başvurusu, radyoterapisiz de olsa ameliyat sonrasında optimal radyoterapi zamanı olan 4-5 haftalık sürenin bazen radyoterapisiz yaralarda bile seroma oluşumu, cilt fleplerindeki problemler nedeniyle gecikebilmesidir.

Yalnızca cerrahi uygulamalarının lokal kontroldeki başarısı adjuvant ve neoadjuvant radyoterapi uygulanan olgulara göre daha düşük olduğundan modern yaklaşımda ancak küçük, düşük gradlı yumuşak doku sarkomlarında geniş cerrahi sınır elde edilebiliyorsa uygulanmaktadır.^[10]

Kemoterapinin genel hasta kan değerleri ve metabolik sorunları cerrahi tedavinin kesin tanının konmasından sonra 6-12 hafta ameliyat tarihinin ötelenmesinden başka ciddi sorunlar oluşturmadığı bilinmektedir.^[11] Genel olarak 7.-8. dekatlarda hastalarda kemoterapinin yan etkilerinin daha yüksek

olacağı düşünülebilirse de ameliyat tarihinde çok anlamlı bir gecikmeye yol açmamaktadır. Yumuşak doku sarkomlarında esas ölüm sebebi akciğer metastazları olup kemoterapi maalesef uygulanan değişik protokollere rağmen sağ kalımda %5-10 pozitif bir etki yapmakla beraber henüz istenilen sistemik kontrolü sağlamakta yetersizdir.^[12] Ancak kemoterapinin reaktif zon üzerine olan etkisi nedeniyle geniş eksizyonla beraber lokal nüksleri azaltıcı bir etkisi olduğu görülmüştür.^[3,12,13]

Ameliyat öncesinde 3000/mm³ lökosit (2000 nötrofil), 120000/mm³ trombosit, 10 gr/dl hemoglobin, %30 hematokrit değerleri ve normal aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aptt), protrombin zamanı (pt) ve INR (uluslararası düzeltme oranı) değerleri uygulanacak ameliyatın genişliği ne olursa olsun elde edilmesi gereken minimum kan değerleridir. Ameliyat esnasında oluşacak kan kayıplarının replase edilmesi, iyi ameliyat sonu monitörizasyon ve her ne kadar rotasyon flepleri ile çıkarılan büyük tümör boşluğu daraltılmaya çalışılsa da olası postoperatif hematoma aspiratif drenaj ile drenajı ve iyi yara bakımıyla düşük komplikasyonla büyük yumuşak doku sarkomlarının emniyetle lokal olarak çıkarılabilmesi mümkündür.

Ekstülsere rezeksiyondan sonra düşük fonksiyonlu bir ekstremitede edilme ihtimali yüksek olan durumlarda amputasyon, dezartikülasyon, klasik hemipelvektomi ve skapulotorasik dezartikülasyon mutlaka dikkate alınmalıdır ve lokal tümör kontrolü sağlamak için eğer gerekiyorsa uzuv kaybı da göze alınmalıdır.

Sonuç olarak lokal tümör kontrolü sağlandıktan sonra kemoterapinin çözemediği akciğer metastazları için metastazektomi ve 2. seri kemoterapiler uygulanabilse de temel koşul lokal tümör kontrolü sağlanmasıdır. Lokal nüks geliştiğinde mutlak olarak sistemik tümör yayılımı araştırılmalıdır. Lokal nüks gelişen olgularda %45 oranında uzak metastazlarında yüksek gradlı sarkom mevcudiyeti ve hastaliksız sağkalıma negatif etkisi bulunduğu akılda tutularak lokal tümör kontrolünün hayatta sağkalımda en etkin prognostik faktör olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

Lokal cerrahinin bu kadar önemli olduğu yumu-

şak doku sarkomlarında tümörlerin erken tanısıyla daha düşük tümör volümlü olguların cerrahisinin daha düşük morbiditeli olacağı açıktır. Bu nedenle erken tanı için toplumsal bilgilendirmeye önem verilmelidir.

Kaynaklar

1. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol* 2010;21(5):1106-11.
2. Musculoskeletal Tumours 2, American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, III, USA, 2007.
3. Curtis KK, Ashman JB, Beauchamp CP, Schwartz AJ, Callister MD, Dueck AC, et al. Neoadjuvant chemoradiation compared to neoadjuvant radiation alone and surgery alone for Stage II and III soft tissue sarcoma of the extremities. *Radiat Oncol* 2011;6:91.
4. Levy A, Bonvalot S, Bellefqih S, Vilcot L, Rimareix F, Terrier P, et al. Is preoperative radiotherapy suitable for all patients with primary soft tissue sarcoma of the limbs? *Eur J Surg Oncol* 2014;40(12):1648-54.
5. Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD, Dang L, Zlotecki RA, Scarborough MT, et al. Multidisciplinary management of soft tissue sarcoma. *Scientific World Journal* 2013;2013:852462.
6. Mullen JT, Hornicek FJ, Harmon DC, Raskin KA, Chen YL, Szymonifka J, et al. Prognostic significance of treatment-induced pathologic necrosis in extremity and truncal soft tissue sarcoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer* 2014;120(23):3676-82.
7. Sherman KL, Wayne JD, Chung J, Agulnik M, Attar S, Hayes JP, et al. Assessment of multimodality therapy use for extremity sarcoma in the United States. *J Surg Oncol* 2014;109(5):395-404.
8. le Grange F, Cassoni AM, Seddon BM. Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4):394-401.
9. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, Ganapathi AM, Keenan JE, Stinnett SS, et al. The effect of neoadjuvant radiation therapy on perioperative outcomes among patients undergoing resection of retroperitoneal sarcomas. *Surg Oncol* 2014;23(3):155-60.
10. Dagan R, Indelicato DJ, McGee L, Morris CG, Kirwan JM, Knapik J, et al. The significance of a marginal excision after preoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma of the extremity. *Cancer* 2012;118(12):3199-207.
11. Greto D, Livi L, Saieva C, Bonomo P, Meattini I, Loi M, et al. Neoadjuvant treatment of soft tissue sarcoma. *Radiol Med* 2014;119(3):195-200.

12. Chen Y, Yang Y, Wang C, Shi Y. Radiographic response to neoadjuvant therapy and its impact on scope of surgery and prognosis in stage IIB/III soft tissue sarcomas. *BMC Cancer* 2013;13:591.
13. Bedi M, King DM, Shivakoti M, Wang T, Zambrano

EV, Charlson J, et al. Prognostic variables in patients with primary soft tissue sarcoma of the extremity and trunk treated with neoadjuvant radiotherapy or neoadjuvant sequential chemoradiotherapy. *Radiat Oncol* 2013;8:60.

Göğüs duvarının primer yumuşak doku sarkomları

Primary soft tissue sarcoma of the chest wall

Ezel ERŞEN, Kamil KAYNAK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Göğüs duvarının primer yumuşak doku sarkomları oldukça nadir görülen patolojilerdir. Bu yüzden belirli merkezler tarafından sınırlı hasta grubundaki deneyimlerin yayınlandığı makaleler dışında literatürde bu tip neoplazmlar ile ilgili geniş serilere rastlanmamaktadır. Göğüs duvarından köken alan yumuşak doku sarkomları çoğunlukla yüzeysel yerleşimli olup malignensi potansiyeli yüksek olanlarda bile prognoz aynı tip retroperitoneal yerleşimli yumuşak doku tümörlerine göre daha iyidir. Göğüs duvarının anatomik özellikleri de göz önünde bulundurulduğunda çoğu zaman yeterli cerrahi sınırın korunduğu genişlikte bir rezeksiyon yapmak oldukça güç olmaktadır. Ancak lokal kontrolün sağlanması için güvenli cerrahi sınırın sağlanması en önemli faktördür. Kemoterapinin etkisi sınırlıdır. Yetersiz cerrahi sınır rezeksiyonu yapılan hastalarda radyoterapi uygulanması önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Primer göğüs duvarı yumuşak doku sarkomu.

Soft tissue sarcomas of the chest wall are rare tumors. Outcomes of large series can not be found in the literature regarding this type of neoplasm, so only articles limited to small case series are present in the literature. Most of the soft tissue sarcomas originating from the chest wall are located superficially. The prognosis of them are usually favorable compared with retroperitoneal tumors, even when they are highly malignant. Standart treatment is considered to be surgical resection. Because of the anatomic nature of the chest wall, achieving an adequate resection margin is often difficult in cases of wide resection, but to provide local control, it is mandatory to secure an sufficient resection margin. Chemotherapy is known to have limited efficacy with this kind of tumors. Postoperative radiotherapy is recommended for patients with inadequate surgical margins.

Key words: Primary soft tissue sarcoma of the chest wall.

Göğüs duvarının primer yumuşak doku sarkomları oldukça nadir görülen patolojilerdir. Bu yüzden belirli merkezler tarafından sınırlı hasta grubundaki deneyimlerin yayınlandığı makaleler dışında literatürde bu tip neoplazmlar ile ilgili geniş serilere rastlanmamaktadır.^[1]

Göğüs duvarı yumuşak doku tümörleri göğüs duvarı, paravertebral bölge, spinal ve paraspinal alanın tümörleri ve pelvik bölgenin tümörlerini de içerebilir. Her ne kadar ekstremitelerde sarkomları kadar sık görülmeseler de bu bölgenin sarkomları toplam yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %20'sini oluştururlar. Göğüs duvarı yumuşak doku sarkomları diğer bölge sarkomları ile birlikte değerlendirilseler

de bu değişik lokalizasyonlardaki tümörlerin benzer klinik davranış sergilemesi halen tartışmalıdır.^[2]

Singer yaptığı çalışmada tümör lokalizasyonunun toplam sağkalımda önemli bir parametre olduğunu, göğüs bölgesi ve retroperitoneal yerleşimli tümörlerin daha kötü sağkalıma sahip olduğunu ortaya koymuştur.^[3] Ayrıca tümör lokalizasyonunun lokal rekürrens açısından da önemi vardır.^[4]

Göğüs duvarından köken alan yumuşak doku sarkomları çoğunlukla yüzeysel yerleşimli olup malignensi potansiyeli yüksek olanlarda bile prognoz aynı tip retroperitoneal yerleşimli yumuşak doku tümörlerine göre daha iyidir.^[5]

Göğüs duvarı, aterom ve lipom gibi değişik iyi huylu lezyonlar için de bir yerleşim alanıdır. Bunların çoğu yüzeysel yerleşimlidir ve cerrahi ile çıkarılması oldukça kolaydır. Bu yüzden sıklıkla tanısal görüntüleme yapılmadan uygunsuz rezeksiyon yapılmış lezyonlar ile karşılaşabilmekteyiz.

Düşük gradlı tümörler, sınırlı infiltrasyon ve invazyon yaptıklarından geniş rezeksiyon hem ana tümörün hem de rekürrenslerin tedavisinde lokal kontrolün sağlanmasına yardım eder ve iyi bir sağkalım sağlar. Ancak, malign fibröz histiyositom gibi yüksek gradlı malign tümörlerde sık tekrarlayan rekürrensler tedaviyi oldukça güçleştirmektedir.

Göğüs duvarı yumuşak doku sarkomları kolayca ciltten palpe edilen ve yüzeysel yerleşimli lezyonlar olduklarından çoğu zaman bu konuda tecrübesi olmayan hekimler tarafından yetersiz eksize edilebilirler. Derin yerleşimli olduklarında subkutan ve intramüsküler planlara yayılım gösterirler.^[5]

Primer göğüs duvarı yumuşak doku sarkomları nadiren kaburgaları ve diğer kemikleri infiltrate ederler. Buna rağmen eğer tümör kemik dokuya uzanıyor ise güvenli cerrahi sınırı sağlamak için çoğu vakada bu bölgeyi içerecek şekilde geniş rezeksiyon yapılır.

Preoperatif planlamada en önemli sorunlardan bir tanesi solunum hareketleri ve kalp yerleşiminin yarattığı artefaktlar neticesinde preoperatif cerrahi rezeksiyon ve cerrahi sınır konusunda yaşanabilecek zorluklardır. Bu gibi vakalarda torakotomi ile göğüs duvarı rezeksiyonu ve rekonstrüksiyonu hatta kas flebi ile onarım gerekebilir.^[5]

Malign Sarkomlar:

Fibrohistiositik tümör
Rabdomiyosarkom
PNET/Ewing's sarkoma
Liposarkom

Leiomyosarkom

Benign Sarkomlar:

Desmoid tümör
Fibröz displazi
Elastofibroma dorsi

Tanı: Hastanın ayrıntılı anamnezinin yanı sıra akciğer grafisi ve göğüs tomografisi tanı için önemli araçlardır. Özellikle göğüs tomografisi tümörün göğüs duvarına yayılımı hakkında da cerraha fikir verebilir (Şekil 1). Bunun yanısıra MR görüntüleme ile kitlenin kalp, büyük damarlar, mediasten, trakea, özefagus, vertebra ve spinal kanal komşuluğu değerlendirilebilir. Bunun yanı sıra kemik sintigrafisi, hem rezeksiyon planlaması hem de metastaz taraması açısından yardımcı olabilir.

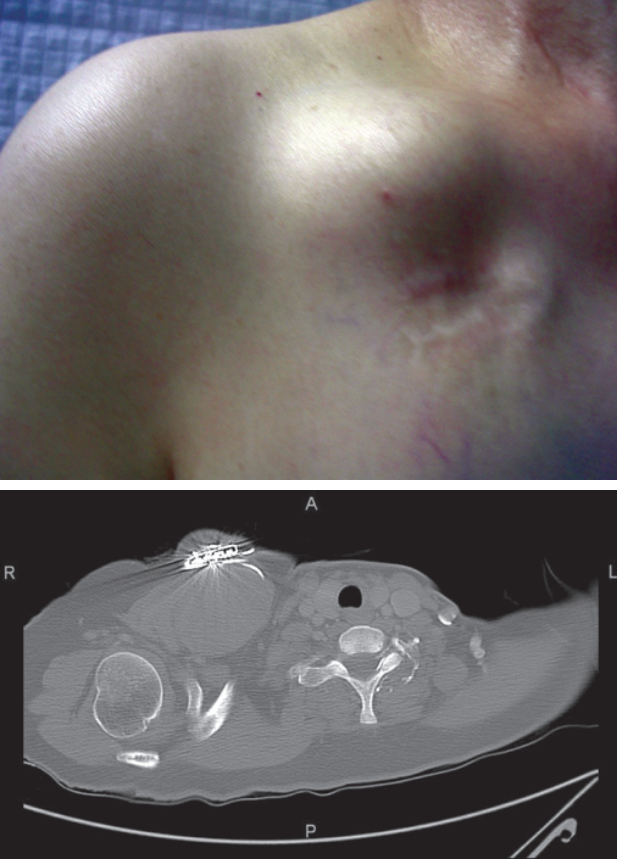
Girişim öncesi ince iğne aspirasyon biopsisi tercih edilen tanı metodudur. Değerlendirme aşamasında insizyonel biopsiler hem cerrahi alanın kontamine olması hem de ilerideki bir rezeksiyonu zorlaştırabilmeleri açısından tavsiye edilmez. Açık biopsi sadece iğne biopsisi ile sonuç alınamayan hastalar için kullanılabilir.^[5]

Desmoid Tümör ve Düşük Grade Fibrosarkom

Desmoid tümörleri düşük grade fibrosarkomlardan ayırmak çoğu zaman oldukça güç olabilmektedir. Bu tümörlerin yaklaşık %40'ı göğüs duvarı ve omuz bölgesinden kaynaklanır (Şekil 2). Bu tümörler herhangi bir boyutta olabilirler ve iyi diferansiyel olmuş fibroblastlar ve kollajen içerirler. Kapsül oluşturma eğilimleri zayıf olduğundan rezeksiyon genişliğini kesin olarak belirlemek oldukça zordur. Her ne kadar yavaş büyüyen ve metastaz yapmayan bir tümör olsa da pekçok hastada lokal kontrol oldukça önemli bir problemdir. Tümör en az 4 cm temiz cerrahi sınır olacak şekilde rezeke edilmelidir. Daha geniş cerrahi sınır sağlayan rezeksiyonlar



Şekil 1. Sağ hemitoraks apeksi dolduran desmoid tümör.



Şekil 2. Göğüs duvarında pacemaker zemininde gelişen desmoid tümör.

tümörün fasiyal planlar boyunca infiltrasyon gösterebilmesi nedeni ile tercih edilmelidir.

Patolojik pozitif cerrahi sınır rapor edilen hastaların yaklaşık yarısında rekürrens görülebilmesine karşın bu tümörler yüksek doz radyoterapiye duyarlı tümörler olduğundan lokal kontrol çoğu zaman mümkün olmaktadır. Desmoid tümörlerin tedavisinde kemoterapinin rolü yoktur. Sadece Tamoksifenin tümör boyutu ve semptomları azalttığına dair bazı yazılar mevcuttur. Lokal rekürrens en önemli problem olmayı sürdürmektedir.^[6,7]

Rabdomiyosarkom

Alveolar, embriyonel ve pleomorfik olmak üzere 3 alt tipe ayrılabilir. Her 3 tipi de kemoterapiye cevap verir. Multidisipliner yaklaşım tedavide oldukça önemlidir. İndüksiyon kemoterapisini takiben geniş lokal eksizyon ve postoperatif kemoterapi uygun tedavi yöntemidir. Rezeksiyon kemoterapi cevabı netleştiği zaman uygulanmalıdır.

Cerrahi sınır pozitif veya cerrahi rezeksiyon uygun değilse lokal radyoterapi uygulanabilir.^[6,7]

Liposarkom

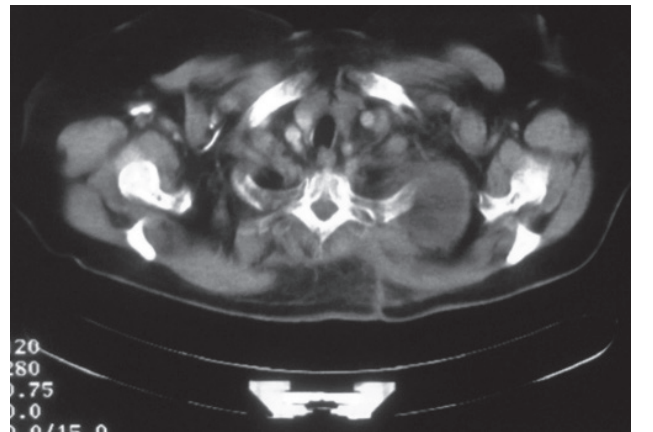
Mezodermal kökenli bir neoplazidir. Nadiren göğüs duvarından köken alır. Genellikle 40-70 yaş aralığındaki insan popülasyonunda görülür. Hastalar genellikle yavaş büyüyen ağrısız kitle nedeniyle doktora başvurur. Çoğunlukla oldukça büyük tümörlerdir. Sınırlı sayıda tanımlanmış vaka olduğu için belirlenmiş standart bir tedavi protokolü yoktur. Ancak bu gruptaki diğer tümörlerde olduğu gibi cerrahi sınırdaki tümör içermeyecek şekilde geniş eksizyon önerilmektedir. Rezeksiyon sonrası defektin büyüklüğüne göre rekonstrüksiyon gerekebilir. Lokal kontrol açısından radyoterapi uygulanabilir.^[8]

Leiomyosarkom

Primer yumuşak doku tümörü olan hastaların yaklaşık %1-4'ünde göğüs duvarında görülür (Şekil 3). Yeterli negatif cerrahi sınır sağlanacak şekilde geniş rezeksiyon bu grup hastada da önerilen cerrahi tedavi yöntemidir. Ancak geniş cerrahi rezeksiyon lokal rekürrensi etkilemekle birlikte uzamış sağkalım ile ilişkili olmamaktadır. Gordon ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre prognozu asıl etkileyen histolojik tümör gradı ve metastaz gelişimidir. Buna karşın Perry ve arkadaşları da negatif cerrahi sınırın toplam sağkalımı etkilediğini söylemişlerdir.^[9]

Radyasyona Bağlı Sarkomlar

Torasik neoplazmların tedavisi için radyoterapi



Şekil 3. Sol posterior paravertebral yerleşimli leiomyosarkom.

pi gören hastaların bir kısmında yıllar sonra göğüs duvarı sarkomu görülebilir. Sarkomlar radyoterapi uygulanan alanlarda yerleşim gösterirler ve değişik histolojik tiplerde olabilirler. Ortalama görülmeleri 9 yıl sonra olmakta ve önceki tedavide uygulanmış ortalama radyasyon dozu 48 Gy olarak bildirilmiştir. Bu hasta grubunda da tedavi geniş eksizyondur. Cerrahi sonrası sağkalım primer tümörlere uygulanan rezeksiyon sonrası sağkalıma yakındır.^[6,7]

Elastofibroma Dorsi

Göğüs duvarının nadir görülen iyi huylu neoplazmidir. Genellikle 50 yaş üzerinde karşılaşılr. En sık şikayet bu bölgede şişlik ve ağrıdır. Kostalar ile göğüs duvarı kasları arasında gelişir. Yavaş büyüyen, kapsülsüz olduğu için sınırları iyi ayırt edilemeyen, solid yumuşak doku tümörüdür. Elastofibroma dorsinin standart tedavi şekli cerrahi total eksizyondur.^[10]

Kaynaklar

1. Wouters MW, van Geel AN, Nieuwenhuis L, van Tinteren H, Verhoef C, van Coevorden F, et al. Outcome after surgical resections of recurrent chest wall sarcomas. *J Clin Oncol* 2008;26(31):5113-8.
2. Salas S, Bui B, Stoeckle E, Terrier P, Ranchere-Vince D, Collin F, et al. Soft tissue sarcomas of the trunk wall (STS-TW): a study of 343 patients from the French Sarcoma Group (FSG) database. *Ann Oncol* 2009;20(6):1127-35.
3. Singer S, Corson JM, Demetri GD, Healey EA, Marcus K, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995;221(2):185-95.
4. 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.
5. Tsukushi S, Nishida Y, Sugiura H, Nakashima H, Ishiguro N. Soft tissue sarcomas of the chest wall. *J Thorac Oncol* 2009;4(7):834-7.
6. Putnam J.B.Jr. Chapter 17 Chest Wall Sarcomas. *Soft Tissue Sarcomas Raphael E. Pollock PMPH-USA*. 2002. p. 249-60.
7. Putnam JB Jr. Outcomes of surgery for chest wall sarcomas. *Thorac Surg Clin* 2010;20(4):535-42.
8. Carillo GA, Ramos MB, Parga Gde C, Fontan EM, Carretero MA. Thoracic liposarcoma: resection and chest wall reconstruction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22(9):1112-5.
9. Matsumoto J, Sugiura H, Morikawa T, Kaji M, Kondo S, Okushiba S, et al. A case of primary leiomyosarcoma of the chest wall successfully resected under the video-assisted thoracoscopic approach. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001;7(6):368-70.
10. Hayes AJ, Alexander N, Clark MA, Thomas JM. Elastofibroma: a rare soft tissue tumour with a pathognomonic anatomical location and clinical symptom. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(4):450-3.

Ekstremitte yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde radyoterapi

Radiotherapy in the treatment of extremity soft tissue sarcoma

Fulya AĞAOĞLU

İstanbul Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı, İstanbul

Yumuşak doku sarkomları mezenkimal hücrelerden köken alan nadir tümörlerdendir. Tüm kanserlerin %1'ini oluşturur. Klinik olarak hastalar ağrısız kitle ile başvurur; ancak kitle büyüyerek damar-sinir paketine invazyon oluşturursa ağrı da ortaya çıkar. Ekstremitte sarkomları tüm sarkomların %50-60'ını oluşturmaktadır. Sarkomaların tedavisinde altın standart tümörün tam olarak cerrahi eksizyonudur. Randomize çalışmalarla cerrahiye postoperatif veya preoperatif radyoterapi eklenmesi ile daha etkin tedavi sağlandığı ortaya konulmuştur. Radyoterapinin cerrahi ile birlikteliği amputasyon oranlarını %50'lerden %5'in altına indirmiştir. Preoperatif uygulamalar, sarkomun temiz sınırlarla rezeksiyonu zor olan hastalarda tercih edilir. Doz olarak 50 Gy veya eşdeğeri hipofraksiyone doz uygulanır. Radyoterapi ameliyat sonrasında uygulanacaksa en geç 8 hafta içinde ve 60-66 Gy dozda uygulanmalıdır. Ekstremitte koruyucu yaklaşım için hastalar; tm gradı, tm boyutu, yerleşim ve rezektabilitelerine göre multidisipliner tümör konseyinde değerlendirilmelidir. Bu makalede ekstremitte sarkomlarında radyoterapinin rolü irdelenmiştir.

Anahtar sözcükler: Cerrahi; ekstremitte sarkomu; radyoterapi.

Soft tissue sarcomas originate from mesenchymal tissue and rare tumors. Sarcomas account for approximately 1% of all tumors. Clinically painless mass appears, but if there is nerve-vessel invasion the painful mass detects. The extremity sarcomas are 50-60% of all sarcomas. Gross total surgical excision is the gold standart of sarcoma treatment. In several randomized studies, adding postoperative or preoperative radiotherapy has proved to be more beneficial compared with surgery alone. The amputation rate decreased from 55% to 5%, with addition of radiotherapy to surgery. Radiotherapy timing preoperatively, for large and locally invasive sarcomas due to increasing resectability. The preop RT dose is 50 Gy conventionally or BED equivalent hypofractionated. The postoperative radiotherapy must be given in 8 weeks after surgery and RT dose must be 60-66 Gy conventionally. The patients must be evaluated with tumor grade and location and size, and multidisciplinary team decision must be done for the limb-sparing surgery and radiotherapy timing. The role of radiotherapy for extremity sarcoma treatment was discussed in this paper.

Key words: Surgery; extremity sarcoma; radiotherapy.

Yumuşak doku sarkomları mezenkimal orijinli olup çocukluk çağı solid tümörlerinin %20'sini oluşturur; erişkinlerdeki sıklığı ise tüm kanserlerin %1'inden azıdır.^[1] Histopatolojik alt grupları 50'den fazladır ve bir kanser değil kanserler grubudur. Histolojik olarak malign fibröz histiyositoma ve liposarkoma en sık görülen sarkom tipleridir ve tüm sarkomaların %35-40'ını oluştururlar. Mezenkimal doku malignitesi olduğundan bütün vücutta

görülebilmektedir. Tüm yumuşak doku sarkomalarının %50-60'ı ekstremitelerden kaynaklanmaktadır.

Sarkomalar lokal tekrarlama yanında en sık akciğere olmak üzere hematojen metastaz da yapabilmektedir. Lenfatik yolla metastaz nadir olmakla birlikte alveoler soft part sarkoma ve rabdomyosarkoma gibi histopatolojik alt gruplarda görülebilmektedir.

Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde altın standart cerrahi eksizyondur. Ampütasyon gibi organ kaybıyla sonuçlanan cerrahiler günümüzde yerini ekstremitte koruyucu operasyonlara bırakmıştır. Temiz sınırlarla yapılan geniş kompartmantal cerrahiler lokal tekrarlama olasılığını en aza indirmektedir. Cerrahi yatağında rezidüel tümör varsa mutlaka reeksizyon için değerlendirilmelidir. Adjuvan radyoterapiye yardımcı olmak amacıyla tümör yatağının cerrahi klipslerle işaretlenmesi gerekmektedir.

Sarkoma tedavisinde cerrahi ile birlikte radyoterapi uygulanması ekstremitte koruyucu tedavinin esasıdır. Radyoterapinin cerrahi ile birlikteliği ampütasyon oranları %50'lerden %5'in altına inmiştir.^[2] Sarkomada radyoterapi, lokal nüksleri azaltmak için etkili bir adjuvan tedavidir.^[3-7] Yang ve ark.nın çalışmasında postoperatif radyoterapi alanlarda 10 yılda lokal nüks hiç gözlenmezken, almayanlarda bu oran %22 olmuştur.^[3] Strander ve ark.nın yaptığı metaanalizde cerrahi sınır negatif, yakın ve mikroskopik pozitif olan 4579 hastanın değerlendirilmesinde, radyoterapi alan hastalarda lokal kontrol oranının %90 olarak görüldüğü bildirilmiştir. Koshy M ve ark.nın SEER verilerine dayanarak yaptıkları 6960 hastalık analizde, adjuvan radyoterapinin yüksek gradlı sarkomlarda lo-

kal kontrol yanında sağkalımı da artırdığı ortaya konulmuştur.^[8]

Özellikle gradı yüksek ve tümör boyutu 5 cm'den büyük olan sarkomlarda tedaviye adjuvan radyoterapinin eklenmesi esastır. Bazen kemoterapi de radyoterapiye eşlik etmelidir. Radyoterapi preoperatif, intraoperatif veya postoperatif uygulanabilir.^[9-13]

Preoperatif radyoterapi

Operasyondan önce radyoterapi uygulanması tümörün rezektabilitesini arttırmak ve operasyon sırasında oluşabilecek mikroskopik ekilmeleri önlemek amacıyla yapılmaktadır. Özellikle, sarkomun damar-sinir paketiyle yakın ilişkisi ve büyüklüğü nedeniyle temiz sınırlarla rezeksiyonu zor olan hastalarda tercih edilir. Preoperatif radyoterapi sonrasında sarkom kitlesinin boyutu küçülme-yebilir fakat, etrafındaki psödokapsülün kalınlaşması ve fibröz dokuya dönüşmesi ile rezeksiyonu daha kolay hale gelir. Sampath ve ark.nın çok merkezli retrospektif çalışmasında 821 hasta değerlendirildiğinde preoperatif RT alanlarda postoperatif alanlara kıyasla hastalığa özgü sağkalımın ve genel sağkalımın daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.^[13] O'sullivan ve ark.nın preoperatif ve postoperatif radyoterapiyi randomize karşılaştırdığı çalışma-

Tablo 1

Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde adjuvan radyoterapi zamanlamasının avantaj ve dezavantajları

Radyoterapi zamanlaması	
Preop RT	Postop RT
Avantaj	Avantaj
Daha iyi kanlanan doku	Operasyon gecikmez
Daha küçük saha	Cerrahi sınır ve histopatoloji için ayrıntı
Daha iyi lokalizasyon	
Dezavantaj	Dezavantaj
Yara iyileşme problemi	Lokalizasyon sorunu
Operasyonun gecikmesi	Daha büyük saha
	Daha uzun tedavi
	Fibrozis riski

larının erken sonucunda preoperatif uygulamanın sağkalım avantajı gösterdiği bildirilmesine rağmen geç takipte bu avantaj ortadan kalkmıştır.^[9]

Preoperatif RT’de saha MRG’de görülen gross tümörün etrafında emniyet marjı verilerek CTV oluşturulur. Bu marjın kaç cm olacağı konusunda görüş birliği olmamakla birlikte 2-5 cm arasında değişen boyutlarda marj verilerek CTV oluşturulmaktadır. Teknik olarak günümüzde daha çok IMRT tercih edilir. Doz 50 Gy konvansiyonel veya eşdeğeri hipofraksiyone uygulama şeklindedir.

Preoperatif radyoterapiden sonra 3-6 hafta beklenerek operasyon gerçekleştirilir.^[10] Eğer cerrahi sınırda mikroskopik pozitiflik saptanırsa postoperatif olarak ilave 16-18 Gy boost dozu verilmesi gerekir. Al Yami ve ark.nın retrospektif analizinde; ek doz vermenin, düşük gradlı, iyi diferansiye liposarkomalarda veya bazı kritik anatomik yapılara fiks ve fokal pozitif sınırla çıkarılan sarkomalarda lokal nüksü önlemede herhangi bir katkı sağlamadığı bildirilmiştir.^[11] Sarkoma tedavisinde cerrahi sınırın temiz olması lokal kontrol için çok önemlidir. Yüksek gradlı ve 8 cm’den büyük çapı olan sarkomaların preoperatif tedavisinde radyoterapi yanında kemoterapi de uygulanabilmektedir. Doksorubisin bazlı kemoterapi rejimleri ile uygulanan preoperatif kemoradyoterapi ve postoperatif kemoterapi ilavesi ile lokal kontrol ve genel sağkalım oranlarında avantaj elde edilmiştir, fakat toksisite özellikle erken dönemde artmaktadır.^[12]

Cerrahi yara iyileşmesindeki gecikme olasılığı preoperatif RT uygulamalarından sonra görülen en önemli yan etkidir. Özellikle alt ekstremité sarkomlarının preop RT’inde geniş alandan ışınlama yapılan hastalarda görülebilmektedir.^[10] Geç dönemde oluşabilecek dolaşım sorunlarını önlemek için mutlaka lenfatik akımın korunmasına yönelik 1-2 cm normal yumuşak doku korunması yapılmalıdır. Erkek hastalarda alt ekstremité ışınlanmasında testis koruması ihmal edilmemelidir. Üst ekstremité ışınlanmasında ise brakial pleksus dozlarının göz önünde bulundurulması gerekir.

Intraoperatif radyoterapi/brakiterapi

Sarkomalarda tümör yatağı radyoterapisinde operasyon sırasında yerleştirilen kateterler kulla-

nılarak brakiterapi yapılabilmektedir. Gerek “low dose rate” gerekse “high dose rate” brakiterapi kaynakları kullanılabilir. Mikroskopik pozitif cerrahi sınır için LDR ile 16-18 Gy, HDR ile 14-16 Gy verilmesi önerilmektedir. Makroskopik sınır pozitifliği istenmemekle birlikte zorunlu kalınan durumlarda LDR ile 20-26 Gy, HDR ile 18-20 Gy uygulanabilir.

Intraoperatif radyoterapi özellikle tümör yatağı boost tedavisi için preoperatif RT almış hastalara uygulanmaktadır. Sıklıkla elektron kaynağı tercih edilir ve 10-15 Gy arasında değişen dozlar verilmektedir.

Postoperatif radyoterapi

Operasyondan sonra uygulanan radyoterapinin en geç 8 hafta içinde uygulanması gerekir. İdeal yara iyileşmesi tamamlanır tamamlanmaz başlanmasıdır. Eğer RT başlama süresi 8 haftayı geçerse tümör hücreleri çoğalabilmekte ve fibrozis nedeniyle doku kanlanması bozulduğundan RT yararlanımı azalmaktadır. Cerrahi işlem sırasında hastalara greft uygulanmışsa 3 hafta kadar greftin kanlanmasının olgunlaşması için beklenmelidir.^[4]

Postoperatif RT sahasına operasyon yatağı yanında dren yerleri ve insizyon hattının da dahil edilmesi gerekir. Bu nedenle preoperatif RT’ye kıyasla daha büyük bir sahadan ve daha yüksek dozdan ışınlama yapılması gerekmektedir. Önerilen potoperatif dozun 60-70 Gy olmasıdır. Postoperatif RT’nin geç toksisite riski preoperatif tedaviden daha yüksektir. Özellikle doku fibrozu nedeniyle dolaşım sorunları yaşanabilmektedir.

Yüksek gradlı ve 10 cm’den büyük tümörlerde lokal kontrolün sağlanmasına rağmen %50’ye varan uzak metastaz oranları tedaviye kemoterapinin de ilave edilmesini gerekli kılmıştır. En sık kullanılan ilaçlar siklofosfamid, doksorubisin, ifosfamid, dakarbazin, vinkristin sülfat ve bunların değişik kombinasyonları şeklindedir.^[12]

Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64(1):9-29.
2. 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.
3. 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.
 4. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, Keus RB, Le Pechoux C, Olmi P, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3):572-80.
 5. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3440-4.
 6. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, Whelan K, Corbett T, Patel M, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1367-74.
 7. 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.
 8. Koshy M, Rich SE, Mohiuddin MM. Improved survival with radiation therapy in high-grade soft tissue sarcomas of the extremities: a SEER analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):203-9.
 9. 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.
 10. Davis AM, O'Sullivan B, Bell RS, Turcotte R, Catton CN, Wunder JS, et al. Function and health status outcomes in a randomized trial comparing preoperative and postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2002;20(22):4472-7.
 11. Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PW, Bell RS, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1191-7.
 12. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol* 2006;24(4):619-25.
 13. Sampath S, Schultheiss TE, Hitchcock YJ, Randall RL, Shrieve DC, Wong JY. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma: multi-institutional analysis of 821 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(2):498-505.

Ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında eksternal radyoterapi teknikleri ve kontrolleme

Radiotherapy techniques and the target volume delineation
in extremity soft tissue sarcoma

Şefika Arzu ERGEN, Didem Çolpan ÖKSÜZ, Fazilet Öner DİNÇBAŞ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul

Ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomlarının primer tedavi modalitesi organ koruyucu cerrahi ve radyoterapidir. Radyoterapide son on yıldaki teknik gelişmeler konformal radyoterapi uygulamalarını ve hedef hacim tanımlamalarını geliştirmiştir. Yumuşak doku sarkomu tedavisinde keskin doz geçişleri ile son derece konformal doz dağılımları sağlayan yoğunluk ayarlı radyoterapi sık kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, bu teknik radyoterapi planlaması ve tedavisinde daha doğru ve güvenilir bir şekilde hedef hacmin belirlenmesini gerektirmektedir. Bu derlemede ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomunda preoperatif ve postoperatif radyoterapi teknikleri ve hedef hacim tanımları ayrıntılı irdelenecektir.

Anahtar sözcükler: Hedef volüm tanımlamaları; radyoterapi; yumuşak doku sarkomu.

The primary treatment modality is extremity preserving surgery procedures with radiotherapy in patients with extremity soft tissue sarcoma. Over the last decade, technical advances have improved tumor targeting and conformal radiotherapy delivery. New technology such as intensity modulated radiotherapy that provides highly conformal dose distributions with steep dose gradients, has emerged to treat soft-tissue sarcomas. This technique requires more accurately target volume delineation and precise localization during the radiotherapy. This review will focus on preoperative and postoperative radiotherapy techniques and the target volume definition in patients with extremity soft tissue sarcomas.

Key words: Target volume delineation; radiotherapy; soft tissue sarcoma.

Yumuşak doku sarkomlarının radyoterapisi son yıllarda oldukça gelişmiştir. İki boyutlu tedavi planlamalarından, 3 boyutlu konformal radyoterapiye (3BKRT) geçişi, son 15 yılda görüntüleme ve bilgisayar programlarındaki yeniliklere bağlı olarak, yoğunluk ayarlı (IMRT) ve görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT) takip etmiştir. Bu gelişmelerle ışınlanacak hacim daha doğru tanımlanabilmekte ve doğru hedefin ışınlanması sağlanmaktadır. Bütün bunların sonucunda hedef hacimde daha homojen bir doz dağılımı sağlanırken, çevre normal dokular daha iyi korunabilmekte ve daha az yan etki gelişmektedir. Bu da daha yüksek

bir terapötik indeks ve yaşam kalitesi elde edilmesine neden olmaktadır.

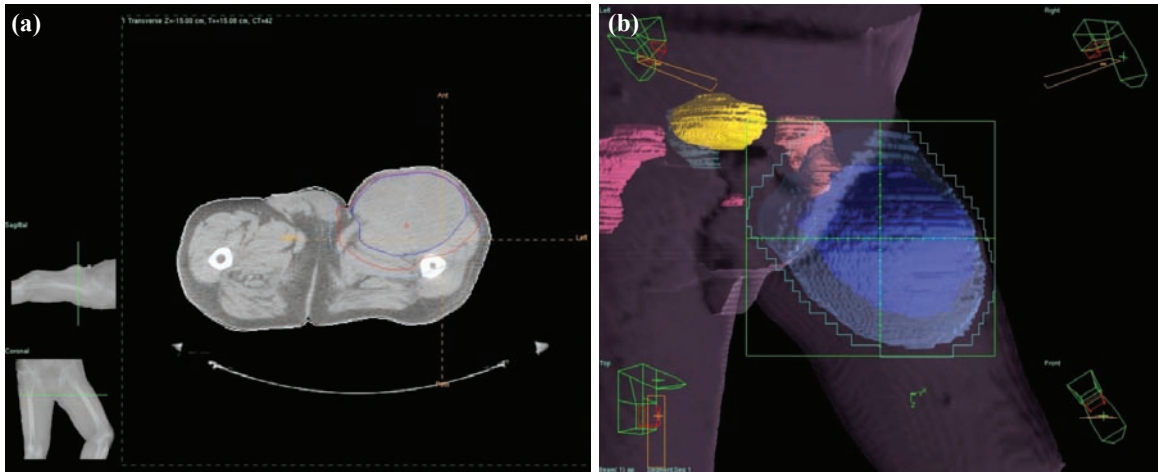
Ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomunun radyoterapi planlaması hastaya uygun pozisyon verilmesi ve iyi bir immobilizasyon ile başlar. Planlama tomografisi öncesinde immobilizasyon için vakumlu yatak, alt ekstremitte rotasyonu kısıtlamak için ayak sabitleyicinin kullanılması önerilir. Genellikle yumuşak doku tümörleri ana fasyal planlara veya kemiğe zarar vermeden, kas kompartmanı boyunca büyüdüğü için kas gruplarının anatomik lokalizasyona göre hastaya pozisyon

verilmelidir. Ayrıca, tahmini ışın açılarını izin verecek şekilde ekstremitelerde pozisyonlandırılmalıdır. Bu yüzden üst ekstremitelerde tümörlerinde ekstremitelerde mümkün olduğunca gövdeden uzaklaştırılmalı, alt ekstremitelerde tümörlerinde karşı ekstremitelere radyoterapi alanına girmeyecek şekilde pozisyon verilmeli, uyluk yerleşimli tümörlerde kasık bölgesindeki cildin kıvrımını azaltmak için kurbağa bacağı pozisyonu verilmelidir. Uyluk yerleşimli tümörlerde erkeklerde testis ve penis korunması yapılmalı ve radyoterapi öncesi sperm saklama önerilmeli, üreme çağındaki bayanlara ise overlerin aşılması ve fertilizasyon hakkında bilgi verilip gerekli yönlendirmeler yapılmalıdır. Bu sayede risk altındaki kompartmanın ve tümörün radyoterapi sırasında yeterli kapsanmasını sağlarken, tutulmamış bölgenin korunması mümkün olur. Radyoterapi planlamasında doku içinde tümör implantasyonu önlemek amacıyla; cerrahi girişim bölgeleri de radyoterapi alanı içine dahil edilmelidir. Bu nedenle postoperatif radyoterapi uygulanacaklarda cerrahi insizyon ve dren yerleri tel ile işaretlenir. İnsizyonun ekstremitenin uzun eksenine uygun şekilde, uzunlamasına yapılması, radyoterapi alanına girecek olan normal dokunun daha az olmasını ve lenfatik drenajın bozulmamasını sağlar.^[1-3]

Yumuşak doku sarkomlarında, kitle çevresindeki reaktif dokuların oluşturduğu psödokapsül olarak adlandırılan bir yapı mevcuttur. Sadece tümör ve kapsülün çıkarıldığı marjinal veya intrakapsüler eksizyon sonrası %35-65 lokal nüks oranları,

mikroskopik olarak tümör hücrelerinin kapsülü aşarak direncin az olduğu çevre dokulara da invaze olabileceğini göstermektedir. Preoperatif tedavi uygulanmayan 15 olguluk seride yapılan histolojik incelemede tümör hücrelerine tümörden 1-4 cm uzaklıkta rastlanmıştır.^[4] İki boyutlu radyoterapi serilerinde tümörden 5-10 cm'e kadar emniyet sınırı verilmiştir.^[5] Yumuşak doku sarkomlarının nadir görülmesi, tedavisinde deneyim ve multidisipliner yaklaşım gerektirmesi ve 3BKRT'nin kullanılmaya başlanmasıyla radyoterapi hedef hacim belirlemede ve planlamasında konsensus ihtiyacı gündeme gelmiştir. Bunun üzerinde RTOG Sarkom Çalışma Grubu 2011 yılında hedef hacimleri tanımlama ve konturlamayla ilgili bir konsensus raporu yayınlamışlardır.^[6] Aşağıda tanımlanacak olan hedef hacimler lokal infiltratif giden dermatofibrosarkom protuberans, agresif fibromatosis, subkutan miksofibrosarkom histolojik alt gruplar dışında geçerlidir.

Bu rehberde göre preoperatif radyoterapi uygulanacak olgularda hedef hacim tanımlamasında, GTV, T1 kontrastlı MRI görüntüleri eşliğinde tercihen füzyon yapılarak işaretlenir. CTV için GTV'ye radialden 1,5 cm veya kemik fasya bariyerine kadar, proksimal ve distalden GTV'ye 3 cm marj verilir ve T2 MRI görüntülemesinde ödemli bölgeyi alacak şekilde tanımlanır (Şekil 1a, b). Eğer ödem kompartman dışına çıkıyorsa veya toksisite artacaksa CTV bu bölgelerde küçültülebilir. 4 cm'den fazla ödemli alanı, alan içine almanın avantajı henüz gösterilememiştir.^[4] PTV sınırı uygulanan



Şekil 1. (a, b) Preoperatif radyoterapi uygulanan bir olguda hedef hacimler.

immobilizasyon, kullanılan IGRT tekniği ve her kliniğin kendi deneyimlerine göre değişmekle birlikte genelde CTV'ye 1 cm eklenmesi önerilmektedir. PTV'ye 50-50.4 Gy/1.8-2 Gy fr. preoperatif radyoterapi dozu uygulandıktan 5-6 hafta sonra cerrahi açıdan hasta değerlendirilmelidir. Postoperatif radyoterapi ise, ideal olarak ameliyattan 10-20 gün sonra, yara iyileşmesi gerçekleştikten sonra başlayacak şekilde ayarlanır. Radyoterapi 2 fazda uygulanır. Elektif CTV için anatomik bariyerler ve invaze olduğu dokular gözetilerek tümör yatağına radyalden 1,5 cm veya kemik fasya bariyerine kadar, proksimal ve distalden 3 cm marj verilir ve tüm cerrahi bölgeyi alacak şekilde tanımlanır. 45-50 Gy/1.8-2 Gy fr. sonrası, CTV sadece cerrahi yatağa 2 cm emniyet sınırı verilerek belirlenir. CTV'ye 1 cm marj ile PTV volümü oluşturulur. Negatif sınırlar ya da mikroskopik rezidüel hastalığa 60 Gy, CS (+) olan olgularda en az 66 Gy radyoterapi dozu verilir.

RTOG volüm kılavuzuna benzer volümlerle hem preoperatif hem de postoperatif radyoterapi uygulayan çalışmalarda çok iyi kontrol oranları bildirilmiştir.^[7-10] Kim ve ark.nın preoperatif radyoterapi uygulanan 56 olguluk serisinde lokal kontrol oranı %88.5, Kanada Sarkom Grubu'nun preoperatif ve postoperatif radyoterapiyi karşılaştıran randomize çalışmasında lokal kontrol oranı %93'dür.^[7,8] Princess Margaret Hospital'ın 763 olguluk çalışmasında lokal kontrol oranı %92 tespit edilmiş olup, nüks eden 60 olgunun %82'si radyoterapi alanındadır.^[9] Bu çalışmaların sonucunda; yeterli CTV marjlarının verildiği deneyimli merkezlerde R0 rezeksiyon sonrası lokal nüks oranı %7-10 iken, radyosensitif histolojik alt grup olan miksoid liposarkomda lokal nüks oranı %1.5'dir.^[7,11] Bu nedenlerden dolayı radyoterapi alanlarının büyütülmesine gerek olmadığı gibi, yan etkiyi azaltmak için radyoterapi alanını daha küçültebilir miyiz sorusu gündeme gelmiştir. Bu sorunun cevabını araştıran İngiliz Vortex çalışmasında, standart radyoterapi alanı ile tümöre sadece longitudinal 2 cm marj verilerek CTV'nin oluşturulduğu radyoterapi alanları ile tedavi edilen ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomlu olguların sonuçları karşılaştırılacaktır. Ayrıca, RTOG 0630 faz II çalışmasında 8 cm'den küçük ve preoperatif radyote-

rapı uygulanacak olgularda tümör ve ödeme 2 cm marjin verilerek radyoterapi alan olguların tedavi sonuçları, CTV sınırlarının küçültülmesinin emniyetli olup olmadığı konusunda bize ışık tutacaktır.

Radyoterapinin etkinliği cerrahi girişimin geniş sınırlarla yapılıp yapılmaması ile ilintilidir. Cerrahi sınır pozitif olan olgularda lokal nüks oranı anlamlı şekilde arttığı için, rezidüel tümör varlığı veya ekzisyon yeterliliği konusunda bir şüphe olduğunda reeksizyon düşünülmelidir. Eğer reeksizyon yapılamayacaksa, cerrahi sınır pozitif olgularda en az 66-68 Gy radyoterapi dozu önerilmektedir.^[12,13] Delaney ve ark.nın çalışmasında cerrahi sınır pozitif olgularda 64 Gy'den fazla radyoterapi dozu verildiğinde 5 yıllık lokal kontrolün daha düşük radyoterapi dozu verilen olgulara göre anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (%66 vs. %85, p<0.05).^[12] Ayrıca, tümör boyutu veya lokalizasyon nedeniyle yeterli cerrahi sınır elde edilemeyeceği düşünülen olgularda preoperatif radyoterapi önerilebilir.^[14] Preoperatif radyoterapi sonrası cerrahi uygulanan ve sınır pozitifliği tespit edilen olgularda ise verilecek olan postoperatif ek dozun etkisi aradan uzun süre geçtiği için tartışmalıdır.^[15,16] Yami Al. ve ark.nın çalışmasında bu tip olgularda doz artırmanın lokal kontrole anlamlı faydası olmadığı gibi geç komplikasyon oranlarını artırdığını tespit edilmiştir.^[15] Gerrand ve ark.nın 87 olguluk serisinde ise düşük riskli, iyi diferansiye liposarkomlu olgularda lokal nüks oranı %4 görülürken, yüksek riskli reeksizyonda dahi cerrahi sınır pozitifliği saptanan, kritik organ veya doku planlarına yakın olmadığı halde (planlanmamış ekzisyon) cerrahi sınırda tümör saptanan olgularda lokal nüks oranı %32-37.5 oranına çıkmaktadır.^[17] Sonuçta, preoperatif radyoterapi uygulanan olgularda postoperatif ek doz radyoterapi uygulanması kararı patoloji raporu, uygulanan cerrahi ve radyoterapi alanına göre kişiye özgü değerlendirilmelidir.

Lenf nodu metastazı sıklığı %5'in altındadır. Bu nedenden dolayı yumuşak doku sarkomlarında elektif nodal tedavinin yeri yoktur. Ancak epiteloïd sarkom, sinovyal sarkom, rabdomyosarkom, berrak hücreli sarkom veya anjiyosarkom histolojik alt tiplerinde daha sık oranda lenf nodu metastazı görülebilmektedir.^[5,18] Bu histolojik alt tiplerde elektif nodal rad-

yoterapinin rolü net bilinmemektedir. Sentinel lenf nodu işaretlemesi yol gösterebilir. Elektif lenf nodu bölgesine radyoterapi uygulanması sadece alveolar rabdomyosarkom için tavsiye edilmektedir.

Radyoterapi alanın büyüklüğü ve dozu ile orantılı olarak kronik ülser, enfeksiyon, eklem kontraktürleri, ağrı, ödem, kas gücünde azalma ve kemik kırıkları geç dönemde en sık görülen yan etkilerdir.^[19,20] Bu komplikasyonları en aza indirebilmek amacıyla, lenfatik drenaja izin verecek şekilde ışınlanan ekstremitenin bir tarafında 1.5-2 cm'lik bir sağlam doku şeridinin radyoterapi alanının dışında bırakılması ve ekstremitenin çepeçevre 50 Gy'in altında doz alacak şekilde tedavi edilmesi önerilmektedir. Zayıf damarlanması nedeniyle mümkünse ön tibia üstündeki cilt bölgesi alan dışında bırakılmaya çalışılmalıdır. Yük taşıyan kemiklerin, eklem yüzeylerinin, büyük tendonların tamamı veya en azından ½'si korunmaya çalışılır. Tüm eklem aldıkları doz 40-45 Gy'in altında olmalıdır. Kemik kırığı olasılığını azaltmak için, kemik volümünün %64'nün 40 Gy ve üzerinde alınmasına, ortalama dozun 37 Gy ve Dmax'ın 59 Gy'in altında olmasına dikkat etmelidir.^[20]

Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde 3BKRT standart olarak kullanılmaktadır.^[21] Son yıllarda tedavide keskin doz geçişleri ile son derece konformal doz dağılımları sağlayan IMRT sık kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, yumuşak doku sarkomu tedavisinde IMRT ile konformite indeksin ve lokal kontrolün daha iyi olduğu, kemik, cildin daha iyi korunabildiği, ödem ve eklem hareket kısıtlılığının 3BKRT'ye göre daha az olduğu bildirilmiştir.^[22,10] Alektiar ve ark.nın çalışmasında IMRT ile tedavi edilen 41 olgunun 2'sinde lokal nüks tespit edilmiş ve 5 yıllık lokal kontrol oranı %94'dür.^[10] Hong ve ark.nın çalışmasında 3BKRT ile tedavi edilen olgular IMRT ile karşılaştırılmış ve femurun aldığı dozun anlamlı olarak IMRT kolunda daha az olduğu tespit edilmiştir.^[22] O'Sullivan ve ark.nın preoperatif IMRT ile tedavi edilen 59 olgunun değerlendirildiği prospektif çalışmasında ise olası flap ve insizyon bölgesi cerrah ile beraber konturlanıp, planlamada tüm olgularda bu bölge korunmuş sonuçta, preoperatif 47.5 Gy IMRT sonrası cerrahi olan bu olgularda akut yara iyileşmesinde gecikmenin ve reoperasyon ihtiya-

cının NCIC-SR2 çalışmasına göre daha az olduğu gösterilmiştir.^[23] Ancak, IMRT ile düşük doz alan normal doku miktarı daha fazla olacağı için geç dönemde lenfatik drenaj problemleri ve sekonder kanser riski artabilir.^[22,24] Bu nedenden dolayı IMRT ile planlama yapılırken düşük doz alan bölgeleri mutlaka değerlendirmeli, lenfatik drenaj için doku tanımlanmalıdır.

Işınlama esnasında kullanılan sabitleme sistemlerinde gelişmeler olmasına rağmen, ekstremitenin hareketleri, tedavi süresince zayıflama, tedavi pozisyonunda oluşan yatış farklılıkları, insan hataları tedavi sırasında planlanandan farklı doz dağılımı oluşmasına sebep olabilir. Bu da tedavi sonuçlarını değiştirmekte ve sağlam organlarda ise yan etki profilini etkilemektedir. Bu faktörleri göz önüne alarak daha geniş emniyet sınırları verilmesi ise etraftaki normal dokuların yüksek doz alınmasına sebep olmaktadır. IGRT ile normal dokuların daha iyi korunması, dozun yükseltilmesiyle lokal kontrol oranlarının artırılması ve yukarıdaki nedenlerden oluşacak hata oranının azaltılması mümkün olmaktadır. Özellikle keskin doz geçişi nedeniyle IMRT'de hem hedef hacimin doğru belirlenmesi hem de daha doğru ve güvenilir bir şekilde tedavinin yapılabilmesi için IGRT kullanılmalıdır.

Sonuçların iyileştirilmesi için yumuşak doku tümörlü her olguya en baştan multidisipliner yaklaşılmalı ve bu olgular yumuşak doku tümörleriyle ilgilenen hekimler tarafından değerlendirilmelidir. Ekstremitte yerleşimli yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde radyoterapi önemli bir tedavi modalitesidir. Günümüzde RTOG kılavuzuna göre hedef hacim belirleyerek, 3BKRT ile tedavi uygulanması standarttır. Ancak, iyi bir immobilizasyon ve IGRT eşliğinde IMRT ile daha yüksek lokal kontrol oranları elde etmek ve çevre organ ve dokuların korunması sağlanabilir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Singer S. New diagnostic modalities in soft tissue sarcoma. Semin Surg Oncol 1999;17(1):11-22.
3. de Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CD.

- Soft-tissue sarcomas: an update. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(2):215-20.
4. White LM, Wunder JS, Bell RS, O'Sullivan B, Catton C, Ferguson P, et al. Histologic assessment of peritumoral edema in soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1439-45.
 5. 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.
 6. Wang D, Bosch W, Roberge D, Finkelstein SE, Petersen I, Haddock M, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in Radiation Therapy Oncology Group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e525-8.
 7. 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.
 8. Kim B, Chen YL, Kirsch DG, Goldberg SI, Kobayashi W, Kung JH, et al. An effective preoperative three-dimensional radiotherapy target volume for extremity soft tissue sarcoma and the effect of margin width on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(3):843-50.
 9. Dickie CI, Griffin AM, Parent AL, Chung PW, Catton CN, Svensson J, et al. The relationship between local recurrence and radiotherapy treatment volume for soft tissue sarcomas treated with external beam radiotherapy and function preservation surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(4):1528-34.
 10. Alektiar KM, Brennan MF, Healey JH, Singer S. Impact of intensity-modulated radiation therapy on local control in primary soft-tissue sarcoma of the extremity. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3440-4.
 11. Chung PW, Dehesi BM, Ferguson PC, Wunder JS, Griffin AM, Catton CN, et al. Radiosensitivity translates into excellent local control in extremity myxoid liposarcoma: a comparison with other soft tissue sarcomas. *Cancer* 2009;115(14):3254-61.
 12. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Yoon SS, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1460-9.
 13. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003;97(10):2530-43.
 14. 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.
 15. Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PW, Bell RS, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(4):1191-7.
 16. Pan E, Goldberg SI, Chen YL, Giraud C, Hornick JL, Nielsen GP, et al. Role of post-operative radiation boost for soft tissue sarcomas with positive margins following pre-operative radiation and surgery. *J Surg Oncol* 2014;110(7):817-22.
 17. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, O'Sullivan B, Catton CN, Bell RS, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83(8):1149-55.
 18. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère 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.
 19. Livi L, Santoni R, Paiar F, Bastiani P, Beltrami G, Caldora P, et al. Late treatment-related complications in 214 patients with extremity soft-tissue sarcoma treated by surgery and postoperative radiation therapy. *Am J Surg* 2006;191(2):230-4.
 20. Dickie CI, Parent AL, Griffin AM, Fung S, Chung PW, Catton CN, et al. Bone fractures following external beam radiotherapy and limb-preservation surgery for lower extremity soft tissue sarcoma: relationship to irradiated bone length, volume, tumor location and dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(4):1119-24.
 21. Robinson MH, Bidmead AM, Harmer CL. Value of conformal planning in the radiotherapy of soft tissue sarcoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1992;4(5):290-3.
 22. Hong L, Alektiar KM, Hunt M, Venkatraman E, Leibel SA. Intensity-modulated radiotherapy for soft tissue sarcoma of the thigh. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(3):752-9.
 23. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, Sharpe MB, Chung PW, Catton CN, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer* 2013;119(10):1878-84.
 24. Hall EJ. Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):1-7.

Agresif fibromatozis'in cerrahi tedavisi

Surgical management of aggressive fibromatosis

Dündar SABAH

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir

Agresif fibromatozis organ ve kas duvarlarından köken alan bir tümördür. İyi huylu-intermediate gurubunda kabul edilir ve lokal özellikleri fibrosarkoma benzer. Milyonda 2-4 oranında rastlanır ve kadınlarda daha sıktır. Hamilelik ve östrojenle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Gardner sendromu dışında genetik geçiş gösterilmemiştir. Tedavisinde ortak görüş yoktur. İzlemede çoğu tümörün progrese olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Cerrahi genelde kabul edilen tedavi şeklidir. Tümör negatif sınırların reküransı azalttığı görüşü ön plandadır. Ameliyattan sonra radyoterapinin faydalı olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Kemoterapi konusunda da görüş birliği yoktur. Değişik ilaçlar uygulanabilmektedir. Kemoterapinin çocuklarda daha etkili olduğu sonucunu veren hasta serileri vardır.

Anahtar sözcükler: Agresif fibromatozis; cerrahi.

Aggressive fibromatosis is a benign-intermediate tumor which originates from the walls of the organs and muscles. Aggressive fibromatosis occurs at a rate of 2 to 4 out of one million and is more often seen in females. There are published articles showing that it could have a relation with pregnancy and estrogen. No genetic predisposition to aggressive fibromatosis is shown rather than Gardner's Syndrome. There is no consensus on the treatment of aggressive fibromatosis. A wait-and-see policy is said to be an effective method and these tumors are said to stabilize spontaneously. Surgery is the most common accepted treatment modality for aggressive fibromatosis. Negative tumor margins has been shown to correlate with a lower recurrence rate. Adjuvant radiation therapy is favoured by many surgeons as it lowers the recurrence percentage. The effect of chemotherapy is controversial. Different protocols are proposed. Chemotherapy is more indicated in children.

Key words: Aggressive fibromatosis; surgery.

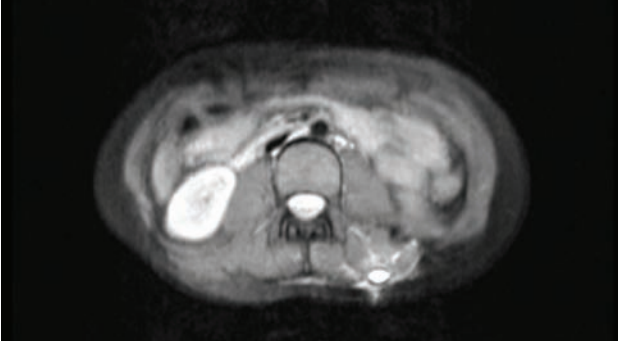
Agresif fibromatozisin diğer adı desmoid tümör olup Yunanca tendon anlamına gelen desmos tan türemiştir. Görülme sıklığı milyonda 2-4 olgu dur.^[1] Agresif fibromatozis organ ve kas duvarlarından köken alır ve daha çok karında görülür. Karın dışı yerleşimlere extra-abdominal agresif fibromatozis denir. Benign-intermediate guruptan kabul edilir. Lokal davranış özellikleri fibrosarkoma benzese de metastaz yapmazlar.^[2] Kadınlarda daha sık görülür (1:2, 1:3). En sık görülme yaşı 6-15 ve 40 yaştan sonra olsa da hemen her yaşta görülebilmektedir.^[3] Hamilelik ve östrojen tedavisi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Gardner sendromu dışında genetik geçiş gösterilmemiştir.^[3]

Biyolojik özellikler: Agresif fibromatozisin kendine özgü biyolojik özellikleri vardır. Tümörün çevresinde kapsül yoktur. Çevresel olarak 2-3 cm lik alanı infiltre ederler. Agresif fibromatozis in bu özelliği tedavisinde sorun yaratmaktadır.^[1,2]

Oldukça ender görülen benign bir tümördür. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, Ege Bölgesinde, kas iskelet sistemi tümörü tanısı almış 5658 hasta incelenmiş sadece 92'sinin (%1.6) agresif fibromatozis olduğu tespit edilmiştir.^[4] Yıllık insidansı bir milyon kişide 2-4 olgu kadardır.^[5-7]

Tedavi

Agresif fibromatozisin tedavisi multidisipliner



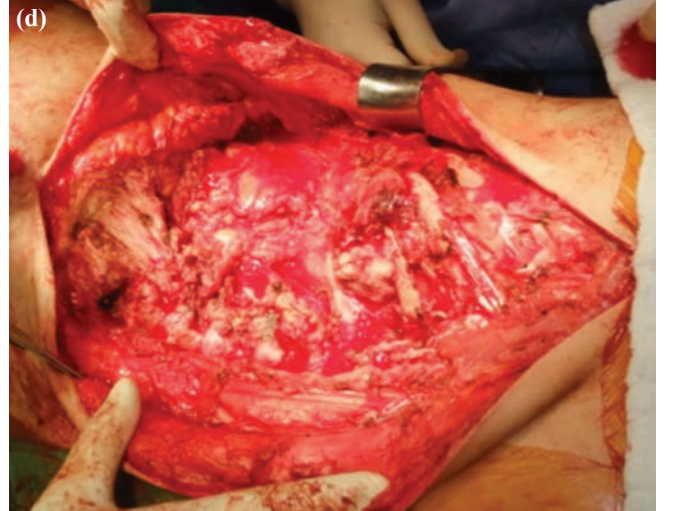
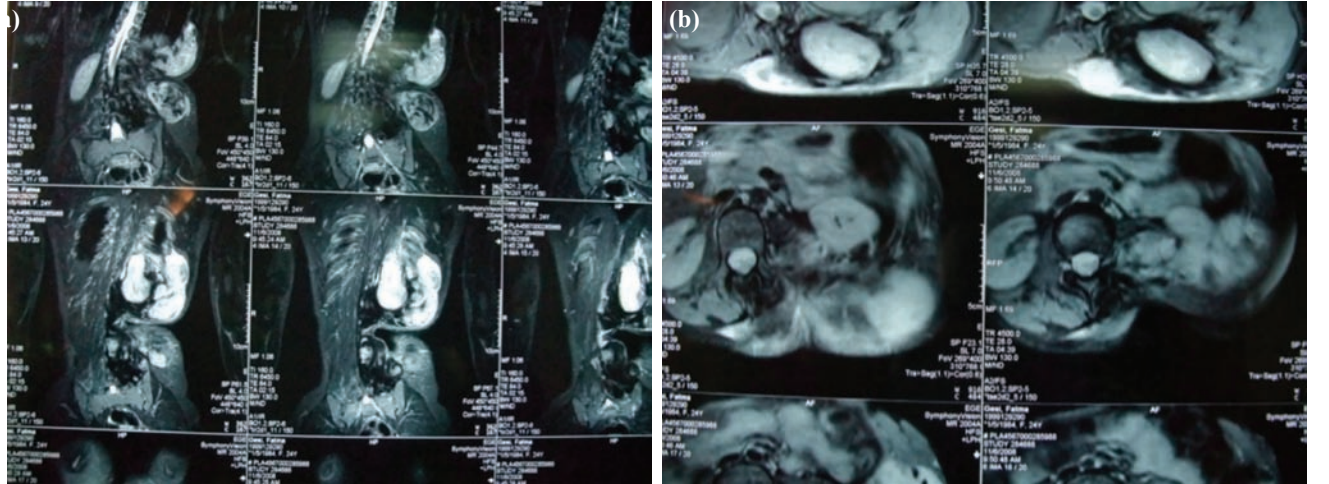
Şekil 1. On altı yaşında kız olgu. Bir yıllık öyküsü var. Lomber kitlenin tanısı agresif fibromatozis.

bir yaklaşımla planlanmalıdır. Cerrahi tedavinin öncelikli tedavi şekli olması gerektiğine dair görüş birliği vardır.^[1,2,8-11] Son yıllarda sadece izlem öneren yazarlar da olmuştur. Briand S ve ark. iki merkezli bir çalışmada 55 hastayı tedavi etmeden izle-

miş ve %85 olguda tümör büyümesinin durduğunu saptamıştır. Olguların yarısında büyümenin birinci yılda durduğu belirtilmiştir.^[12] Barbiera O ve ark. nın yaptığı diğer bir çalışmada 11 i primer 15 rekürrens sonrası başvuran 26 olgu izlenmiş, 24 olgunun ortalama 14 ayda stabil olduğu bildirilmiştir.^[13]

Uygulanacak olan cerrahi tedavi, genel tümör cerrahisi kriterlerine göre, tümörün etrafında salim doku bırakacak şekilde güvenli sınırlarda yapılmalıdır. Ancak eksizeyonun sınırlarını çoğu zaman tümörün lokalizasyonu belirlemektedir.^[14] Agresif fibromatozis, damar veya sinir invazyonuna sebep olduğunda, ekstremiteler ve işlev kaybına sebep olmak için intra lezyoner girişim uygulanması gereken benign agresif tümörlerden birisidir.

Sorenson A ve ark. 72 olguyu 1-27 yıl izlemişler ve tümörün 4 cm den büyük olması, ekstrakom-



Şekil 2. (a, b) Multifokal yerleşim ve rekürrensler sonucu iki yıl sonraki durum. Değişik kemoterapi ve radyoterapiye rağmen progresyon. Manyetik rezonans görüntüleme görüntüsü. (c) Hastanın görünümü; (d) Cerrahi sırasındaki görünüm.



Şekil 3. Hastanın son görünümü.

partmental yerleşim, pozitif cerrahi sınır ve 32 yaşından küçüklerde rekürens oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.^[9]

Mankin HJ ve ark. primer cerrahi uygulanan 234 ekstra-abdominal agresif fibromatozis olgusunu incelemiş tekrar oranının %17 olduğunu, 5 olguda amputasyon gerektiği ve %23 olguda tekrar girişimler yapıldığını bildirmişlerdir. 37 olgunun ek radyoterapi ve 8 olgunun kemoterapi aldığını bildirmişlerdir.^[1]

Çocuk ve adolosan hastaları içeren 94 olguluk çok merkezli çalışmada negatif cerrahi sınırın rekürens azalttığı ve agresif fibromatozisin erişkinlerdekinden farklı davranmadığı bildirilmiştir.^[15]

Özger H ve ark. 38 olguluk cerrahi uygulanan seride %52 rekürens bildirmişler ve rekürens etkileyen belirgin prognostik faktör saptayamamışlardır.^[11]

Radyoterapi (RT) genellikle cerrahi tedaviye yardımcı bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. RT uygulamasının tümör gelişimini yavaşlattığı ve durdurduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Sıklıkla uygulanan tedavi protokolü 36-65 G arasındaki toplam dozun, 25-30 seansa bölünerek, haftada beş seans olacak şekilde verilmesidir. Çoğu yazar 50 ile 60 G arasında bir toplam RT dozu önermektedir.^[16-19]

Cerrahi sonrası radyoterapi eklemenin rekürens azalttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Fakat Nipun B ve ark. 105 olguluk serilerinde adjuvant radyoterapinin önemi olmadığını belirtmişlerdir.^[17] Goy BW ve ark.nın yaptığı 56 olguluk çalışmada cerrahi sınırın önemli olduğu negatif cerrahi sınırla çıkarılan olgularda lokal kontrol oranının %78 iken, pozitif cerrahi sınırla çıkarılan olgularda ise %32 olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca ameliyat sonrası dönemde radyoterapi eklemenin tekrarı azaltmada önemli olduğu sonucuna varmışlardır.^[5]

Ege Üniversitesi deneyimi: Kliniğimizde 1979-2009 yılları arasında cerrahi uygulanmış ortalama 70 aylık izlemi olan negative cerrahi sınırlı 40 olgu incelenmiştir. Adjuvan radyoterapi alan olgularda rekürens anlamlı şekilde azaldığı ($p=0.024$) görülmüştür^[21] (Şekil 1-3).

Sonuç

Agresif fibromatozis cerrahisinde amaç mümkün olan en iyi fonksiyonel ve kozmetik sonucu elde ederek negatif cerrahi sınırlara ulaşmak olmalıdır. Bununla beraber negatif cerrahi sınırlara ulaşmak amacıyla fonksiyonu feda etmek yerine tedaviye RT eklenmesi agresif fibromatozis tedavisi için akılcı bir yaklaşım olacaktır.

Kaynaklar

1. Mankin HJ, Hornicek FJ, Springfield DS. Extra-abdominal desmoid tumors: a report of 234 cases. *J Surg Oncol* 2010;102(5):380-4.
2. Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist* 2011;16(5):682-93.
3. Dalén BP, Bergh PM, Gunterberg BU. Desmoid tumors: a clinical review of 30 patients with more than 20 years' follow-up. *Acta Orthop Scand* 2003;74(4):455-9.
4. Yücetürk G, Sabah D, Keçeci B, Kara AD, Yalçinkaya S. Prevalence of bone and soft tissue tumors. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;45(3):135-43.
5. Goy BW, Lee SP, Eilber F, Dorey F, Eckardt J, Fu YS, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):659-65.
6. Hoffmann W, Weidmann B, Schmidberger H, Niederle N, Seeber S, Bamberg M. The clinical picture and therapy of aggressive fibromatosis (desmoids). [Article in German] *Strahlenther Onkol* 1993;169(4):235-41.
7. Kirschner MJ, Sauer R. The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumors. [Article in German] *Strahlenther Onkol* 1993;169(2):77-82.
8. Nakada I, Ubukata H, Goto Y, Watanabe Y, Sato S, Tabuchi T, et al. Prednisolone therapy for intra-abdominal desmoid tumors in a patient with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol* 1997;32(2):255-9.
9. Sørensen A, Keller J, Nielsen OS, Jensen OM. Treatment of aggressive fibromatosis: a retrospective study of 72 patients followed for 1-27 years. *Acta Orthop Scand* 2002;73(2):213-9.
10. Pajares B, Torres E, Jiménez B, Sevilla I, Rodríguez A, Rico JM, et al. Multimodal treatment of desmoid tumours: the significance of local control. *Clin Transl Oncol* 2011;13(3):189-93.
11. Ozger H, Eralp L, Toker B, Ağaoğlu F, Dizdar Y. Evaluation of prognostic factors affecting recurrences and disease-free survival in extra-abdominal desmoid tumors. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(4):291-4.
12. Briand S, Barbier O, Biau D, Bertrand-Vasseur A, Larousserie F, Anract P, et al. Wait-and-see policy as a first-line management for extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96(8):631-8.
13. Barbier O, Anract P, Pluot E, Larousserie F, Sailhan F, Babinet A, et al. Primary or recurring extra-abdominal desmoid fibromatosis: assessment of treatment by observation only. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010;96(8):884-9.
14. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(8):701-6.
15. Meazza C, Bisogno G, Gronchi A, Fiore M, Cecchetto G, Alaggio R, et al. Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience. *Cancer* 2010;116(1):233-40.
16. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999;17(1):158-67.
17. Goy BW, Lee SP, Fu YS, Selch MT, Eilber F. Treatment results of unresected or partially resected desmoid tumors. *Am J Clin Oncol* 1998;21(6):584-90.
18. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH, Brennan MF. Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 1999;86(10):2045-52.
19. Nuytens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000;88(7):1517-23.
20. Rutenberg MS, Indelicato DJ, Knapik JA, Lagmay JP, Morris C, Zlotecki RA, et al. External-beam radiotherapy for pediatric and young adult desmoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011 ;57(3):435-42.
21. Küçük L, Keçeci B, Sabah D, Yücetürk G. Aggressive fibromatosis: evaluation of prognostic factors and outcomes of surgical treatment. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014;48(1):55-60.

Desmoid tümör tedavisinde radyoterapinin yeri

Role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumor

Serra KAMER

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İzmir

Desmoid tümörler sıklıkla lokal yinelemelerle giden benign ancak lokal agresif tümörlerdir. Ana tedavi modeli cerrahi olmasına karşın radyoterapi yinelemeyi önleme amaçlı kullanılmaktadır. Bu bölümde desmoid tümörlerde radyoterapi uygulamalarının yeri, zamanlaması, etkinliği ve yan etkileri özetlenmektedir.

Anahtar sözcükler: Desmoid tümör; radyoterapi.

Desmoid tumors are often benign but locally aggressive tumors may present with local recurrence. Although the main treatment modality is surgery, radiotherapy can be used to prevent recurrence. In this section, timing, effectiveness and side effects of radiotherapy are summarized.

Key words: Desmoid tumors; radiotherapy

Desmoid tümörler nadir görülen mezenşimal kökenli tümörlerdir ve sıklıkla lokal yineleme ile giden klinik bir seyir gösterirler. Desmoid tümörlerin tedavisi tartışmalıdır. Cerrahi ana tedavi modeli olarak kabul edilmesine karşın, gözlem, radyoterapi, kemoterapi hormonal tedaviler ve anti enflamatuvar tedaviler de önerilmektedir. Sık lokal yineleme göstermesi nedeni ile birden fazla tedavinin kombine kullanımı çoğunlukla uygulanmaktadır. Ancak en uygun tedavi sıralamasının ve yaklaşımının nasıl olması gerektiği net olarak tanımlanmış değildir.

Desmoid Tümör Tedavisinde Radyoterapinin Yeri

Desmoid tümörlerde radyoterapi sonuçları ilk olarak 1928 yılında James Ewing tarafından bildirilmiştir. Desmoid tümörlerde radyoterapi ile yavaş gelişen ancak başarılı sonuçlar alınabileceği tanımlanmıştır.^[1]

Radyoterapi progenitor fibroblast hücrelerindeki terminal differansiasyonu ve proliferasyonu

etkileyerek etki etmektedir. Radyoterapi kansere bağlı tedavilerde fibrozis yapmasına rağmen radyoterapiye bağlı fibroblasttaki değişiklikler benign tümörlerde RT etkinliğini göstermektedir.

Desmoid tümörlerde radyoterapi; genellikle cerrahi sonrası tam olarak çıkarılamayan olgularda adjuvant olarak uygulanmaktadır. Cerrahi tedavinin uygulanmadığı özellikle ekstraabdominal tümörlerde küratif amaçla uygulanabilir. Cerrahiye radyoterapinin eklenmesinin etkinliğinin değerlendirildiği en büyük çalışma 110 olgunun geriye yönelik olarak araştırıldığı Rare Cancer Network çalışmasıdır.^[2] Bu çalışmanın sonuçlarına; göre cerrahiye radyoterapinin eklenmesi lokal kontrol ve genel sağkalımı etkileyen en önemli prognostik faktör olarak gözlenmektedir.^[2] Jelinek ve arkadaşlarının çalışmasında radyoterapi cerrahi ile birlikte yada tek başına uygulandığında lokal kontrol oranlarının belirgin olarak daha iyi seyrettiği gözlenmiştir.^[3] Desmoid tümörlerde cerrahi ve radyoterapinin sonuçlarını irdeleyen 22 makalenin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesinde; 780 olgu

geriye yönelik olarak değerlendirilmiştir. Medyan 6 yıllık takip sonrası tek başına cerrahi uygulanan olgularda lokal kontrol oranı %61 iken tek başına radyoterapi ve cerrahi ile birlikte radyoterapi uygulanan olgularda lokal kontrol oranları sırası ile %78 ve %75 olarak bildirilmektedir.^[4] Primer veya rekürren hastalıkta operasyon sonrası cerrahi sınır pozitif olan olgularda tedaviye radyoterapinin eklenmesi lokal yineleme oranlarını %59'dan %25'e düşürmektedir. Sonuç olarak; postoperatif radyoterapi cerrahi sınır pozitif olgularda lokal yineleme oranlarını düşürmek için önerilmektedir. Ancak cerrahi sınır pozitifliğinin lokal kontrol için risk yaratmadığını bildiren çalışmalar da vardır.^[9] Yakın cerrahi sınır varlığında; yeterli kabul edilebilecek cerrahi sınır mesafesinin kaç cm olduğu net olarak tanımlanmış değildir. Genel kabul gören görüş 1 cm cerrahi sınırın yeterli olduğu şeklindedir.

Radyoterapi Tekniği ve Doz

Radyoterapi uygulamaları ve radyoterapinin yeri ile ilgili literatür bilgisi retrospektif veriler ile sınırlıdır. Doz yanıt ilişkisi ve geç dönem yan etkileri bildiren daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Erken çalışmalar 50-56Gy radyoterapi dozlarını yeterli olarak bildirirken^[5-8] bazı araştırmacılar 60 Gy gibi yüksek dozların hastalık kontrolü için gerekli olduğunu bildirmektedirler.^[4,9-11] MD Anderson kanser merkezinin geriye yönelik hasta değerlendirmesi; lokal kontrol için 50 Gy ve üzeri dozların gerektiği ancak 56 Gy üzeri dozlarda bir avantaj izlenmediğini bildirmektedir.^[12] Desmoid tümörlerde 56 Gy üzeri yüksek doz kullanımı ile bir doz yanıt ilişkisi olmadığı bildirilmektedir.

Desmoid tümörlerin nadir görülen tümörler olması, merkezlerin protokollerine göre genellikle yineleyen hastalarda uygulanması nedeni ile radyoterapi dozu ile ilişkili yakın zaman kadar prospektif bir çalışma yayınlanmamıştır. Desmoid tümörlerde radyoterapinin doz etkinliğini gösteren tek çalışma EORTC tarafından 2001-2008 yılları arasında düzenlenmiştir. Cerrahi uygulanmamış 44 olguda 28 fraksiyonda 56 Gy radyoterapinin etkinliği araştırılmıştır. Medyan 4.8 yıllık takip sonrası 3 yıllık lokal kontrol oranı %81.5 olarak bildirilmiştir. Elde edilen lokal kontrol oranları cerrahi seriler ile benzerdir. Bu çalışma 56 Gy radyoterapi

dozunun hastalık kontrolü için optimal doz olarak tanımlanabileceğini göstermektedir. Çalışmacılar radyoterapi ile üç olguda geç dönemde tama yakın klinik yanıt elde edildiğini bildirmektedir. Bu nedenle erken yanıt alınamayan olgularda yineleyen tedavi modellerine geçmeden önce geç yanıt için bekleme yaklaşımları uygulanabilir.^[13]

Radyoterapi Zamanlaması

Desmoid tümörlerde ana tedavi yaklaşımı cerrahi olmasına karşın hastalık sıklıkla yinelemeler ile seyretmektedir. Cerrahi sonrası radyoterapinin erken veya yineleme sonrası uygulanması net olarak tanımlanabilmiş değildir. Hangi yaklaşımın klinik olarak daha avantajlı olduğunu araştıran prospektif randomize bir çalışma yoktur.

Radyoterapinin cerrahiye erken dönem yineleme olmadan eklenmesinin katkısını araştıran 119 hastalık geriye yönelik bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada; tek merkezden 119 olgu 82 ay medyan takip sonrası değerlendirmeye alınmıştır. Olguların 24'üne cerrahi sonrası erken dönemde adjuvant radyoterapi uygulanmış, 95 olgu cerrahi sonrası yinelemeye kadar takip programına alınmıştır. Çalışmacılar her iki grubu progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirmişler ve radyoterapi eklenmesinin progresyonsuz sağkalım için bir avantaj sağlamadığını bildirmektedirler. Ancak yineleme zamanı erken radyoterapi alan grupta medyan 43 ay olarak tespit edilirken, erken radyoterapi almayan grupta 17.2 ay olarak bildirilmektedir.^[14] İlk cerrahi sonrası yineleme yönünden riskli olgularda cerrahi sonrası radyoterapinin eklenmesinin yineleme zamanının geciktirdiği tedavi kararları verilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler

Kemik ve yumuşak doku bölgesinde radyoterapi uygulanması ile en sık gözlenen yan etki yumuşak doku fibrozisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Desmoid tümörlerde radyoterapi sonrası fibrozis oranları %22.8 olarak bildirilmektedir.^[4] Doku fibrozisi dışında benign hastalıkların radyoterapi uygulamalarının tümünde olduğu gibi en korkulan yan etki beklentisi radyasyona bağlı ikincil malignite gelişme riskidir. Özellikle çocuk ve genç olgularda ikincil malignite riski nedeni ile tedavi

kararları verilirken özel bir hassasiyet gösterilmesi gereklidir.

Radyasyon dozu ve geç dönem toksisite arasındaki ilişki bir çalışmada analiz edilmiştir. 56 Gy üzeri doz uygulamalarında geç dönem toksisite riskinin belirgin olarak daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır.^[12] Aynı merkezde 40 yıllık bir dönemde tedavi edilen 115 desmoid tümörlü olgu geriye yönelik değerlendirilmiştir. Bu çalışmada %36 olguya cerrahi olmaksızın makroskobik hastalığa (medyan doz 56 Gy), %64 olguya cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi uygulanmıştır (medyan doz 50,4 Gy). 10 yıllık takip sonrası lokal kontrol %74 ve %75 olarak bildirilmiştir. Radyoterapiye bağlı komplikasyonlar; yumuşak doku nekrozu, kemik fraktürleri, ödem, fibrozis, amputasyon gerektiren vasküler komplikasyonlar, ekstremitelerde kısılma, enterit ve proktatit olarak bildirilmiştir. Yüksek doz alan olgularda geç dönem toksisitenin daha sık gözlemlendiği bildirilmedi. 56 Gy ve üzeri dozlarda 5-, 10-, 15- ve 20 yıllık yan etki oranları sırası ile %23, %27, %32 ve %43 olarak değerlendirilmektedir. 56 Gy altı dozlarda komplikasyon oranları %6, %8, %8 ve %8 olarak bildirilmektedir. Aynı grup tarafından radyoterapi sonrası 11, 15 ve 18 yıl sonra radyoterapi uygulanan bölgelerde sekonder malignite gelişimi bildirilmiştir. Radyoterapiye bağlı gelişen malignitler uterusda karsinosarkom, rektal melanom ve mezotelyoma olarak tespit edilmiştir.

Kaynaklar

1. Ewing J. Neoplastic disease. WB Saunders, Philadelphia 1928.
2. Baumert BG, Spahr MO, Von Hochstetter A, Beauvois S, Landmann C, Fridrich K, et al. The impact of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. An international survey of 110 patients. A study of the Rare Cancer Network. *Radiat Oncol* 2007;2:12.
3. Jelinek JA, Stelzer KJ, Conrad E, Bruckner J, Kliot M, Koh W, et al. The efficacy of radiotherapy as postoperative treatment for desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(1):121-5.
4. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000;88(7):1517-23.
5. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1007-14.
6. Leibel SA, Wara WM, Hill DR, Bovill EG Jr, de Lorimier AA, Beckstead JH, et al. Desmoid tumors: local control and patterns of relapse following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9(8):1167-71.
7. Kamath SS, Parsons JT, Marcus RB, Zlotecki RA, Scarborough MT. Radiotherapy for local control of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(2):325-8.
8. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, Spiro IJ, Springfield DS, Gebhardt MC, et al. Individualizing management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(3):637-45.
9. Gluck I, Griffith KA, Biermann JS, Feng FY, Lucas DR, Ben-Josef E. Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80(3):787-92.
10. Schmitt G, Mills EE, Levin V, Smit BJ, Boecker H, Pape H. Radiotherapy of aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer* 1992;28A(4-5):832-5.
11. Goy BW, Lee SP, Eilber F, Dorey F, Eckardt J, Fu YS, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(3):659-65.
12. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(2):441-7.
13. Keus RB, Nout RA, Blay JY, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol* 2013;24(10):2672-6.
14. Shin SH, Ko KR, Cho SK, Choi YL, Seo SW. Surgical outcome of desmoid tumors: adjuvant radiotherapy delayed the recurrence, but did not affect long-term outcomes. *J Surg Oncol* 2013;108(1):28-33.

Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi

Chemotherapy for soft tissue sarcoma

Berksoy ŞAHİN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Adana

Bu derlemede yumuşak doku sarkomlarının yönetiminde kemoterapinin rolü gözden geçirilecektir ve temel olarak; klasik kitap (Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th edition), kılavuz (NCCN), elektronik kanıt dayalı tıp kaynağı (www.uptodate.com) ve ASCO-Education Book 2013 ve ASCO 2013 bildirimleri dikkate alınarak hazırlanmıştır. Derlemede genel tedavi içerisinde cerrahi ve radyoterapiden kısaca bahsedilip ve ağırlık kemoterapi'ye verilmiştir. Bu derlemede erişkin yaş yumuşak doku sarkomlarından gastro-intestinal stromal tümörler ile çocukluk yaşı yumuşak doku sarkomlarından bahsedilmeyecektir. Bu sarkomların yönetimde en önemli noktalar, sarkomların lokalizasyonu, gradı ve spesifik histolojik alt tipleridir. Baş/boyun, ekstremiteler ve gövde sarkomları ile abdominal ve retroperitoneal bölge sarkomları farklı yönetilirler. Genel olarak düşük grad'lı tümörlerde radyoterapi ve cerrahi gibi bölgesel etkili tedaviler ön plana çıkarken kemoterapinin yeri yoktur. Rezektabl olan orta/yüksek grad'lı tümörlerin operasyon öncesi kemoterapisi, kanıt düzeyi düşük şekilde önerilebilmektedir. Post-operatif kemoterapi sadece ekstremiteler sarkomlarında önerilmektedir. Rezektabl olmayan ilerlemiş veya metastatik hastalıkta spesifik histolojik altgruba göre kemoterapi önerilmelidir. Nadir görüldüklerinden, tanı zorlukları ve spesifik tedavileri olduğu için bu hastaların referans merkezlerde değerlendirilmesi ve yönetilmesi gerekir. Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi çok başarılı olmamakla beraber, rezektabl hastalıkta neoadjuvan, ve ekstremiteler sarkomlarında adjuvan ve rezektabl olmayan-metastatik hastalıkta ise palyatif olarak önerilebilmektedir. İlaç seçimi histolojik alt tipe özgü yapılır.

Anahtar sözcükler: Kemoterapi; sistemik tedavi; yumuşak doku sarkomu.

The role of chemotherapy for the management of soft tissue sarcoma is reviewed in this paper. This review is basically written from the point of text book (Cancer: Principles and Practice of Oncology, 9th Edition), guidelines (NCCN), online evidenced-based web's (www.uptodate.com), ASCO-Education Book 2013 and ASCO 2013 abstracts. In this review, as a component of general approach, both surgery, and radiation therapy is shortly summarized, while chemotherapy is mentioned with details. Adult gastro-intestinal stromal tumors and pediatric soft tissue sarcomas has not been reviewed in this paper. Localization, tumor grade, and specific histological subtypes are the most important points for the management of these sarcomas. The treatment of head/neck, truncal, and extremity sarcomas is different from the treatment of abdominal and retroperitoneal sarcomas. Generally in all localizations, low grade tumors are locally treated with surgery or radiation, thus chemotherapy has no role. Though it is low evidenced-based, the pre-operative chemotherapy is suggested for the patients with resectable intermediate/high grade tumors. In one meta-analysis, the post-operative chemotherapy could be recommended for patients with only extremity sarcomas. The chemotherapy with a palliative intend for the patients with unresectable or metastatic disease depends on specific histological subtypes of the tumors. Since it is rare and difficult to diagnose and also very specifically treated, it is suggested to evaluate and manage these patients in few referred centers in all over the country. Although it is not very satisfactory, chemotherapy is recommended in some indications for the treatment of soft tissue sarcomas; neoadjuvant and adjuvant intend in resectable intermediate/high grade tumors, especially in extremity sarcomas and palliative intend in unresectable or metastatic disease. The choice of the agents depends on specific histological subtypes of the tumors.

Key words: Chemotherapy; systemic treatment; soft tissue sarcoma.

Yumuşak doku sarkom tedavisi, kemoterapinin nisbeten başarısız alanlarından birisidir. Genellikle lokalize tümör tedavisi, cerrahi ve radyoterapiye bağımlı iken, ilerlemiş yumuşak doku sarkomunda konvansiyonel kemoterapi çok başarılı değildir. Ancak onkogenezdaki ana olay ve takiben sonucu ara olaylar çok yoğun araştırma konusu olup, bu basamaklara etkili hedefe yönelik ilaçlar gelecekte tedavide umut verecek görülmektedir. Bu yazıda gastrointestinal stromal tümör dışı erişkin yaş yumuşak doku sarkomların yönetiminde konu bütünlüğü açısından patoloji, radyoterapi ve cerrahi tedaviden kısaca bahsedilip ağırlıklı olarak sistemik konvansiyonel tedaviler anlatılacaktır.

İnsidansı

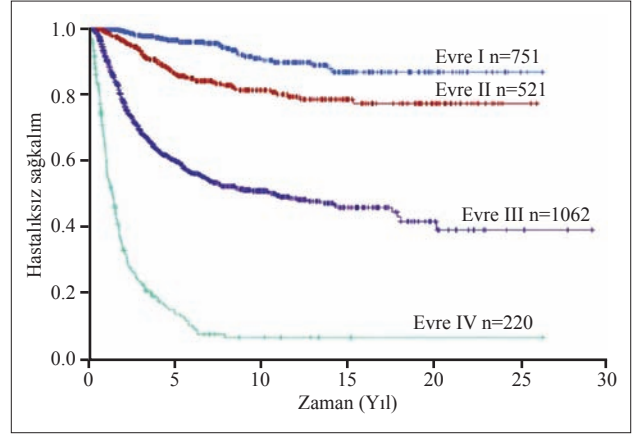
Yumuşak doku sarkomları tüm tümörlerin %1'ini oluşturur. Yumuşak doku tümörlerinin %99'u benign, %1'i maligndir. İnsidans, ülkeler arasında farklılık göstermektedir. ABD'de 1.4-5.0/100 bin iken, Türkiye'de 1.9/100 bin oranında görülmektedir. Sık görülen yaş, histolojik tipe göre değişmektedir. Çocukluk yaş ile erişkin yumuşak doku sarkomu histolojik farklılık gösterirler.

Patoloji

Tümör gradlaması sarkom patolojisindeki en önemli noktadır. Klinisyen patologdan spesifik alt sınıflamayı bekler. Eğer bulunulan merkezde sarkom patoloğu yoksa veya spesifik alt grup tanısına ulaşamıyorsa sarkomlar referans bir patoloji merkezine gönderilmelidir.

Yumuşak doku tümörleri, gradlamaya göre; 1) Benign, 2) İntermediate lokal agresif, 3) İntermediate nadiren metastaz yapan ve 4) Malign olarak gruplandırılır. Diğer taraftan, kaynaklandığı dokuya göre; 1) Fibroblastik /myoblastik, 2) Fibro-histiositik, 3) Adipositik, 4) Düz kas, 5) İskelet kası, 6) Vasküler, 7) Nöral, 8) Kondro-osseoz, 9) Belirsiz differansiyasyonlu olanlar ve 10) Sınıflandırılmayanlar olarak gruplanır.

Son zamanlarda genotipik sınıflama ile patoloji daha karmaşık bir hal almıştır. Tedaviyi belirlemesi açısından bu genotipik sınıflama daha önemli olacaktır.



Evrelendirme

TNM-evrelendirmesi ekstremitte sarkomlarında önemli prognostik faktördür.

Prognoz

Ekstremitte/Gövde yerleşimli sarkomlar ile retroperitoneal/intra-abdominal yerleşimli sarkomlarda prognostik faktörler farklıdır.

Ekstremitte/Gövde yerleşimli sarkomlarda prognostik faktörler;

a. Lokal rekürrensi belirleyen faktörler; rekürrens durumu, derinde yerleşim, grade, margin, histolojik alt tiptir.

b. Uzak hastaliksız sağkalımı (DFS) belirleyen faktörler, tümör boyutu, grade, derinlik, histoloji, ve rekürrens durumudur. Örneğin, yüksek grad, derin yerleşimli ve tümör boyutu 10 cm'den fazla olan hastalarda 5y S=%50'dir.

Retroperitoneal/intra-abdominal sarkomlarda prognostik faktörler: Grade, tam rezeksiyon, histoloji (MPNST, leiomyosarkom, liposarkom=kötü)

Yönetimi

(B.Ş notu: Yönetim oldukça karmaşık olduğundan bu bölüm, "Cancer: Principles&Practice of Oncology", 9. Baskısı dikkate alınarak hazırlanmış, ancak radyoterapi ve cerrahi üzerinde fazla durulmadan sistemik kemoterapi üzerine yoğunlaşarak aşağıdaki başlıklarla verilecektir.)

I. Lokalize Ekstremitte/Gövde Sarkom Yönetimi

Cerrahinin konuları en blok rezeksiyon (LSS)

ve amputasyondur. Radyoterapide ise EBRT (Pre vs. post-op, IMRT, doz-volum) ile adjuvan braki-terapi ön plana çıkmaktadır. Kemoterapiden daha detaylı olarak aşağıda bahsedilecektir. Rekürren hastalık tedavisi ağırlıklı olarak lokal tedavilerle yapılmaktadır.

II. Lokalize Retroperitoneal/ Intra-Abdominal Sarkom Yönetimi

Cerrahi, asıl tedaviyi oluşturur ancak negatif margin sağlamak zordur. Radyoterapinin yararı tam olarak kanıtlanmış değildir. Kemoterapi ve rekürren hastalık tedavisinden aşağıda bahsedilecektir.

III. İlerlemiş Yumuşak Doku Sarkomu Yönetimi

Metastaz cerrahisi bazı yerleşim yerlerinde önemli olabilir. Ama asıl tedaviyi histoloji spesifik sistemik tedavi (tek ajan kemoterapi, kombine kemoterapi, hedefe yönelik tedavi) oluşturmaktadır.

Lokalize Ekstremit/Gövde Sarkomlarının Sistemik Kemoterapisi

Düşük gradeli sarkomlarda kemoterapinin yeri yoktur.

Orta/Yüksek gradeli sarkomlarda ise adjuvant kemoterapi, intra arteriyel kemoterapi, hipertermi, eşzamanlı kemoradyoterapiden bahsedilecektir.

Yüksek Grade'li-Ekstremit Sarkomlarında Adjuvan Tedavi

I. Randomize Çalışmalar: Çoğu histoloji spesifik olmaksızın, çoğu eski dönemde ve çoğu küçük ve istatistik gücü zayıf olan 15 randomize çalışmadan hasta sayısı dikkate alındığında 6 çalışma dikkati çekmektedir.

İskandinav çalışmasında, adjuvan (60 mg/m²) doksorubisin'in yararı gösterilememiştir.^[1] İtalyan çalışmasında ise adjuvan epirubisin+ifosfamid kombinasyonunun sağkalıma katkısı saptanmamıştır.^[2] EORTC+NCIC ortak çalışmasında bu sefer neoadjuvan doksorubisin+ifosfamid denenmiş ama olumlu sonuç alınamamıştır.^[3] Avusturya çalışmasında adjuvan (dokso+ifosfamid+DTIC) 3'lü kombinasyon test edilmiş ve yararı gösterilememiştir.^[4] EORTC çalışmasında, adjuvan (doksorubisin+ifosfamid) tedavisinin de benzer şekilde katkısı olmamıştır.^[5]

II. Meta-Analiz: Adjuvan tedavi ile gözlem karşılaştırıldığında, 10 yıllık hastalısız sağkalımda (DFS) %55 vs. %45 ile avantajlı bulunmuştur (p=.001). Lokal DFS ise %81 vs. 75, p=.016 farklılık gözlenirken, 10 yıllık toplam sağkalım farklı bulunmamıştır (%54 vs 50, p=.12).^[6] Sadece ekstremit sarkomları dikkate alındığında 10 yıllık sağkalımda %7'lik ek katkı anlamlı gözükmemektedir (p=.029).

Adjuvan Çalışma Yorumlanması

Bu çalışmalarda tüm yumuşak doku sarkomları aynı grup içinde değerlendirilmektedir, oysa Ewing Sarkomu/Rhabdomyosarkom gibi pediatrik sarkomlar ile erişkin yaşta görülen synoviyal sarkom/Myxoid round cell liposarkomlarda en azından metastatik hastalık tedavisinde tümör yanıtının daha yüksek olduğu bilinmektedir. Konvansiyonel neoadjuvan kemoterapi ise fonksiyonel yarar sağlamamaktadır. En iyisi, hasta ile tedavi sonuçlarını tartışarak karar vermektir.

İntra-Arteriyel Kemoterapi

Dokso+cisp kullanılmıştır ancak avantajı gösterilememiştir. Pre-op olarak intra-arteriyel vs. intravenöz uygulanan kemoterapiler arasında da farklılık saptanmamıştır. Ayrıca emboli, enfeksiyon ve gangren gibi majör komplikasyonlar sık görülmektedir. Standart tedavide yeri yoktur.^[7]

Hipertermik Rejyonel Ekstremit Perfüzyonu

İlaç perfüzyonu sırasında ısıda 39-40 dereceye kadar çıkılmaktadır. Geçmişte en fazla melfalan, nitrojen mustard, dactinomisin, ve doksorubisin kullanılmıştır. MEL+TNF, en etkili kombinasyon olarak bulunmuştur. Burada melfalan dozu, 12-13 gr/Litre ekstremit hacmine göre hesaplanmıştır.^[8]

Üç yıllık ortanca takip süresinde %71 hastada ekstremit kurtarılmıştır. Doksorubisin+ifosfamid+VP-16'lı hipertermik tedavi, (vs. hipertermi yok) 4yıllık lokal PFS (%82 vs. %76) ve DFS'de üstün bulunmuştur.^[9]

Kombine Kemoradyoterapi

Post-op eş zamanlı MAID kemoterapisi +22 Gy RT ± (Margin+ise boost)

KRT vs. tarihsel kontroller ile karşılaştırıldığında; lokal kontrol/DFS/OS'de avantajlı ama daha toksik bulunmuştur.^[10] Bu alanda prospektif randomize çalışmalara gerek vardır. Yine eş-zamanlı radyoterapi+İfosfamid (unrezektabl yumuşak doku sarkomu) tedavisi ciddi cilt toksisitesi oluşturmuştur. 3. çalışmada ise radyoterapi + radyosensitizer razoxane beraber verildiğinde yanıt oranları yüksek ama yine cilt toksisitesi yüksek derecede olmuştur.^[11]

Lokalize Retroperitoneal/İntra-Abdominal Sarkom Yönetimi

RP Sarkomlarda Kemoterapi:

Bu bölgede sık görülen iyi differansiye liposarkom, dedif. liposarkom, leiomyosarkom ve MPNST gibi yumuşak doku sarkomları kemosensitif olmayan tümörlerdendir. Kemoterapi ile sağkalım avantajı gösterilememiştir. Kemoterapiye nadiren gerek olur. Lokal ileri unrezektabl hastalıkta ise histolojik alt-tipe göre (myxoidliposarkom, leiomyosarkom, MPNST) neoadjuvan tedavi önerilebilmektedir ancak rezektabiliteyi artırması nadirdir.

Rekurren Lokalize Retroperitoneal Sarkomu

Cerrahi (Re-op), yavaş büyüyen tümörlerde denenebilir, debulking cerrahinin yeri sınırlıdır. Radyoterapi ise öncesinde radyoterapi almamış hastalarda pre-op radyoterapi şeklinde, radyoterapi almış hastalarda, IMRT (pre/post-op) şeklinde önerilebilmektedir.^[12]

Unrezektabl büyük tümörlerde erdike etmek amaçlı radyoterapi olası değildir ve aksine zararlı olabilmektedir.

Kemoterapi: intraabdominal hastalıkta, infüzyonel kemoterapi ile eşzamanlı radyoterapi ise deneseldir.^[13]

İleri Evre Yumuşak Doku Sarkomu Yönetiminde Kemoterapi

Genel yumuşak doku sarkomu kemoterapisinde tek ajanlı veya kombine tedavi rejimleri kullanılsa da doz-dens veya yüksek doz kemoterapi şeklinde önerilmez. Asıl olan histoloji spesifik tedavidir. Hedefe Yönelik Tedavi, muhtemelen Anjiyogenez inhibitörleri, Tirozin kinaz inhibitörleri, m-TOR

inhibitörleri CDK4 ve MDM2 amlifikasyon inhibitörleri olarak, “targeteted”, veya “protein targeted” başlığı altında bir başka yazar tarafından bahsedilecektir.

Tek Ajan'la Kemoterapi

Doksorubisin yanıt oranı, %20-30, tüm sarkomlarda etkili ajandır. İfosfamid yanıt oranı, tüm sarkomlarda %18'dir ama synoviyal sarkomda daha etkilidir.^[14]

Diğer ajanlardan DTIC veya TMZ'in leiomyosarkomda, Taxan'ların angiosarkomda ve Gemcitabinin Leiomyosarkomda tek ajan etkinliği vardır. **Trabectedin:** Faz II Avrupa çalışmasında, 104 öncesinde tedavi almış yumuşak doku sarkomu hastasında, 1.5 mg/m² 24-CI/her 21 günde bir şekilde verildiğinde; ORR=%8, 6-ay PFS=%29, G 3/4 AST yüksekliği=%40 ve G- 3/4 nötrope-ni=%5 olarak bildirilmiştir.^[15]

Kombinasyon Kemoterapisi

Kombinasyon kemoterapilerinin çatısını genellikle, Doksorubisin veya epirubisin ile bir alkille-yici ajan oluşturur, genelde yanıt oranları da %25 civarındadır. Çeşitli benzer kombinasyonlardan; CYVADIC'in yanıt oranı, tek ajan doksorubisine eşittir.^[16] MAID'in yanıt oranı, doksorubisine üstün gözükmektedir (%32 vs. %17).^[17] MAP: Mitomisin-C+Cisplatin+doksorubisin kombinasyonun, %43 konfirme edilmiş yanıt oranı oldukça yüksek gözükmektedir.^[18]

Tek ajan Doksorubisin vs. Kombinasyon: Doksorubisin+ifosfamid kombinasyonu, sağkalım açısından tek ajan doksorubisine üstün değildir. Sadece hızlı yanıtı gerek olan tümörlerde önerilmektedir. Bir ifosfamid türevi olan Palifosfamid'in, doksorubisin ile kombinasyonunun etkinliği, tek ajan doksorubisin'den Faz II çalışmalarda daha etkin gözükmesine karşın, Faz-III sonucu beklenmektedir.

İlerlemiş Hastalıkta Genel Öneriler

Performans Durumu Kötü Hastada: Tek ajan doksorubisin uygundur. Doksorubisine İfosfamid eklenmesi, klinik yanıtın gerekli olduğu 1. basamak synoviyal sarkom, myxoid liposarkom veya pleomorfik liposarkom tedavileri ile diğer sarkom-

ların 2. basamak tedavilerinde önerilebilir. Diğer ajanlar belli histolojik alt gruplarda önerilebilmektedir. Örneğin; leiomyosarkom/PMFH'de ise gemsitabin+docetaxel, leiomyosarkom'da DTIC/TMZ, anjiosarkom'da taxan/gemsitabin/vnb/lipodoksorubisin, Ewing sarkom veya Rhabdomyosarkomda ise Topoizomeraz- I inhibitörleri önerilebilmektedir.

Histoloji Spesifik Alt-Tiplerin Tedavisi

Ewing Sarkomu, Rhabdomyosarkom ve Osteosarkom genel olarak kemoterapiye yanıt veren, Synoviyal Sarkom, Round Cell liposarkom ise kemoterapi duyarlı sarkomlar iken Alveolar part Sarkom ve Kondrosarkom'da kemoterapi yanıtı yoktur.

Leiomyosarkom: Doksorubisin aktif, ifosfamid pek yararlı değildir. Trabectedin'in ise %6 yanıt oranı vardır.^[19] Gemsitabin+Docetaxel kombinasyonu aktiftir özellikle uterin yerleşimde daha iyi sonuçlar verir.^[20]

Synovial Sarkom: Genç hasta ve PS-iyi olanlarda tedavi sonuçları daha iyidir.^[21] İfosfamid, extremite synoviyal sarkomlarında, gözlemlenirken karşılaştırıldığında (4y DFS = %88 vs. %67) ile avantajlıdır ve adjuvan tedavide önerilmektedir. İlerlemiş hastalıkta ise diğer ajanlardan pazopanib'in yanıtı %15 iken sorafenib yanıtı ve m-TOR inhibitörlerinin yanıtı bilinmemektedir.^[22] Trabectedin'in ise aktivitesinin olduğu bildirilmektedir.

Pediyatrik Sarkomlar (Ewing Sarkomu, Rhabdomyosarkom, Osteosarkom): Genelde kemoterapiye duyarlı tümörler olup çoğu başta lokalize evrededir.

Ewing Sarkomu: Neoadjuvan kemoterapi ==> lokal tedavi (cerrahi/radyoterapi) ==> Adjuvan kemoterapi şeklinde ardışık ve uzun bir sürede tedavi edilir.

Osteosarkom: Cerrahi Tedavi ==> Adjuvan kemoterapi şeklinde tedavi edilir. Ekstra-sketelyal osteosarkomlar, kemik osteosarkomu ile karşılaştırıldığında tedavi yanıt oranları düşük olduğu için yumuşak doku sarkomu gibi tedavi edilirler.

Rhabdomyosarkom: Vincristin+doksorubisin +siklofosfamid (VAC)'e dactinomisin eklenir. MAID de etkili bir kombinasyondur.

Sonuç olarak pediyatrik sarkomu olan erişkin hastalar, genel olarak pediyatrik protokollerle tedavi edilirler.^[23]

Uterin Sarkomlar (leiomyosarkom, Endometriyel stromal sarkom, Malign mikst Mülleryen Tümör)

Malign Mikst Mülleryen Tümör (MMMT): Radyoterapiye duyarlıdır. Radyoterapi sonuçları, tek başına cerrahi tedaviden üstündür.^[24]

Endometrial Stromal Sarkom: LG ise t(7;17) + 'tir. ER/PgR+ ise adjuvan tedavide hormonal tedavi önerilir. Rekürrens durumunda estrojen deprivasyonu ve cerrahi debulking yapılabilir. Undifferansiye veya HG ise ifosfamid/doksorubisin aktif olduğundan önerilmektedir.^[25]

Leiomyosarkom: Radyoterapi pek etkili değildir, Doksorubisine duyarlı olup ifosfamid ve cisplatine duyarlı değildir. Yeni ajanlardan Gemsitabin+Docetaxel/vb. kombinasyonu etkilidir.^[26] Trabectedin, orta düzeyde bir etkilidir.^[27] ER/PgR+ olsa bile hormon tedavide duyarlı değildir.^[28]

Desmoid Tümörler

Temel tedavisi cerrahidir, ancak lokal nüksler sıkçadır.^[29] Adjuvan radyoterapi, margin negatif ise önerilmez, ama margin pozitifse yeri tartışmalıdır. Definitif radyoterapi ile 5 yıllık lokal kontrol %70 (cerrahisiz) sonuçlar elde edilebilir.^[30] Endokrin tedavi yanıtı olabilir bu amaçla Tamoksifen, LHRH-Analogları veya aromatoz inhibitörleri kullanılabilir. Sulindac veya diğerleri NSAID'ler geç ama uzun yanıt sağlayabilirler. Doksorubisine de geç ama uzun yanıt alınabilir.

TKI'den, İmatinib yanıt alınabilir ama sorafenib ve sunitinibe yanıt daha fazla gözükmektedir.^[31-33]

Özet

Yumuşak doku sarkomunda yönetim, lokalize ekstremite ve retroperitoneal/intraabdominal yerleşimli hastalık ile ilerlemiş/rekürren hastalıkta farklıdır. Lokalize ekstremite yumuşak doku tümörleri, düşük grad'lılar cerrahi rezeksiyon ± radyoterapi (margin+ ise) ile Intermediate/Yüksek gradlı olanlar ise Cerrahi ==> adjuvan radyoterapi ± adjuvan

kemoterapi, pre-op radyoterapi ==> Cerrahi==> adjuvan radyoterapi ± adjuvan kemoterapi veya neoadjuvan kemoterapi ==> Cerrahi ==>adjuvan radyoterapi şeklinde tedavi edilirler. Retroperitoneal/Abdominal yerleşimli düşük gradlı tümörler, cerrahi rezeksiyon intermediate/yüksek grad'lı olanlar ise cerrahi tedavi ==> adjuvan radyoterapi ± adjuvan kemoterapi ile yönetilebilir. İlerlemiş hastalıkta, ise histolojik alt tipe göre sistemik kemoterapi veya hedefe yönelik ajanlar önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Alvegård TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, Solheim O, Unsgaard B, Ringborg U, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1989;7(10):1504-13.
2. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001;19(5):1238-47.
3. Gortzak E, Azzarelli A, Buesa J, Bramwell VH, van Coevorden F, van Geel AN, et al. A randomised phase II study on neo-adjuvant chemotherapy for 'high-risk' adult soft-tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37(9):1096-103.
4. Brodowicz T, Schwameis E, Widder J, Amann G, Wiltschke C, Dominkus M, et al. Intensified Adjuvant IFADIC Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcoma: A Prospective Randomized Feasibility Trial. *Sarcoma* 2000;4(4):151-60.
5. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1045-54.
6. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997;350(9092):1647-54.
7. Eilber FR, Giuliano AE, Huth JF, Morton DL. A randomized prospective trial using postoperative adjuvant chemotherapy (adriamycin) in high-grade extremity soft-tissue sarcoma. *Am J Clin Oncol* 1988;11(1):39-45.
8. Eggermont AM, de Wilt JH, ten Hagen TL. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol* 2003;4(7):429-37.
9. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem BC, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010;11(6):561-70.
10. DeLaney TF, Spiro IJ, Suit HD, Gebhardt MC, Hornicek FJ, Mankin HJ, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1117-27.
11. Rhombert W, Hassenstein EO, Gefeller D. Radiotherapy vs. radiotherapy and razoxane in the treatment of soft tissue sarcomas: final results of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5):1077-84.
12. Devereux DF, Kent H, Brennan MF. Time dependent effects of adriamycin and x-ray therapy on wound healing in the rat. *Cancer* 1980;45(11):2805-10.
13. Indelicato DJ, Meadows K, Gibbs CP Jr, Morris CG, Scarborough MT, Zlotecki RA. Effectiveness and morbidity associated with reirradiation in conservative salvage management of recurrent soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):267-72.
14. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37(7):870-7.
15. Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J, Seiden MV, Harmon D, Ryan DP, et al. Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft tissues refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1480-90.
16. Frustaci S, Foladore S, Buonadonna A, De Paoli A, Crivellari D, Carbone A, et al. Epirubicin and ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1993;4(8):669-72.
17. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, Rivkin SE, Weiss GR, Elias A, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11(7):1276-85.
18. Edmonson JH, Fleming TR, Ivins JC, Burgert EO Jr, Soule EH, O'Connell MJ, et al. Randomized study of systemic chemotherapy following complete excision of nonosseous sarcomas. *J Clin Oncol* 1984;2(12):1390-6.
19. Quaglia MP, Brennan MF. The clinical approach to desmoplastic small round cell tumor. *Surg Oncol* 2000;9(2):77-81.
20. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of

- gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007;25(19):2755-63.
21. Canter RJ, Qin LX, Maki RG, Brennan MF, Ladanyi M, Singer S. A synovial sarcoma-specific preoperative nomogram supports a survival benefit to ifosfamide-based chemotherapy and improves risk stratification for patients. *Clin Cancer Res* 2008;14(24):8191-7.
 22. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3133-40.
 23. Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, Foran J, Marcus KC, Singer S. Adults with Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg* 1999;230(1):79-86.
 24. Reed NS, Mangioni C, Malmström H, Scarfone G, Poveda A, Pecorelli S, et al. Phase III randomised study to evaluate the role of adjuvant pelvic radiotherapy in the treatment of uterine sarcomas stages I and II: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group Study (protocol 55874). *Eur J Cancer* 2008;44(6):808-18.
 25. Koontz JI, Soreng AL, Nucci M, Kuo FC, Pauwels P, van Den Berghe H, et al. Frequent fusion of the JAZF1 and JJAZ1 genes in endometrial stromal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(11):6348-53.
 26. Pautier P, Bui Nguyen N, Penel N, Piperno-Neumann C, Delcambre-Lair E, Bompas F, et al. Final results of a FNCLCC French Sarcoma Group multicenter randomized phase II study of gemcitabine (G) versus gemcitabine and docetaxel (G+D) in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcoma (LMS). *J Clin Oncol* 2009;27:(abst 10527).
 27. Schöffski P, Dumez H, Wolter P, Stefan C, Wozniak A, Jimeno J, et al. Clinical impact of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced/metastatic soft tissue sarcoma. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(9):1609-18.
 28. Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. *Gynecol Oncol* 1990;39(3):364-7.
 29. Lazar AJ, Tuvlin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, Mayordomo-Aranda E, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008;173(5):1518-27.
 30. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1007-14.
 31. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, Joensuu H, Bono P, Herrmann R, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol* 2006;24(7):1195-203.
 32. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, D'Adamo DR, Hameed M, Antonescu CR, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011;17(12):4082-90.
 33. Skubitz KM, Manivel JC, Clohisy DR, Frolich JW. Response of imatinib-resistant extra-abdominal aggressive fibromatosis to sunitinib: case report and review of the literature on response to tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;64(3):635-40.

Retroperitoneal sarkomlarda cerrahi tedavi

Surgical treatment of retroperitoneal sarcoma

Tayfun BIŞGIN, Selman SÖKMEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Ünitesi, İzmir

Retroperitoneal sarkomlar (RPS) yumuşak doku sarkomlarının %15'ini, tüm retroperitoneal tümörlerin ise üçte birini oluşturur. 2007'de Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen 9220 yumuşak doku tümörünün %15'ini RPS oluşturmaktadır. Görece nadir görülen tümörlerdir. %40'ı liposarkom, %30'u leiomyosarkomdur. Genellikle asemptomatik ve sinsi seyirlidir. Çoğu hastada 15-20 cm büyüklüğe ulaşana kadar bulgu vermezler. Primer anatomik yerleşimi ve retroperitoneumda bulunan diğer yapılarla olan yakın komşulukları sebebiyle tedavide çok çeşitli zorluklar içerirler. Negatif cerrahi sınır ile tam bir rezeksiyon yapılması lokalize hastalığı olan hastalar için tek potansiyel küratif tedavidir. Major damarlara, visseral organlara (özellikle santral), aksiyel iskelete ve nöronal yapılara olan komşuluğu temiz cerrahi sınırla rezeksiyon yapmayı önleyebilir. Komplet rezeksiyon yapılabilen durumlarda bile lokal rekürens sık görülür (%30-50). RPS'da histolojik greyd prognozu belirlemede çok önemlidir, yüksek greyd kötü prognoz ile ilişkilidir. RPS'in %60'ı yüksek greyd'li, %40'ı düşük greyd'lidir. Bu doğal seyir ve cerrahi teknik güçlükler nedeniyle (neo)adjuvan tedaviler (Kemo- ve/veya Radyoterapi) denenmiştir. Bu makalede, retroperitoneal sarkomu olan hastaların tanısı, değerlendirilmesi ve tedavisinden bahsedilecektir.

Anahtar sözcükler: Leiomyosarkom; liposarkom; retroperitoneal sarkomlar.

Retroperitoneal sarcomas (RPS) represent 15% of soft tissue sarcomas and 1/3 of all retroperitoneal tumors. In 2007, 15% of 9220 soft tissue sarcomas were RPS. There are relatively rare tumors. 40% of RPS's are liposarcomas and 30% are leiomyosarcomas. They are usually asymptomatic and indolent course. Symptoms are mostly vague until malignant tumor reaches 15-20 cm extent. Treatment of RPS is challenging because of its location and proximity to the other structures in retroperitoneal region. The only potential curative treatment for locoregional sarcomatous tumors is margin negative radical resection. It's contiguity with cardinal vessels, critical visceral organs, axial skeleton, and neural structures may prevent obtaining a margin negative complete resection. Even in case of complete resection, local recurrence rates are unexpectedly high. Histological grade is one of the most important factor for determining prognosis. High grade tumors are related with bad prognosis. 60% of RPS are high grade and 40% is low grade. For their natural history and the difficulty and limitation in having complete negative margin resection, (neo-) adjuvant therapies (Chemo-and/or Radiotherapy) are considered in treatment of RPS. The presentation, evaluation, and management of RPS are aimed to discuss in this article.

Key words: leiomyosarcoma; liposarcoma; retroperitoneal sarcomas.

Retroperitoneal sarkomlar (RPS) yumuşak doku sarkomlarının %15'ini, tüm retroperitoneal tümörlerin ise üçte birini oluşturur. 2007'de Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen 9220 yumuşak doku tümörünün %15'ini RPS oluşturmaktadır. ^[1] Retroperitoneal sarkomu olan hastaların çoğu abdominal kitle ile başvururlar. ^[2] Bazı hastalarda

nörolojik semptomlar, ağrı, erken doyma ve obstructif gastrointestinal semptomlar da görülür. Tümörün büyük bir kitle oluşturana kadar asemptomatik seyretmesi nedeniyle çoğu hastada tanı sırasında devasa tümör kitleleri görülebilmektedir^[4] (Şekil 1). Tek bir merkezde yapılan 500 hastadan oluşan bir seride, primer retroperitoneal sarkomu

İletişim (Correspondence): Dr. Tayfun BIŞGIN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kolorektal ve Pelvik Cerrahi Ünitesi, Inciraltı, İzmir.

Tel: +90 - 232 - 412 22 22 e-posta (e-mail): tayfun.bisgin@deu.edu.tr

© 2015 Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği - © 2015 Turkish Society for Radiation Oncology

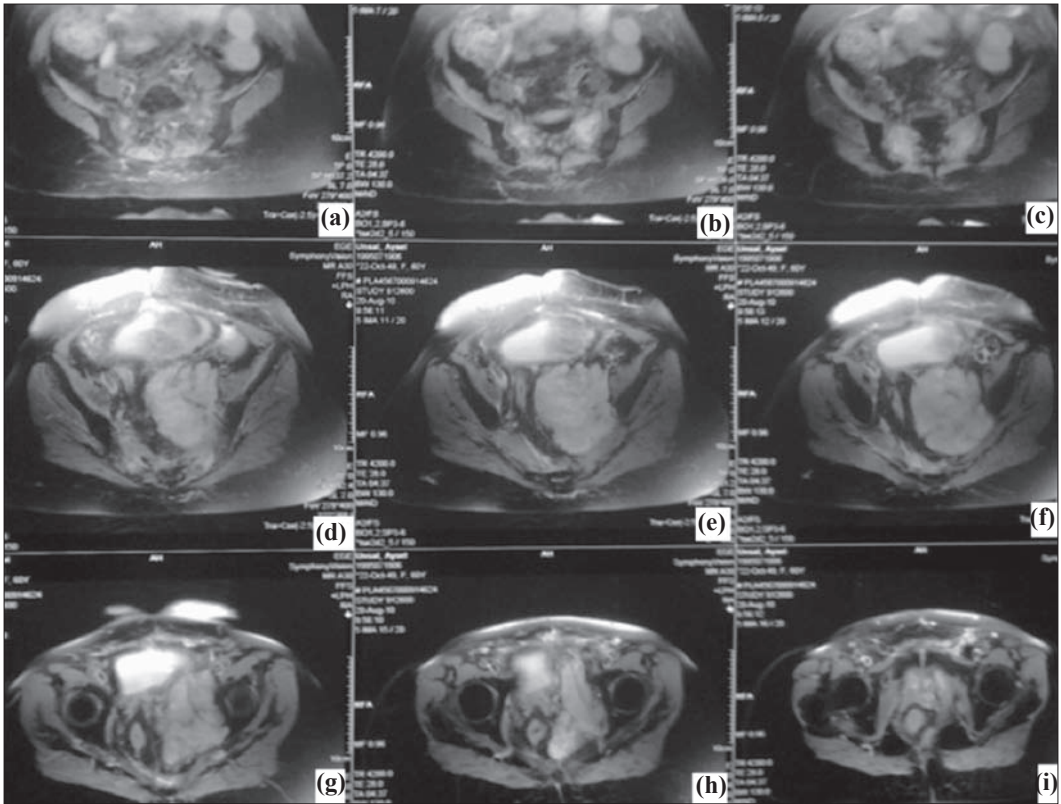


Şekil 1. Retroperitoneal sarkomlar sinsi seyirleri nedeniyle çok büyük çaplara ulaşabilirler.

olan hastaların %71'inde tanı anında kitle boyutu 10 cm'nin üzerinde olduğu, %23'ünde 5-10 cm arasında olduğu bulunmuştur.^[2]

RPS geniş yaş aralığında görülebildiği gibi, tipik olarak 6. dekatta rastlanırlar ve hafif erkek predominansı vardır. Histolojik sınıflama prognoza ilişkin bilgi verir. En sık liposarkom (%50) ve leiomyosarkom (%20) görülür, özellikle olguların yaklaşık üçte ikisi yüksek greyd histolojidedir.^[2] Yüksek greyd histoloji, iyi diferansiye tümörlere kıyasla daha kötü prognoz, artmış rekürens oranı, artmış metastaz riski ve düşük sağkalım ile birliktedir. Reküren liposarkomlar ilk prezentasyonda iyi diferansiye iken rekürenste dediferansiye olabilirler ve yine bu durum kötü prognoz ile birliktedir.^[5] RPS'u olan hastaların yaklaşık %11'i tanı anında metastatik hastalığa sahiptir. Özellikle karaciğer ve akciğere olan metastazlar sık görülür.^[2]

Genel olarak, retroperitoneal sarkomların tedavi sonuçları ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarının tedavi sonuçlarına göre daha başarısızdır. Buna tümörün lokalizasyonu, negatif cerrahi sınır elde etmedeki güçlük, tanı anındaki kitlenin büyüklüğü ve hassas yapılara olan komşuluğu nedeniyle uygun adjuvan tedavi vermedeki güçlükler engel olur.



Şekil 2. (a-i) BT'de pelvik sol vasküler kompartmanı ve pelvik yan duvarı tutmuş tümöral kitle görülür. Siyatik sinir ise tümör tarafından invaze edilmemiştir.

Lokal rekürensiz sağkalım oranı yüksek hasta hacimli merkezlerde 5 yıl için %59 olarak bildirilmiştir.^[2] Yüksek lokal rekürens için risk faktörleri tümörün yüksek histolojik greyd'li ve liposarkom karakterinde olmasıdır.^[2,3]

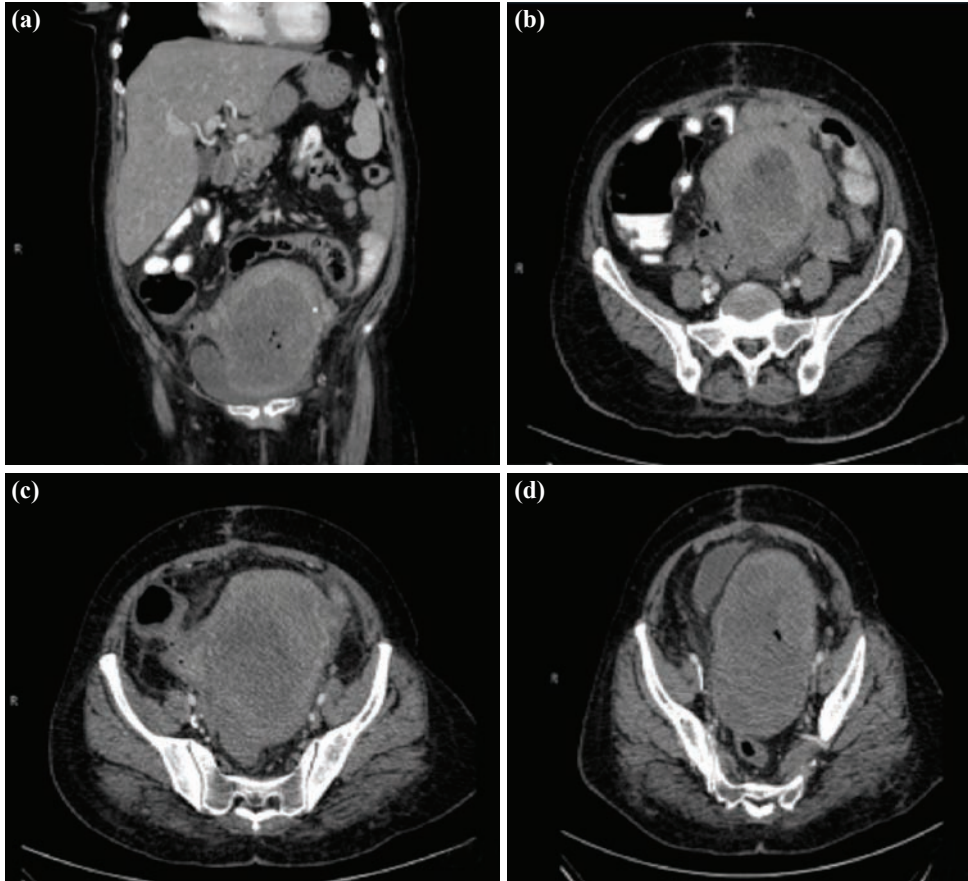
Lokalize primer hastalıkla başvuran hastalar için de, uzak metastaz görülme riski daha çok yüksek greyd'li ve pozitif cerrahi sınırlı tümörlerde beklenmektedir.^[2] Retroperitoneal sarkomlu hastalarda histolojik greyd'in sağkalımı etkilediği açıktır. Yüksek greyd histolojik bulgulara sahip hastaların medyan sağkalım süresi 33 ay iken düşük greyd'li hastaların 149 ay olarak bulunmuştur.^[2]

Tanı ve Değerlendirme

RPS retroperitoneal kitlelerin yaklaşık 1/3'ünü oluştururlar.^[5] Retroperitondaki ekstra-visseral büyük kitlelerin çoğunluğu RPS tanısı olsa da ayırıcı tanıda lenfoma, testiküler neoplazm, germ hücreli

tümör, desmoid, fonksiyonel ve non-fonksiyonel adrenal kitle, renal tümör, pankreatik tümör ve GİST düşünülmelidir. Eğer visseral invazyon varsa, ayırıcı tanıya o organın tümörleri de dahil edilmelidir. Biyopsili veya biyopsisiz endoskopi yapılmalı, mümkünse intraluminal (mide, duodenum, pankreas ve kolon) kanıtlar aranmalıdır.^[4,6,7]

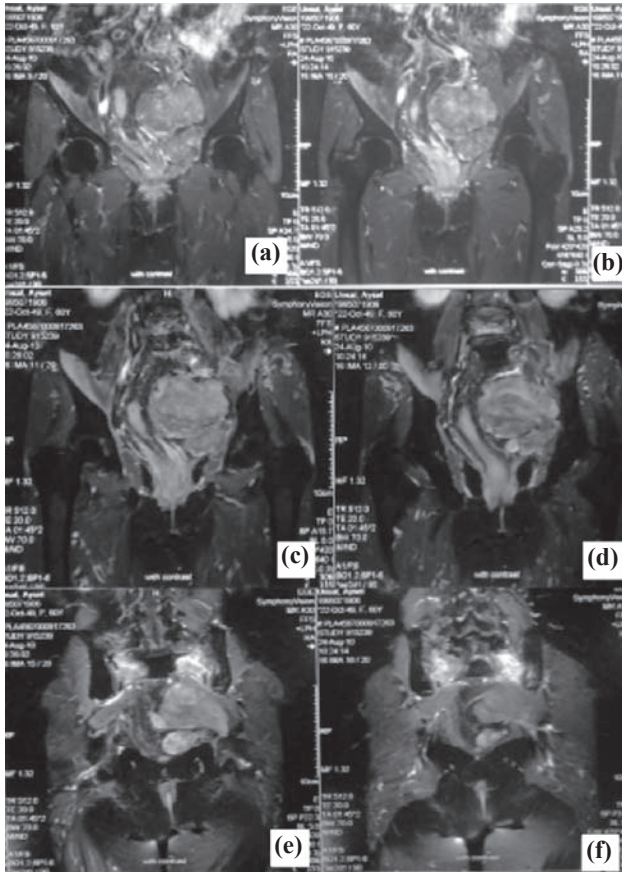
Öykü ve fizik muayene, ayırıcı tanıyı sınırlamaya yönelik olmalıdır. Lenfomaya yönelik yakınmalar klasik B semptomlarını (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı), açıklanamayan pruritus ve alkol alımı sonrası ortaya çıkan ağrıyı içerir. Testiküler neoplazmlar da ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Buna yönelik testis muayenesi ve testis USG yapılması da düşünülebilir. Ek olarak eğer ayırıcı tanıya testis neoplazmı veya germ hücreli tümör dahilse laboratuvar incelemelerinde AFP, LDH, β -HCG gibi tümör belirteçleri bakılmalıdır. LDH lenfomalı hastalarda da yükselebilir dolayısıyla testis ve germ hücreli



Şekil 3. (a-d) Çok büyük intra-pelvik kitle tamamen pelvisi doldurmakta, mesaneyi sağa deplase etmekte, pelvik brimi aşarak abdomene uzanmaktadır. Olası rektosigmoid bölge ve bir kısım ince bağırsak urveleri tümöral kitle tarafından atakedir.

tümörler için diagnostik kabul edilmemelidir.

Retroperitoneal sarkom düşünülen hastaların birincil değerlendirilmesinde lezyonun boyutunu değerlendirmek için abdomen ve pelvisin kontrastlı bilgisayarlı tomografisi (BT) çekilmelidir. Lezyonu çevreleyen vasküler yapıların, visseral organların ve iskelet yapıların rezektabilitesini değerlendirmek için oral ve intravenöz kontrast madde kullanımı gerekmektedir^[8,9] (Şekil 2 ve 3). Liposarkomların BT görünimleri tipik olarak yağ dansiteli komponentleri içerir, ancak diğer retroperitoneal sarkomları birbirinden ayırmak zordur.^[9] Bir tanı metodu olarak abdomen manyetik rezonans görüntüleme (MR) de düşünülmüştür, fakat MR kontrastlı BT'den elde edilen bilgilere ek katkı sağlamamaktadır. Kontrastlı BT yapılamayan durumlarda abdomen MR lokal hastalığı değerlendirmede bir seçenek oluşturabilir^[10] (Şekil 4).



Şekil 4. (a-f) Gerçek pelvisi dolduran sol pelvik yan duvara ve vasküler kompartmana invaze, bu alandaki yumuşak doku ve kas grublarını invaze eden düzensiz tümöral kitle izlenmektedir.

RPS'da birincil değerlendirmede başka doku orijinli bir tümör şüphesi düşüğe preoperatif biyopsinin yeri tartışmalıdır. Ancak neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi yapılacaksa histolojik doğrulama için biyopsi genellikle gereklidir. Bu durumda BT rehberliğinde 'kor biyopsi' tercih edilen tanısal yaklaşım olmalıdır.^[6] Windham ve Pisters tarafından yapılan derlemede işaret edildiği gibi retroperitoneal kitlelerin sarkom olma şüphesi varsa cerrahi eksplorasyonun biyopsiye tercih edilmesi önerilmektedir.^[7] Yazarların inancına göre mantıklı yaklaşım, perkütan biyopsinin sadece tanının preoperatif tedaviyi değiştirebileceği durumlarda yapılmasıdır. Örneğin GIST tanısında neoadjuvan imatinib mesilat tedavisi veya lenfoma için primer kemoterapi verilmesi gibi, aksi durumlarda bir sonraki tedavi aşamasına ameliyathanede devam edilmelidir.^[7] Otörler özellikle negatif biyopsilerin izlenmemesi gerektiği ve operasyonun gecikmesine sebep olmaması gerektiğinin altını çizmektedirler. Ek olarak eğer uzak metastazlar varsa ve primer tedavi olarak cerrahi düşünülmüyorsa, alternatif tedavileri belirlemek için primer tümörden veya metastatik alanlardan biyopsi alınabilir. Abdominal cerrahi sırasında retroperitoneal sarkomun insidental olarak fark edilmesi durumunda, germ hücreli tümör veya lenfoma gibi kemosenitif olan tümörlerin gereksiz rezeksiyonunu önlemek için rezeksiyon öncesi biyopsi yapılmamalıdır.^[6]

Akciğer metastazlarının varlığını değerlendirmek için toraks görüntülemesi yapılır. Düz akciğer grafisi veya toraks BT çekilebilir. Yüksek greyd tümörlerdeki artmış uzak metastaz ihtimali nedeniyle, bazı yazarlar düşük greyd tümörü olan hastalara akciğer grafisi çekilmesi gerektiğini, yüksek greyd tümörü olan hastalara ise BT çekilmesi gerektiğini savunmaktadırlar.^[8]

Retroperitoneal sarkomlar Amerikan Ortak Kanser Derneği'nin (AJCC) evreleme sistemine göre evrelendirilir. Eğer sarkomlar retroperitoneal yerleşimdeyseler evrelemede derin yerleşimli oldukları kabul edilir (Tablo 1).

Cerrahi

Cerrahi rezeksiyon tek potansiyel küratif teda-

Tablo 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC) yumuşak doku sarkomları evrelemesi

Grade
Gx: grade değerlendirilemiyor
G1: iyi diferansiye
G2: orta diferansiye
G3: kötü diferansiye
G4: undiferansiye
Primer tümör
Tx: primer tümör değerlendirilemiyor
T0: primer tümöre ilişkin kanıt yok
T1: En büyük çapı ≤5 cm
T1a: yüzeysel tümör
T1b: derin tümör
T2: En büyük çapı >5 cm
T2a: yüzeysel tümör
T2b: derin tümör
Bölgesel lenf nodları
Nx: bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0: bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1: bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak metastaz
Mx: uzak metastaz değerlendirilemiyor
M0: uzak metastaz yok
M1: uzak metastaz
Evre grupları
Evre I: G1-2 T1a,1b,2a,2b N0 M0
Evre II : G3-4 T1a,1b,2a N0 M0
Evre III: G3-4 T2b N0 M0
Evre IV: G T N1 M0
G T N M1

vi olarak kabul edilir. Çoğu hastada tedavinin hedefi cerrahi sınır negatif rezeksiyon elde etmektir. Bu hedefe ulaşabilmeyi birçok faktör etkiler. Buna komşu visseral organlara, damarsal yapılara ve is-

kelet yapılara invazyon dahildir.^[2,3] Peritoneal metastaz veya uzak metastaz gibi diğer operatif bulgular da hedeflenen cerrahi yaklaşımı etkileyebilir.^[8]

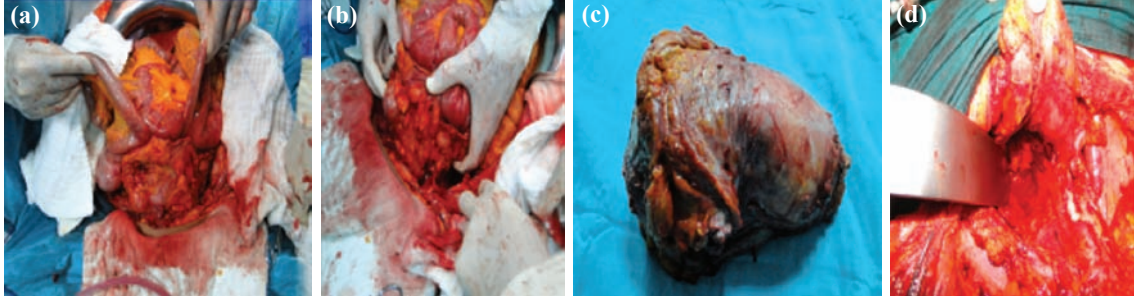
Komplet rezeksiyon yapabilme oranları serilere göre %54-88 arasında değişkenlik göstermektedir.^[2,11] Hastalık kontrol sonuçları açıkça serilerdeki rezeksiyonun kompletliğine bağlıdır. İnkompakt rezeksiyonların ('debulking') ve cerrahi sınır pozitif rezeksiyonların sonuçları belirgin olarak daha kötüdür. Genel olarak, makroskopik inkompakt rezeksiyonla hiç rezeksiyon yapmamak arasında sağkalımda uzama farkı gösterilememiştir^[2,8] (Tablo 2).

Lokal kontrolü sağlamada en önemli faktör olan cerrahi sınır negatif rezeksiyonun başarısını cerrahi yaklaşım etkilemektedir. İdeal olarak, cerrahi sınır negatif rezeksiyon yapmak için psödokapsülün ('reaktif zon ya da rim') dış sınırları dışından rezeksiyon yapılmalıdır ("shelving-out" yani enükleasyon tipi içine girip çıkartma yapılmamalıdır), çünkü bu reaksiyoner kılıfta sarkom hücreleri mevcuttur (Şekil 5). Ancak bu amaca ulaşmak için çevre damarsal yapıların ve visseral organların rezeksiyonu gerekebilir ki, kombine kompleks cerrahi teknikler ve multidisipliner yaklaşımlar gerektirir ki organize etmek ve gerçekleştirmek oldukça güçtür.^[5] Retroperitoneal sarkomların rezeksiyonu sırasında yapılan komşu organ rezeksiyon oranları seriler arasında %34-75 arasında değişmektedir^[2,11] (Şekil 6 ve 7). Çünkü hastalısız sağkalım oranları özellikle tam olarak yapılan rezeksiyonlara bağlıdır. Bu yaklaşım vasküler yapıları içerecek şekilde genişletilebilir.

Tablo 2

Yumuşak doku sarkomlarındaki cerrahi sınır durumu

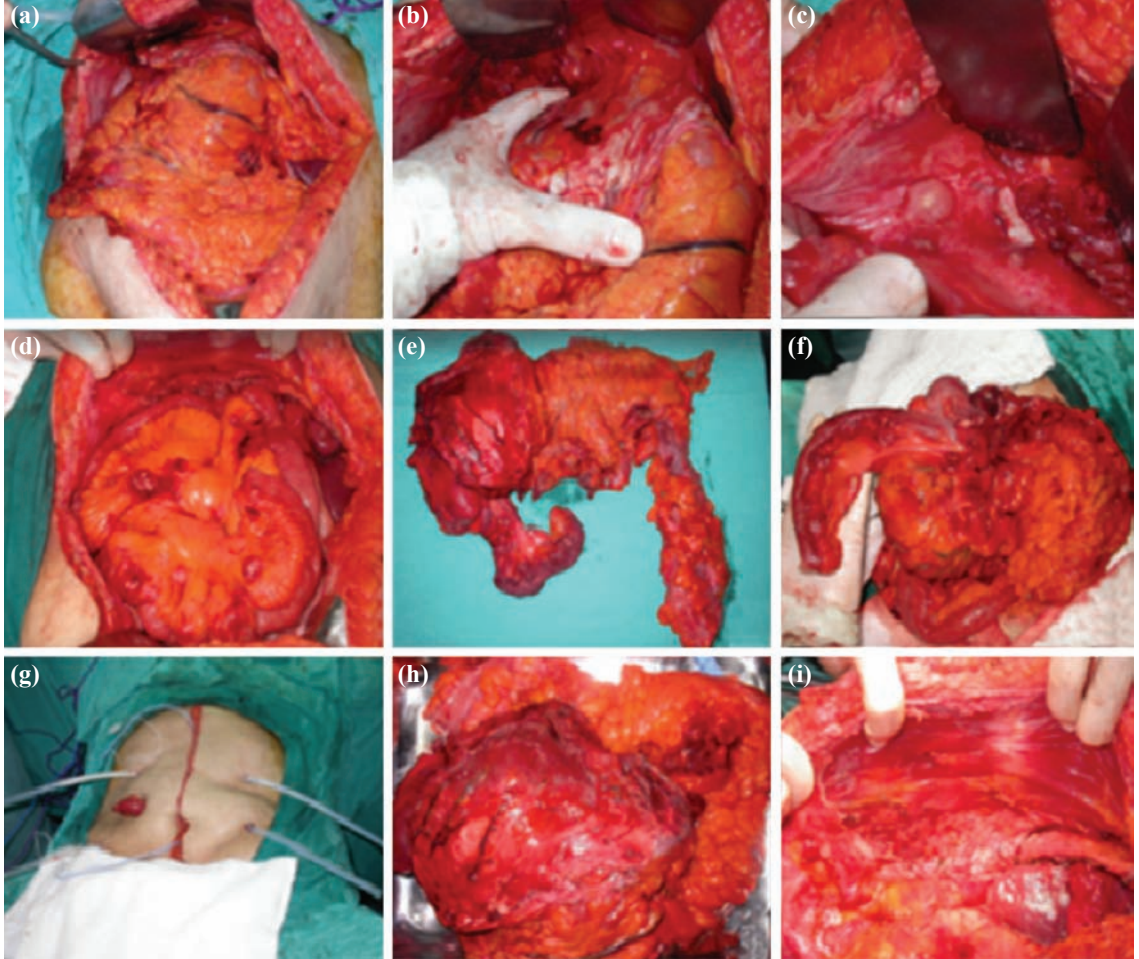
Tip	Cerrahi disseksiyon	Sonuçlar
İntralezyoner (R2)	Cerrahi sınır tümörü katetmektedir.	Mikroskopik hastalık devam eder
Marjinal (R1)	Cerrahi sınır psödokapsül ya da reaktif zonu içerir	Reaksiyoner kılıfta sarkom hücreleri mevcuttur, yüksek rekürens oranı
Agresif (R0)	Normal dokuyu içerecek şekilde tümörün en-blok rezeksiyonu	Skip lezyonlar kalabilir, düşük rekürens oranı
Radikal (R0)	Komşu yapılarla birlikte tümörün en-blok rezeksiyonu	Geride tümör dokusu kalmaz, Minimal rekürens oranı



Şekil 5. (a-d) Şekil 3'te yorumlanan tümöral kitlenin komplet radikal rezeksiyonunun görüntüleridir. Tümöral infiltrasyon izlenen ileoçekal bölge, rektosigmoid, kısmen mesane ve jinekolojik organlar tümörle birlikte an-blok ve tam olarak rezekte edilmiştir.

En iyi lokal kontrol oranları kabul edilebilir morbidite sağlanarak arteriyel ve venöz rezeksiyonların yapıldığı düzenlemelerde elde edilmiştir. Bu da oldukça derin retroperitoneal cerrahinin önemine dikkat çekmektedir (Şekil 8). Yüzkırkibir

hastalık bir seride, hastaların %17.7'si vasküler yapıların katıldığı cerrahiler geçirmişlerdir. Dahil edilen damarlar arasında aort, inferior vena kava, superior mezenterik arter ve iliak damarlar vardır. Tümör ve vasküler yapıların rezeksiyonu; li-



Şekil 6. (a-i) Çevre organları ve parietal peritonu tutmuş tümöral kitlenin (Liposarkom) çevresel reaksiyonel zonunu ihlal etmeden, onları da içine alacak bir cerrahi teknikle multi-organ komplet rezeksiyonu.

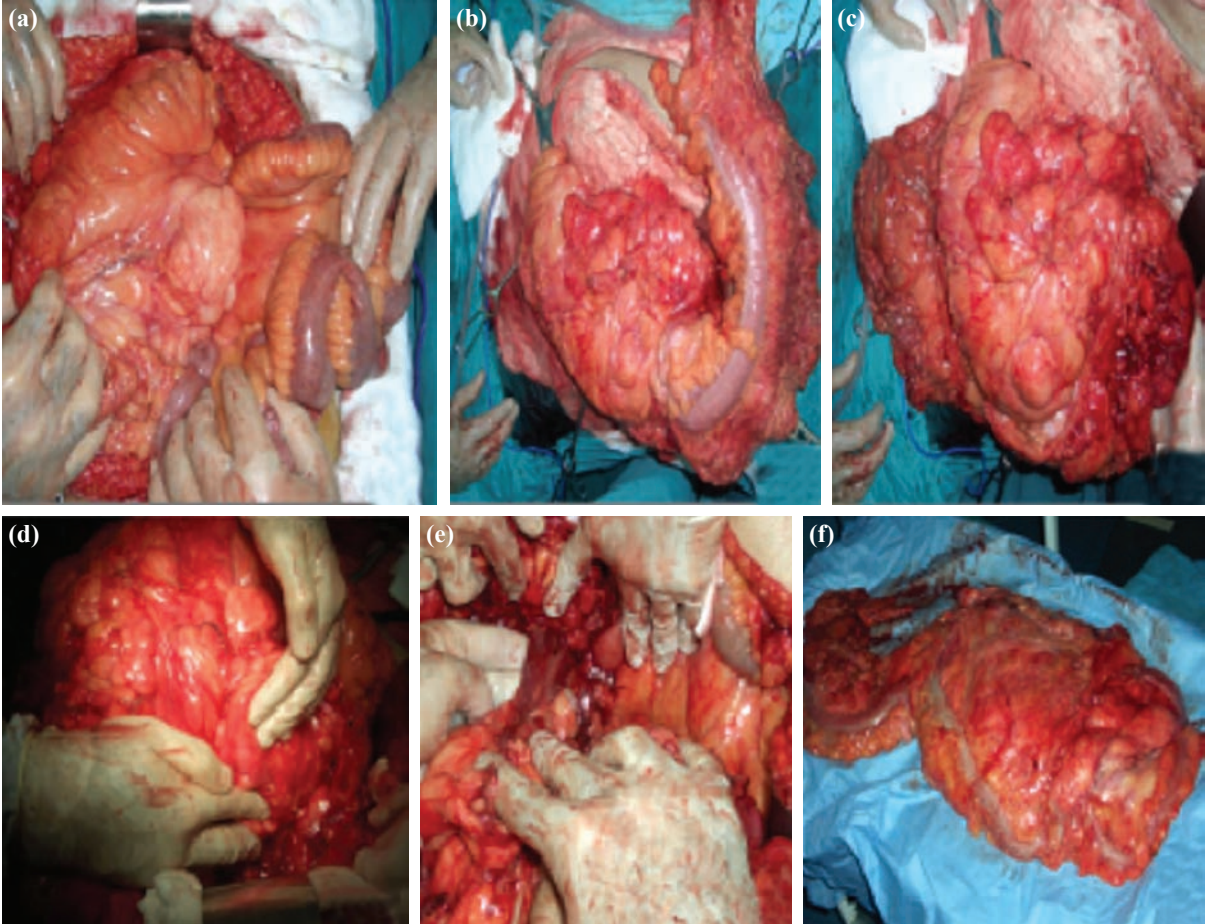
gasyon, damar tamiri, reimplantasyon veya bypass greftlemeyi içerir. Bu serideki morbidite %37 olarak rapor edilmiştir. Ancak operatif mortalite oranı da %4'tür ki bu oran diğer cerrahi serilere göre daha düşüktür. Hastaların %60'ında komplet cerrahi rezeksiyon sağlanmıştır. Cerrahi sınır negatif rezeksiyon oranı ise %40'tır. Bu yaklaşımla elde edilen lokal kontrol yüzdesi %82.4, 5 yıllık sağkalım oranı ise cerrahi sınır negatif rezeksiyon yapılabilen hastalarda %66.7'dir. Bu veriler retroperitoneal sarkomu olan hastalarda yetkin agresif cerrahinin önemine dikkat çekmektedir.^[12]

Radyoterapi ve Kemoterapinin yeri

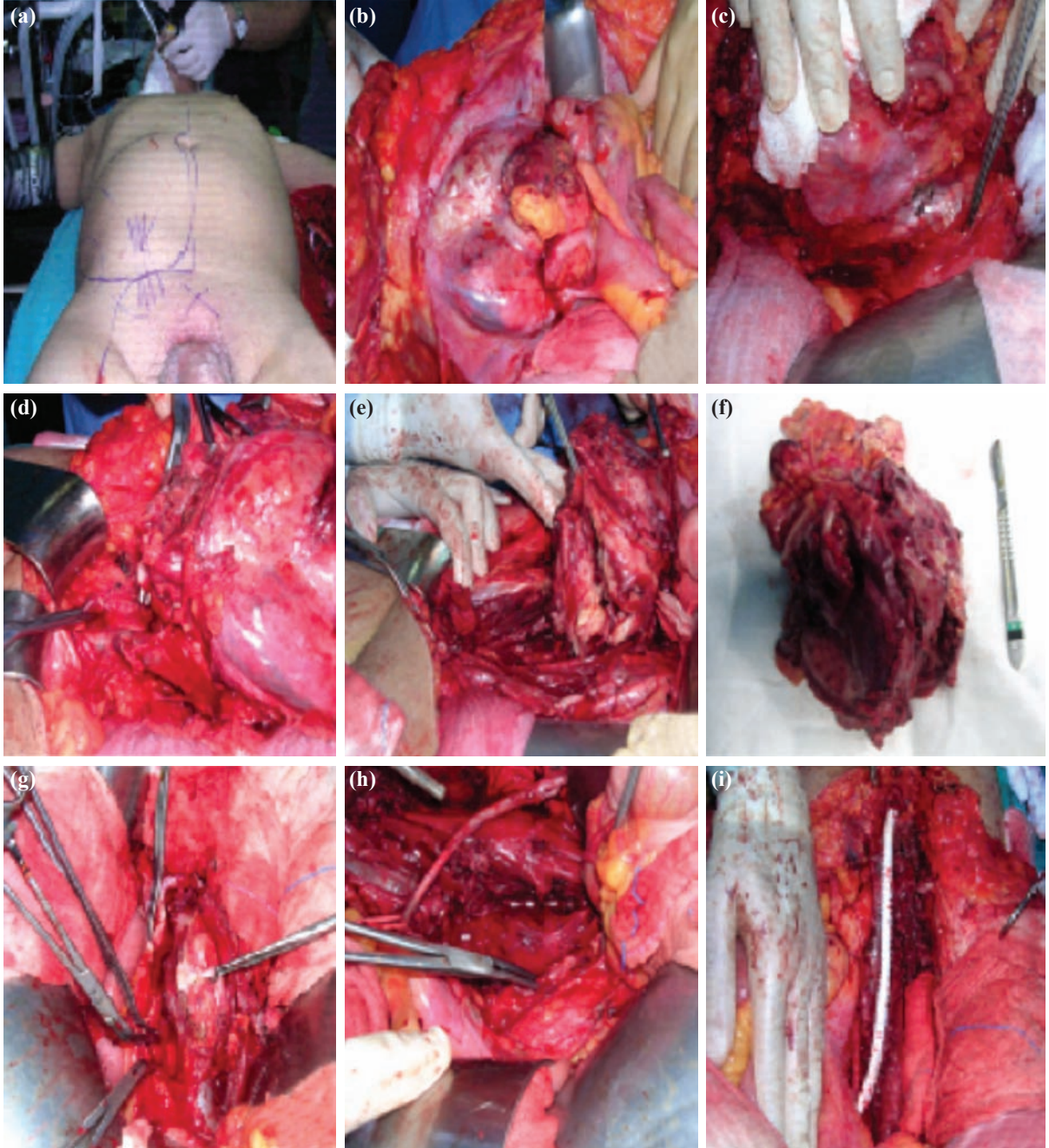
RPS'in cerrahi sonrası yüksek lokal rekürens risk nedeniyle, özellikle yüksek greyd tümörler veya cerrahi sınır pozitif tümörlerde, lokal kontrolü sağlamak amacıyla tedaviye radyoterapi eklen-

mesi değerlendirilmiştir. Ekstremitte sarkomlarının aksine, radyoterapi dozu genellikle abdomenin anatomik kompartmanları nedeniyle sınırlandırılmaktadır. Ana neden tümör yatağının ince barsak, böbrek ve nöral yapılar gibi radyosensitif yapılara yakınlığıdır.^[13]

Genel olarak, RT ameliyattan önce, sonra veya ameliyat sırasında verilebilir. Bu değişik teknikler, ameliyattan önce veya sonra standart eksternal beam radyasyon verilmesini kapsar. Bu da tipik olarak tümörü veya tümör yatağını, ek olarak da şüpheli mikroskopik sınırları hedef alır. Ek olarak brakiterapi ve intraoperatif radyoterapi gibi teknikler cerrahi rezeksiyonla birlikte uygulanabilir ve eksternal beam radyoterapi ile kombine uygulamalarda gerekli radyasyon dozunu azaltmada yardımcı olabilir. Maalesef, bu tümörlerin görece daha na-



Şekil 7. (a-f) Dalağı, sol böbreği, sol sürenal bezi, omentumu, tüm kolonu, proksimal rektumu, mesanenin bir kısmını, mezenteriy tutmuş dev retroperitoneal liposarkom kitlesi ve multivisseral an-blok rezeksiyon piyesi görülmekte (Bu hastamız 4 yıl yaşamıştır).



Şekil 8. (a-i) Sağ ortak iliak arteri tutan retroperitoneal liposarkomun komplet kompartmantal rezeksiyonu için eş zamanlı sağ hemikolektomi ve iliak arter rezeksiyonu yapılması ve greftle rekonstrüksiyonu görülmektedir.

dir görülmeleri sebebiyle, radyoterapinin yararını veya zararını gösteren çalışmalar küçük prospektif çalışmalar veya retrospektif çalışmalar şeklindedir.

Kemoterapiye gelince, kemoterapinin de preoperatif uygulamada istenilen tam rezeksiyonu sağlamada sağlayacağı katkı/yarar tartışmalıdır. Az sayıda çalışma retroperitoneal sarkomlu has-

talarda neoadjuvan kemoterapi kullanımını incelemiştir. Meric ve arkadaşları retrospektif olarak belirlenmiş neoadjuvan adriamisin veya fosfamid kullanılan hastalarda kemoterapinin retroperitoneal sarkomlarda, radyolojik etkisini ve cerrahiye katkısını incelemiştirler. Bu serilerde, 65 hastadan 23'ünün potansiyel olarak rezektabel retroperito-

neal sarkomları vardı. Ameliyat sırasında hastaların %17'sinin 'unrezektable' hastalığa sahip olduğu kabul edilmiştir. Tümör regresyonu gösteren hastaların hiçbiri herhangi bir organı kurtarmaya yetecek düzeyde cevap oluşturamamışlardır.^[14] Bu sonuçlara dayanarak, neoadjuvan kemoterapi kullanımını sadece klinik çalışmaların sonuçlarına göre değerlendirilmelidir.

Sarkomların yönetiminde adjuvan kemoterapi kullanımının uzak metastaz riskini azaltmadaki başarısı da tartışmalıdır. Sarkomlu hastalarda adjuvan kemoterapinin yararlarını inceleyen birçok retrospektif çalışmada hastalar tedavilerini tamamlayabilmiş ancak hastaliksız sağkalımda veya toplam sağkalımda herhangi bir değişim bulunamamıştır.

Lokalize yumuşak doku sarkomu olan hastalarda adjuvan kemoterapinin potansiyel yararı sorusuna yanıt oluşturabilmek için 'Sarcoma Meta-analysis Collaboration' grubu doksorubisin bazlı adjuvan kemoterapi verilen 14 randomize çalışmadan bir meta-analiz yapmıştır. Farklı primer odakları olan hastalar bu çalışmaya dahil edilmişlerdir. Toplamda elde edilen 10 yıllık dönemde %4 sağkalım artışı kemoterapi grubu tarafına anlamlı bulunmuştur. Ancak, bu yararın daha çok ekstremitelerdeki sarkomu olan hastalarda sağlandığı görülmüştür.^[15]

Unrezektable Hastalık

Unrezektable sarkomların yönetimi hasta bazlı yapılmalıdır. Hastaların fonksiyonel durumu, hastalığın yayılımı ve semptomlar gözönünde bulundurulmalıdır. Neoadjuvan tedavinin ardından lezyonu rezektable hale getirmek denenebilir. Alternatif seçenek ise palyatif yaklaşımdır. Palyatif seçenekler destek tedavi, kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi tedavi olabilir.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) tarafından intrabdominal sarkomlarda palyatif cerrahinin yeri araştırılmıştır. Bu çalışmada intrabdominal sarkomu olan palyatif işlem uygulanan 112 hasta raporlanmıştır. Bu işlemlerin çoğu gastrointestinal obstrüksiyonları ve ağrıyı gidermek için uygulanmıştır. Vakaların %29'unda komplikasyonlar görülmüştür. İşlem sırasında mortalite oranı %9'dur. Obstrüksiyonu olan hastalarda komplikasyon oranı daha fazladır. En efektif gide-

rilen semptomlar hepatobiliyer semptomlar, ağrı ve kanamadır.^[16] Bu hastalarda mortalite ve morbidite risklerinin yüksek olacağı da gözönüne alınmalıdır. Bu verilerden açıkça görülmüyor ki kabul edilebilir sonuçlar elde edebilmek adına yapılan palyatif cerrahi için hasta seçimi büyük önem taşımaktadır.

Reküren Hastalık

Retroperitoneal sarkomlarda lokal rekürens sık görülür ve tedavide zorluklara neden olmaktadır. Rezektabl kabul edilen lezyonlar için, rekürens durumunda da yine aynı tedavi yönetimi tercih edilir. Cerrahi sınır negatif rezeksiyon yapma şansı lokal ve ardışık rekürenslerde daha düşüktür.^[2] Genelde, primer hastalığı olan hastaların %80'i komplet rezeksiyonla sonuçlanırken, reküren hastalığın %57'sinde komplet rezeksiyon mümkün olabilmektedir. Sonraki rekürenslerde bu oran daha da düşmektedir.^[2] Primer hastalıkta olduğu gibi reküren hastalıkta da lezyonun komplet rezeksiyonu artmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir ve seçilen cerrahi tedavinin birincil hedefi olmalıdır.^[2]

İlk rezeksiyon sırasında adjuvan tedavi verilmediyse, reküren hastalığın tedavisinde de aynı yol izlenebilir. Yine primer hastalıkta olduğu gibi ek tedavi seçenekleri arasında kemoterapi ve radyoterapi yer almaktadır. Unrezektable lokal rekürenslerin izleminde, palyatif radyoterapi veya kemoterapi de lokal semptomları gidermede kullanılabilir.

İzlem

Genellikle, yüksek greyd tümörü olan hastalar, lokal rekürens riski açısından takip için sıklıkla klinik ve radyolojik olarak izlenmelidirler. Sürveyans görüntülemesi ilk 2 yıl boyunca toraks, abdomen ve pelvisi içeren bilgisayarlı tomografi ile her 3-6 ayda bir yapılmalıdır. İlk 2 yıl içinde hem düşük hem de yüksek greyd tümörler aynı şekilde takip edilir, sonrasında yüksek greyd tümörler yılda 2, düşük greyd tümörler yılda 1 kez izlenmelidirler.^[6]

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57(1):43-66.
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(3):355-65.
3. Heslin MJ, Lewis JJ, Nadler E, Newman E, Woodruff JM, Casper ES, et al. Prognostic factors associated with long-term survival for retroperitoneal sarcoma: implications for management. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2832-9.
 4. Raut CP, Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas: Combined-modality treatment approaches. *J Surg Oncol* 2006;94(1):81-7.
 5. Thomas JM. Retroperitoneal sarcoma. *Br J Surg* 2007;94(9):1057-8.
 6. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, Blay JY, Casali P, Choi H, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5 Suppl 2:1-30.
 7. Windham TC, Pisters PW. Retroperitoneal sarcomas. *Cancer Control* 2005;12(1):36-43.
 8. Katz MH, Choi EA, Pollock RE. Current concepts in multimodality therapy for retroperitoneal sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(2):159-68.
 9. Tzeng CW, Smith JK, Heslin MJ. Soft tissue sarcoma: preoperative and postoperative imaging for staging. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16(2):389-402.
 10. Cohan RH, Baker ME, Cooper C, Moore JO, Saeed M, Dunnick NR. Computed tomography of primary retroperitoneal malignancies. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12(5):804-10.
 11. Dalton RR, Donohue JH, Mucha P Jr, van Heerden JA, Reiman HM, Chen SP. Management of retroperitoneal sarcomas. *Surgery* 1989;106(4):725-32-3.
 12. Schwarzbach MH, Hormann Y, Hinz U, Leowardi C, Böckler D, Mechtersheimer G, et al. Clinical results of surgery for retroperitoneal sarcoma with major blood vessel involvement. *J Vasc Surg* 2006;44(1):46-55.
 13. Kaushal A, Citrin D. The role of radiation therapy in the management of sarcomas. *Surg Clin North Am* 2008;88(3):629-46.
 14. Meric F, Hess KR, Varma DG, Hunt KK, Pisters PW, Milas KM, et al. Radiographic response to neoadjuvant chemotherapy is a predictor of local control and survival in soft tissue sarcomas. *Cancer* 2002;95(5):1120-6.
 15. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet* 1997;350(9092):1647-54.
 16. Yeh JJ, Singer S, Brennan MF, Jaques DP. Effectiveness of palliative procedures for intra-abdominal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):1084-9.

Akciğere metastaz yapan sarkomlarda cerrahi tedavi

Surgical intervention for pulmonary metastases in sarcoma

Alper TOKER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Sarkomlarda en sık metastaz yeri akciğerdir. Akciğere metastaz yapan sarkomlarda kemoterapi seçeneklerinin sınırlı olması, cerrahi tedavi seçeneğini ön plana çıkarmaktadır. Bu yazıda akciğer metastazı yapmış yumuşak doku sarkomlu olgularda cerrahi endikasyonlar ve cerrahi yaklaşımdan bahsedilecektir.

Anahtar sözcükler: Akciğer metastazı; metastazektomi; yumuşak doku sarkomu.

The lungs are the most common site of metastatic disease in sarcoma. Due to limited choice of chemotherapy regimes, pulmonary metastasectomy is a good treatment option for sarcoma patients with lung metastasis. In this article, the pulmonary metastasectomy indications and the surgical approach in metastatic soft tissue sarcoma will be explained.

Key words: Lung metastases; metastasectomy; soft tissue sarcoma.

Akciğere metastaz yapan tümörlerde tedavi yöntemleri; primer tümörün histolojisine, kemoterapi yanıtına, metastaz sayısına, hastalıklı geçen süreye ve hastanın kardiyopulmoner durumuna göre seçilebilir. Akciğere metastaz yapan sarkomlarda kemoterapi seçeneklerinin sınırlı olması, cerrahi tedavi seçeneğini ön plana çıkarır. Primer sarkom teşhisi konan hastalarda metastatik hastalık saptandığında %81’inde akciğer metastazı bulunduğu ve bu hastaların %61’inde metastazların sadece akciğerde tespit edildiği gösterilmiştir.^[1]

Sarkomlarda akciğer metastazı en sık görülen metastaz olmakla beraber, her zaman sadece akciğerde metastaz olmayabilir.

Organ sarkomlarının torasik metastaz bölgesine ve oranlarına bakarsak, bazı sarkomlar daha yoğun olarak akciğer parankimini tercih ederken, bazı sarkomların retroperiton, intratorasik ekstrapulmoner dokular, paraspinöz yumuşak doku ve torasik vertebralara metastaz yapma eğiliminde oldukları dikkat çekicidir. Örneğin; miksoid yuvarlak hü-

reli liposarkom akciğer parankim dokusu dışındaki bölgelere eğilim gösterirken, ekstremiteler, göğüs duvarı ve baş boyun sarkomları akciğer parankim dokusuna metastaz yapma eğilimindedir. Metastaz araştırmaları yaparken primerin bulunduğu bölgeye göre daha farklı gözle inceleme yapılması önerilebilir.^[1]

Bu sunumda akciğere metastaz yapan sarkomlarda akciğer cerrahisinin sarkom metastazlarına nasıl yaklaşması gerektiği konusunda yazar kendi tecrübesi ve literatür bilgisini aktarmaya çalışacaktır. Akciğer cerrahisinin metastazektomi adayı hastayla karşılaşması onkoloğun referansı ile olur. Genellikle kemoterapi almış hastada akciğerdeki metastazları radyolojik olarak en iyi şekilde değerlendirme yöntemi tartışma konusudur. Cerrah radyolojik inceleme yaparken elindeki bilgisayarlı tomografinin tipini, kesit aralığını ve tarihini göz önüne almalıdır. Önerilen en az 64 slice, 5 mm kesit aralıklı helikal kompüterize bilgisayarlı tomografi ile yapılan tetkikin değerlendirilmesi olmalıdır. Görüntülerin bilgisayar monitöründe incelenmesi

İletişim (Correspondence): Dr. Alper TOKER. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul.
Tel: +90 - 212 - 414 22 85 e-posta (e-mail): aetoker@istanbul.edu.tr

ile metastaz sayısının %10 oranında artabileceği gösterilmiştir.^[2] Bilgisayarlı tomografide subplevral nodüllerin ve lenf nodlarının metastatik nodül- den ayrılması zordur. Ameliyat günü ile tomografi tarihi arasındaki sürenin 1 aydan kısa olması önerilmekle beraber, yazar ve ekibi son hafta içinde tercihen, ameliyattan 1 gün önce çekilen BT'lerle plan yapmaktadırlar. Cerrahın operasyon kararı alması gerekirken dikkat etmesi gereken temel prensipler halen 1965 yılında önerilen kriterlerle aynıdır. Bunlar: 1- Ekstratorasik hastalık olmaması, 2- Primer tümörün kontrol altında veya kontrol altına alınabilir olması, 3- Hastanın fizyolojik olarak uygun aday olması, 4- Komplet rezeksiyonun teknik olarak mümkün görülmesidir.^[3]

Bu faktörler dışında operasyona hazırlık döneminde cerrah – onkolog ve radyologtan oluşan sarkom takımı operasyonun planlanmasında rol alır. Bu ekip metastaz sayısının tespiti, hastaliksız geçen süre, primer bölgenin durumu, tümör doubling time, lenf nodu tutulumu ve diğer organ metastazı olup olmadığını değerlendirerek akciğere metastazektomi endikasyonu koymaya yardımcı olurlar. Metastazektomi uygulanacak nodül sayısında bir konsensus olmamasına rağmen literatürde kabul edilebilir sayı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bir diğer tartışma konusu bir hastaya kaç kez metastazektomi yapılabileceği konusudur. Yazarın bugüne kadar en fazla metastazektomi operasyonu bir hastada 6 kez açılan torakotomiler ile yapılan metastazektomi operasyonudur. Önemli başka bir tartışma konusu ise metastazektomi operasyonun akciğer volümü açısından büyüklüğü ve operasyonun taşıdığı risklerin büyüklüğüne göre nasıl bir karar verileceğidir. Tartışılması gereken diğer konular ise; 1- Metastazektomi öncesi CT ile bir süre takip etmenin avantajı olabilir mi?, 2- Metastazektomi öncesi PET CT yapılmalı mı?, 3- Helikal CT görüntüleme akciğer palpasyonunun gerekliliğini ortadan kaldırıyor mu?, 4- Akciğer CT ile takipler ne sıklıkla yapılmalı?

Bu soruların kesin cevapları bilinmemekle beraber sarkom takımı her hastanın spesifik durumu için bu soruları tartışır ve aldığı kararlar doğrultusunda yaklaşımlarını planlarlar. Akciğer cerrahı bu tartışmaların dışında rezeksiyon genişliğini de

planlamadan da sorumludur. Literatür bilgilerini incelediğimizde international registryde sublobar rezeksiyonların %76, lobektomi operasyonunun %21 ve pnömonektomi operasyonununun %3 oranında uygulanmasına karşın genişletilmiş rezeksiyonların (göğüs duvarı, diafragma, perikard vb) %9 oranında uygulandığı görülmüştür.^[4]

Aynı çalışmada yapılan yaklaşımların değerlendirilmesinde unilateral torakotomi %58 oranında, bilateral veya aşamalı torakotominin %11 oranında, mediyan sternotominin %27 oranında ve VATS'ın %2 oranında uygulandığı bildirilmiştir.

Akciğere yapılacak olan cerrahi yöntemin de çok tartışmalı olduğu metastazektomi aday hastalarda, wedge rezeksiyon ile enükleasyon operasyonları en sık uygulanan operasyonlardır. Wedge rezeksiyon klasik cerrahide tanısız nodüllerde rezeksiyon için seçilen bir yöntemdir. Metastazektomi operasyonlarında periferik yerleşimli tümörlerde kullanılabilir. Enükleasyon ise daha derin yerleşimli tümörlerde, tümörün etrafında sağlıklı kalın bir doku bırakarak küresel bir şekilde metastatik tümör dokusunun eksizyonuna verilen addır. Yazarın çoğunlukla anatomik rezeksiyon dışında tercih ettiği yöntem budur. Zaten de multiple sayıda metastaz varlığında enükleasyon dışında anatomik olmayan başka bir yöntem uygulamak mümkün olmayabilir. Bazen 2 ya da daha çok metastazın tek segmentte olduğu ve enükleasyon ile daha fazla doku kaybı olabileceği öngörüldüğü, ya da tümörün segment bronşuna yakın olduğu durumlarda segmentektomi operasyonu tercih edilebilir. Teknik olarak lobar bronş, arter ya da vene invaze ve başka bir şekilde komplet metastazektomi yapılamayacak olan durumlarda lobektomi hatta karşı akciğerde lezyon olmaması durumunda pnömonektomi operasyonu endike olabilir. Metastazektomi operasyonlarında günümüzde halen çok tartışmalı bir durum olmakla beraber, tıpkı primer akciğer kanserinde olduğu gibi lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekliliği karar alınması gereken bir durum olarak karşımızdadır. Özellikle epitelyal kökenli tümörlerde giderek artan oranlarda lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekliliği göz önüne alınarak yapılan çalışmalarda, sarkomlarda da lenf nodu metastazı olabileceği gösterilmiştir.^[5]

Sarkomlar arasında en sık lenf nodu metastazının malign fibröz histiositomlarda görüldüğü bildirilmiştir.^[5] Halen kesin olarak önerilmemekle beraber yazar tüm metastazektomi operasyonlarında lenf nodu diseksiyonu uygulamaktadır. Lenf nodu diseksiyonunun prognoz tayini dışına henüz bir yararı gösterilememiştir.^[6]

Yakın zamanda Avrupalı göğüs cerrahları arasında yapılan bir ankette metastazektomi operasyonunun cerrahların cerrahi hacimlerinin %10'undan azını oluşturduğu gösterilmiştir. Helikal bilgisayarlı tomografi en çok tercih edilen radyolojik değerlendirme yöntemi olarak gösterilirken, PET-CT kullanımının %50 oranında olduğu görülmüştür. İnkomplet metastazektomi operasyonu tüm cerrahlar tarafından kabul edilemez ve en önemli kontrendikasyon olarak bildirilmiştir. En sık wedge rezeksiyonun %92 oranında uygulandığı bildirilirken, %65 oranında cerrah palpasyonun şart olduğunu, %40 oranındaki cerrah ise torakoskopik yöntemlerin uygun vakalarda tercih edilebileceği görüşünü paylaşmışlardır. Cerrahların %65'i lenf nodu pozitifliğini metastazektomi operasyonu için kontrendikasyon olarak kabul etmektedirler. Cerrahların ancak %35'i lenf nodu diseksiyonu uygulamaktadırlar.^[6]

Bizim Anabilim Dalımızda yaptığımız araştırmada akciğer metasazektomi operasyonlarında genişletilmiş akciğer rezeksiyonun kabul edilebilir bir yöntem olduğu, uygun seçilmiş olgularda gösterilmiştir.^[7]

Bu makalede sarkomların akciğere metastaz yaptığı durumlarda endikasyonlar, teknik, ve cerrahi yaklaşımlar tartışılmıştır. Sunulan bilgilerden

de anlaşılacağı gibi, konsensusun olmadığı ve yakın dönemde olması beklenmeyen, cerrahın, radyoloğun ve onkoloğun hatta patoloğun birlikte karar verdiği bir takım tarafından değerlendirilmenin yapılması gerektiği bir durum ile karşı karşıya bulunmaktayız. Her hastanın ayrı bir birey, klinik tablo ve sonuç olarak ayrı bir hasta olduğu bu durumda tecrübe ve klinik yol göstericilere güvenmek en önemli veri olarak karşımızda durmaktadır.

Kaynaklar

1. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg* 1999;229(5):602-12.
2. Deterbeck FC, Grodzki T, Gleeson F, Robert JH. Imaging requirements in the practice of pulmonary metastasectomy. *J Thorac Oncol* 2010;5(6 Suppl 2):134-9.
3. Thomford Nr, Woolner Lb, Clagett Ot. The Surgical Treatment Of Metastatic Tumors In The Lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:357-63.
4. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(1):37-49.
5. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, Dienemann H, Hoffmann H. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients. *Ann Thorac Surg* 2006;81(2):448-54.
6. Internullo E, Cassivi SD, Van Raemdonck D, Friedel G, Treasure T; ESTS Pulmonary Metastasectomy Working Group. Pulmonary metastasectomy: a survey of current practice amongst members of the European Society of Thoracic Surgeons. *J Thorac Oncol* 2008;3(11):1257-66.
7. Tanju S, Ziyade S, Erus S, Bayrak Y, Toker A, Dilege S. Extended resection: is it feasible for pulmonary metastases? *Ann Surg Oncol* 2010;17(7):1912-6.

Sarkomlarda stereotaktik radyoterapi

Stereotactic radiotherapy in sarcoma

Mustafa CENGİZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Yumuşak doku sarkomları nadir görülen tümörler olup, radyorezistan olarak kabul edilirler. Radyoterapinin tedavideki yeri nispeten kısıtlıdır, daha çok yüksek riskli hasta gruplarında adjuvan olarak uygulanmaktadır. Stereotaktik radyoterapi, son yıllarda popülerlik kazanan uygulamalardan biridir. Küçük tedavi hacimlerine hipofraksiyone olarak uygulanmaktadır. Fraksiyon başına yüksek radyasyon dozu intrinsik olarak, düşük α/β oranları nedeniyle, sarkomlarda daha etkili olması beklenmektedir.

Anahtar sözcükler: Radyoterapi; stereotaktik radyoterapi; yumuşak doku sarkomu.

Soft tissue sarcomas are rare tumors, and considered to be relatively radioresistant. The role of radiotherapy is relatively limited and applied as an adjuvant treatment in high-risk patients. Stereotactic radiotherapy is one of the practice, that gained popularity in recent years. Small volumes are applied to the hypo fractionated radiotherapy. Due to intrinsic low α/β ratio, high radiation dose per fraction is expected to be more effective on sarcoma.

Key words: Radiotherapy; stereotactic radiotherapy; soft tissue sarcoma.

Yumuşak doku sarkomları mezenkimal kökenli tümörler olup, insan vücudunun her bölgesinde görülebilir. Görülme sıklığı oldukça nadirdir, tüm malign tümörlerin yaklaşık %1'ini oluşturur.^[1] Sarkomlar geniş ve heterojen özelliklere sahip bir ailedir. Göreceli olarak radyorezistan olarak kabul edilir. Primer tedavisi cerrahidir. Radyoterapi yüksek riskli hastalarda adjuvan olarak uygulanır ve lokal kontrolü artırdığı gösterilmiştir.^[2] Sarkomlar radyobiyojik olarak düşük α/β oranına sahip olduğu gösterilmiştir.^[3] Yani yüksek fraksiyon dozlu tedavilerden daha çok yarar görebilecekleri bilinmektedir.

Hipofraksiyone radyoterapi son yıllarda popülerlik kazanmaktadır. Aslında tümör yanıtı fraksiyone radyoterapiye daha üstün olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen normal doku toksisitesinin de yüksekliği nedeniyle klinikte kullanılamamıştır.^[4] Ancak son yıllarda teknolojik gelişmeler sayesinde stereotaktik tedavilerin

vücuda uygulanabilmesi mümkün olabilmiştir. Bu nedenle son yıllarda hipofraksiyone stereotaktik vücut tedavileri önem kazanmıştır. Hipofraksiyone tedavilerde radyobiyojik çalışmalar, radyasyonun tümöre DNA kırıkları yanı sıra, konvansiyonel radyoterapide olmayan tümör mikro çevresinde endotel vasküler hasar ve immün yanıt oluşturarak daha etkili tedavi yapabileceklerini göstermiştir.^[5,6]

Hipofraksiyone radyoterapi yumuşak doku sarkomlarında radyobiyojik olarak daha etkili olduğundan daha iyi lokal kontrol sağlaması düşünülebilir. Bu konuyla ilgili literatürde geniş çalışmalar bulunmamakla beraber küçük vaka sayılı birkaç retrospektif değerlendirme mevcuttur. Bunlardan biri Soyfer ve ark çalışması olup, yaşlı, ekstremiteler yerleşimli sarkomu olan 21 hastaya 3 fraksiyonda 39-48 Gy arası dozlar uygulanmıştır.^[7] Yazarlar sadece 26 aylık izlemde 3 vakada lokal nüks görmüşler. Hastaların %86'sında lokal kontrol sağlanmış

ve derece III-IV yan etki izlenmemiştir. Yazarlar, hipofraksiyone radyoterapinin etkin ve güvenilir olduğu sonucuna varmışlar. Yine Levine ve ark. spinal yerleşimli sarkomu olan 13 vakayı retrospektif olarak değerlendirmişler.^[8] Hastaların 6'sına stereotaktik radyoterapi definitif uygulanırken 7 vakaya cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle adjuvan olarak uygulanmış. Hastaların histopatolojik değerlendirmesinde 5'i kondrosarkom, 5'i leiomyosarkom ve 3'ü kondrosarkom olduğu izlenmiş. Radyoterapi cyberknife sistemiyle medyan 30 Gy, 3 fraksiyonda uygulanmış. Sonuçta 30 aylık izlemede tüm hastalarda lokal kontrol sağlanmış. Yazarlar Stereotaktik radyoterapinin etkin olduğunu ve geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişler.

Hacettepe Üniversitesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalında 2007-2012 yılları arasında 16 vakaya cerrahi öncesi veya sonrası adjuvan veya definitif olarak stereotaktik radyoterapi cyberknife cihazıyla 25-50 Gy 5 fraksiyonda uygulandı. Postoperatif uygulanan tüm hastalarda gross hastalık vardı. Toplam 14 vakada makroskopik hastalık mevcuttu. Hastaların 9'u kondrosarkom veya osteosarkom tanısı almış hastalardı. Ortanca 17 aylık izlemede %50 vakada lokal kontrol sağlandı. İki vakada tam klinik yanıt elde edildi. Derece 3-4 yan etki izlenmedi. Hacettepe seri sonucu diğer 2 çalışmaya göre lokal kontrol oranlarının nisbeten düşük olması makroskopik hastalığın daha çok olması, radyoterapi dozunun nisbeten düşüklüğü ve osteosarkom gibi daha radyorezistan patolojilerin bulunmasıyla izah edilebilir.

Literatürde stereotaktik radyoterapi deneyiminin en sık sarkomların uzak metastazlarında olduğu görülmektedir. Özellikle akciğer ve vertebra metastazlarında nisbeten geniş seri sonuçları yayınlanmıştır. Corbin ve ark.^[9] 2007 ASTRO'da deneyimlerini retrospektif olarak sunmuşlardır. Akciğer metastazlarında eksternal radyoterapi, stereotaktik radyoterapi ve wedge rezeksiyon uyguladıkları hastaları retrospektif değerlendirmişler. Lokal kontrol açısından en iyi sonuçların stereotaktik radyoterapiyle alındığını belirtmişler. Yazarlar medyan 2.5 yıllık izlemede SBRT ile %73'lük kontrol sağlamışlar, bu sonucun hem cerrahiden hem de eksternal radyoterapiden üstün olduğunu belirtmişlerdir.

Burada değerlendirmenin retrospektif olduğu küçük lezyonlara daha fazla oranda SBRT yapılmış olabileceği akıldan tutulmalıdır.

Vertebra metastazlarında SBRT kullanımıyla ilgili de nispeten geniş seri sonuçları yayınlanmıştır. Folkert ve arkadaşları yumuşak doku sarkomu spinal metastazı 88 vakalık serilerinde, tek fraksiyonda 24 Gy veya 3-6 fraksiyonda 28.5 Gy radyoterapi uygulamışlar. Yazarlar tek fraksiyonda uygulamanın daha etkin olduğunu ve %87.5 lokal kontrol sağlandığını bildirmektedirler. Bu grupta derece III toksisite sadece %4.5 oranında izlenmiştir.

Sarkomların radyoterapi sonrası lokal nükslerinde, ikinci seri radyoterapi uygulamaları mevcuttur. Florida Üniversitesinden Indelicato ve arkadaşları 14 vaka da medyan 50 Gy radyoterapi sonrası lokal nükste hiperfraksiyone olarak medyan 57.6 Gy eksternal radyoterapi uygulamışlar.^[10] Medyan 30 aylık izlemede lokal kontrol %18 ve 5 yıllık sağkalım %40 olduğu rapor edilmiştir. Vakaların %50'sinde ikinci seri radyoterapi önemli fonksiyonel kayıplara neden olmuştur. Literatürde küçük retrospektif analizlerde ikinci seri radyoterapiyle seçilmiş vakalarda 5 yıllık lokal kontrol ortalama %50 olarak hesaplanmıştır. Bu vakaların önemli bir kısmında brakiterapi de kullanılmıştır. Brakiterapi eklendiğinde sonuçların biraz daha iyi olduğu dikkati çekmiştir. Dozimetrik olarak brakiterapiye benzeyen en konformal eksternal tedavi araçlarından biri olan stereotaktik radyoterapi bu alanda da kullanılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda 10 vakaya medyan 60 Gy eksternal radyoterapi sonrası nüks eden hastalara Cyberknife ile 3-5 fraksiyonda toplam 15-40 Gy arasında tedavi uygulanmıştır. Medyan tümör hacmi 113 cc ve en sık tumor yerleşimi baş-boyun lokalizasyonudur. Medyan 18 aylık izlemede 7 (%70) vakada lokal kontrol sağlanmıştır. İzlemi olan 8 vakanın 3'ünde (%38) tam yanıt elde edilmiş, bu sürede sadece 1 vakada lokal progresyon dikkati çekmiştir. Hiçbir vakada derece III-IV yan etki izlenmemiştir.

Sonuç olarak, stereotaktik radyoterapinin sarkom tedavisinde etkin olduğu görülmektedir. Çok kısıtlı klinik bilgiler mevcut olmakla beraber radyobiyojik olarak hipofraksiyone tedavinin etkin

olduğu, küçük lezyonlarda en konformal tedavi yöntemlerinden biri olduğu anlaşılmaktadır. Küçük seri sonuçları gerek preoperatif uygulamalarda, gerek definitive tedavi olarak, gerekse metastazların tedavisinde ve ikinci seri ışılamalarda kabul edilebilir morbiditeyle kullanılabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, Nguyen BB, Terrier P, Collin F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997;15(1):350-62.
2. 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.
3. Suit HD, Russell WO. Radiation therapy of soft tissue sarcomas. *Cancer* 1975;36(2):759-64.
4. Wang X, Xiong XP, Lu J, Zhu GP, He SQ, Hu CS, et al. The in vivo study on the radiobiologic effect of prolonged delivery time to tumor control in C57BL mice implanted with Lewis lung cancer. *Radiat Oncol* 2011;6:4.
5. Park HJ, Griffin RJ, Hui S, Levitt SH, Song CW. Radiation-induced vascular damage in tumors: implications of vascular damage in ablative hypofractionated radiotherapy (SBRT and SRS). *Radiat Res* 2012;177(3):311-27.
6. Hillman GG, Singh-Gupta V, Hoogstra DJ, Abernathy L, Rakowski J, Yunker CK, et al. Differential effect of soy isoflavones in enhancing high intensity radiotherapy and protecting lung tissue in a pre-clinical model of lung carcinoma. *Radiation Oncol*. 2013;109(1):117-25.
7. Soyfer V, Corn BW, Kollender Y, Issakov J, Dardia S, Flusser G, et al. Hypofractionated adjuvant radiation therapy of soft-tissue sarcoma achieves excellent results in elderly patients. *Br J Radiol* 2013;86(1028):20130258.
8. Levine AM, Brenner M, Coleman C. CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for the Treatment of Sarcomas of the Spine. *Radiosurgery Society Meeting*. Carlsbad, CA USA 2013.
9. Corbin KS, Philip A, Hyrien O, Sahasrabudhe D, Chen R, Jones C, et al. Do Patients With Pulmonary Metastases From Soft Tissue Sarcoma Benefit From Stereotactic Body Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:752.
10. Indelicato DJ, Meadows K, Gibbs CP Jr, Morris CG, Scarborough MT, Zlotecki RA. Effectiveness and morbidity associated with reirradiation in conservative salvage management of recurrent soft-tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(1):267-72.

Sarkom cerrahisinde perioperatif ve postoperatif komplikasyonların yönetimi ve kurtarma cerrahisi

Management of perioperative and postoperative surgical complications in sarcoma and salvage surgery

Önder OFLUOĞLU

*Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Medikal Park Hastanesi,
Kemik ve Eklem Kanseri Cerrahisi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde tanı cerrahi planlama ve tedavide sağlanan gelişmelerle sağkalım oranları %70-80'lere kadar ulaşmıştır. Bununla birlikte tanı hatalarından plansız cerrahlere kadar değişen hatalı yaklaşım ve komplikasyonları, özellikle son yıllarda daha sıklıkla gözlemlemekteyiz. Bu yazıda yumuşak doku sarkomların yönetiminde komplikasyonların tedavisi ve kurtarma yöntemleri irdelenmektedir.

Anahtar sözcükler: Cerrahi; yumuşak doku sarkomu.

The current survival of non-metastatic soft tissue sarcoma patients improved up to 80% mainly due to developments of diagnostic and surgical methods. However, complications has still been presented challenging problems including misdiagnosis and unplanned surgeries. In this article, the management of complications and palliative surgeries in soft tissue sarcoma surgery are reviewed.

Key words: Surgery; soft tissue sarcoma.

Ekstremitte koruyucu cerrahi, yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde standart cerrahi yöntem olarak öne çıkmaktadır. Majör nörolojik ya da vaskülerinvazyonla seyreden olgularda dahi, mikro veya makro nörovasküler rekonstrüksiyonlarla hastaların çok büyük çoğunluğunda ekstremiteli fonksiyonları ile birlikte korumak mümkün olmaktadır.^[1,2]

Yumuşak doku sarkomlarında, son 30 yıldaki gelişmelere paralel olarak tanı ve tedavide belirgin ilerleme sağlanmıştır. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yaygınlaşması, tümörün yapısının daha iyi anlaşılması kadar tümörün her üç boyuttaki yayılımı ve anatomik yapılarla ilişkisini ortaya koyarak preoperatif planlamada birincil ve en yararlı

yöntem olarak kullanılmasıyla sonuçlanmıştır.^[3,4] Benzer şekilde görüntüleme yardımcı (özellikle ultrasonografi veya MRG eşliğinde) perkütan biyopsiler, temel biyopsi prensiplerinden ödün vermeden, çevre anatomik yapılar ve majör nörovasküler oluşumları kontamine etmeden, hızlı ve yeterli doku örneklemesinin minimal invaziv yöntemle başarılmasını sağlamıştır.^[5,6] Radyoterapi alanındaki gelişmelerle, tümör dokusunu hedefleyen daha yüksek dozların daha az lokal yan etkiyle uygulanmasını sağlayarak, lokal nükslerin azalmasıyla birlikte tedavi sonrası yan etkiler ve morbiditede azalma elde edilmiştir. Kemoterapinin yumuşak doku sarkomlarında yalnızca metastatik hastalarda değil, primer tümör hastalarında da giderek daha çok uygulanmaya başladığını görmekteyiz.

İletişim (Correspondence): Dr. Önder OFLUOĞLU, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Medikal Park Hastanesi, Kemik ve Eklem Kanseri Cerrahisi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.
Tel: +90 - 216 - 468 44 44 e-posta (e-mail): oofluoglu@gmail.com

© 2015 Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği - © 2015 Turkish Society for Radiation Oncology

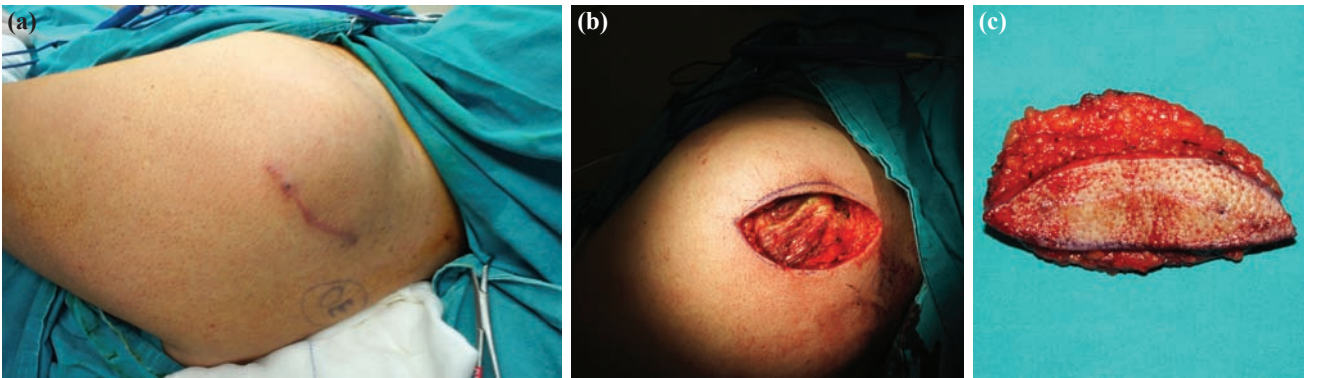
Tüm bu gelişmelerle, günümüzde yumuşak doku sarkomu hastalarında sağkalım oranları, hastaların büyük çoğunluğunda yaşam kalitesinde azalma olmadan, %80'lere yaklaşmıştır. Burada mutlaka hatırlanması gereken konu, tanıdan başlayarak tedavi ve takiplere kadar tüm aşamaların ve yönetimin, deneyimli ekip ve ekipmana sahip merkezlerce yapılması durumunda başarı sağlanabileceğidir.^[7-9] Ne yazık ki ülkemizde son yıllarda giderek artan oranlarda, yetersiz, yanlış ya da eksik tedavilerin deneyimsiz ellerde uygulandığına tanık olmaktadır. Buna paralel yumuşak doku sarkomlarında komplikasyon sıklığının da artması söz konusudur.

Yumuşak doku sarkomlarında komplikasyonları tanı ve tedavi aşamasındaki komplikasyonlar olarak değerlendirmek uygun olacaktır. Görüntüleme aşamasında tümörün lokal ya da sistemik yayılımı yani evrelemenin eksik yapılması tedavi hatalarını da beraberinde getirecektir. Kural olarak tüm görüntüleme yöntemleri biyopsi öncesinde tamamlanmış olmalıdır. Manyetik rezonans görüntüleme, kitlenin bulunduğu tüm kompartmanı, komşu kemik ve nörovasküler yapıları ve komşu eklemleri içerecek şekilde uygulanmalıdır. Özellikle vasküler yapılarla tümörün yakın komşulukta olduğu durumlarda anjiyografi (MR veya kontrastiyonel anjiyografi), hipervasküler tümörlerde dopler USG, kemik ve eklem invazyonu şüphesi varsa üç boyutlu bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi ile lezyonun karakteristikleri ortaya konmalıdır.

Biyopsi mutlaka definitif operasyonu uygula-

yacak olan cerrah tarafından yapılmalı, biyopsi hattının cerrahi sırasında çıkarılması gerektiği gözönüne alınarak açık ya da perkütan biyopsi lokalizasyonu planlanmalıdır. Özellikle vasküler tümörlerde perkütan biyopsilerde dahi belirgin kanama olabileceği göz önüne alınarak küçük iğneler tercih edilmeli ve kanamayı azaltıcı önlemler uygulanmalıdır. Eksizyonu kolay, yüzeysel yerleşimli, küçük tümörler dışında sarkom şüphesi olan hastalarda eksizyonel biyopsi uygulanmamalıdır. Bu şekilde plansız cerrahi ile başvuran ve sonuçta sarkom tanısı alan hastalarda geniş cerrahi sınırların elde edilmesi için tümörün cerrahi yatağı yeniden eksize edilmelidir.^[10] Buna rağmen primer cerrahideki kontaminasyonlar belirsiz kalabilir bu nedenle postoperatif radyoterapinin eklenmesi de gerekebilmektedir (Şekil 1).

Kuşkusuz cerrahi komplikasyonların başında makroskopik ya da mikroskopik "pozitif cerrahi sınır" gelmektedir. Bu prognozu etkileyen ciddi bir komplikasyondur ve re-operasyonla tedavi edilmelidir.^[11-14] Yetersiz ve kontamine marjinle başvuran bir hastada sekonder cerrahi ciltten başlayarak tüm cerrahi ve dolayısı ile kontamine sahanın geniş rezeksiyonu şeklinde uygulanır. Gerektiğinde nörolojik ya da vasküler yapıların da rezeksiyonundan kaçınmamalı ve damar ve sinir greftleri veya serbest yada pediküllü tendon transferleri ile fonksiyonel rekonsrüksiyonlar sağlanmalıdır. Bu hastaların yönetimi primer cerrahiye göre son derece güç ve karmaşık olduğundan, anestezi ve yoğun bakım da dahil olmak üzere, uzun ve ağır cerrahi morbiditeyi başarıyla yönetebilecek ve başında deneyimli



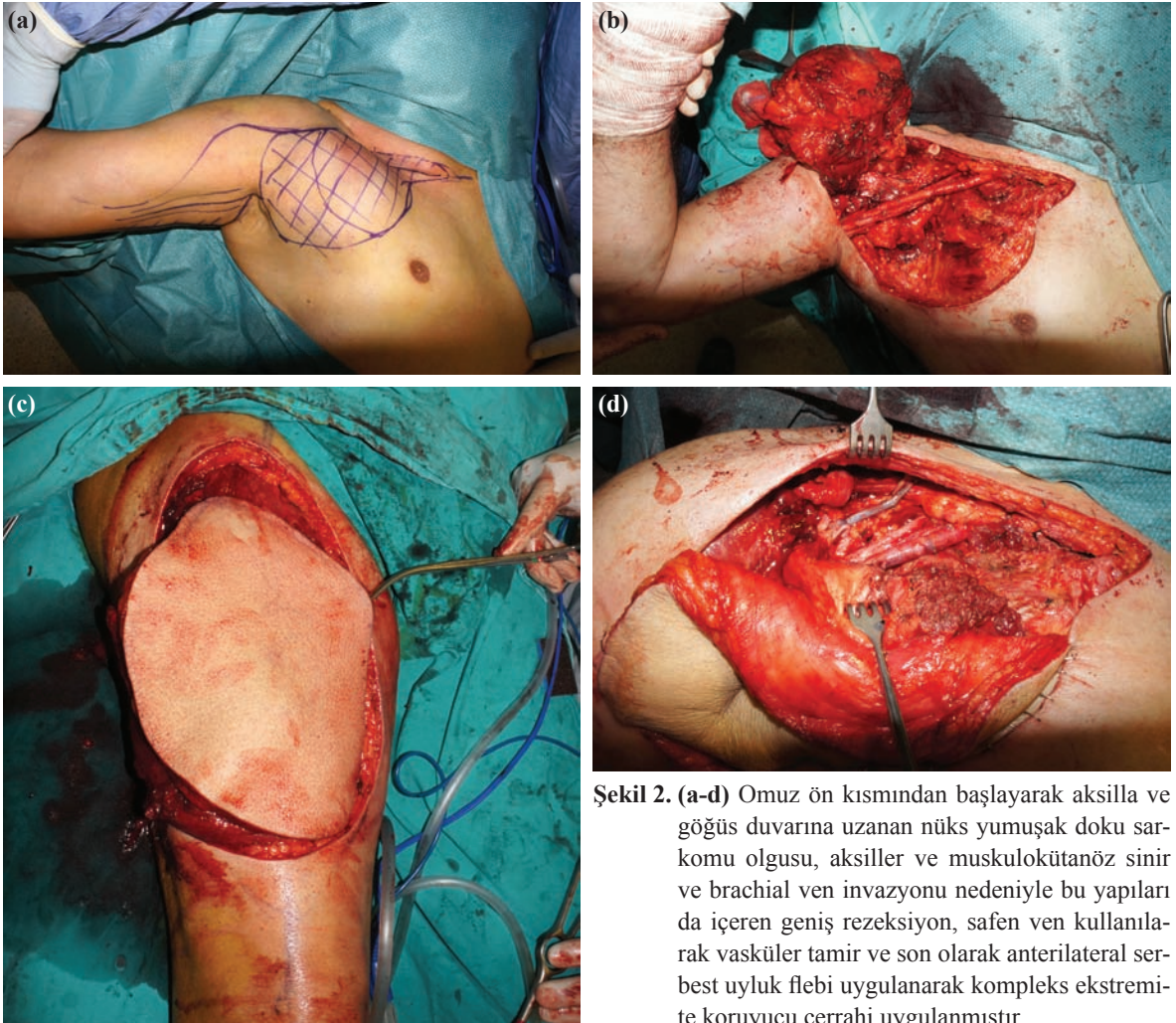
Şekil 1. (a-c) Omuz bölgesine lokalize leiomyosarkom olgusunda plansız ve yetersiz rezeksiyon sonrası tümör yatağı rezeksiyonu ve radyoterapi ile lokal kontrol sağlanmıştır.

ortopedik onkolog olan bir ekip tarafından uygulanmalıdır (Şekil 2). Tüm rekonstrüktif yöntemler göz önüne alınsa dahi, gross kontaminasyonun olduğu olgularda, birden fazla ve proksimal seviyedeki majör sinir kayıplarında, kontrol edilemeyen enfeksiyonla seyreden olgularda, mikro ya da makro rekonstrüksiyon için uygun olmayan vakalarda amputasyondan kaçınmamak gerekir (Şekil 3).

Pozitif cerrahi sınır olgularında olduğu gibi lokal nükslerde de temel hedef tümörsüz cerrahi sınırların geniş veya radikal rezeksiyonla elde edilmesidir. Her iki komplikasyonda da uygulanabilecek yöntemler benzerdir. Aynı şekilde gerek kontamine marjin gerekse lokal nüks olgularında önceden neoadjuvan radyoterapi ve kemoterapinin uygulanıp uygulanmadığı, uygulandıysa doz ve güncel protokollere uygunluk açısından değerlendirilmelidir.

dirme yapılmalı ve hastanın yönetimi sarkom tedavisinde deneyimli medikal ve radyasyon onkolojisi uzmanlarıyla birlikte yapılmalıdır.

Kontamine marjin ve nüks olguları değerlendirildikten sonra, primer olgularda karşılaşılabilecek komplikasyonları ele alalım. Tümörün anatomisi nedeniyle komşu kemik, eklem, majör vasküler ve/veya nörolojik invazyonla seyreden olgular kendi içinde değerlendirilmelidir. Kemiğe çok yakın veya bitişik lezyonlarda, çok büyük tümörlerde dahi efektif bir neoadjuvan radyoterapi sonrası, kemik rezeksiyonu yapılmadan güvenli cerrahi sınır elde edilebilir. Ancak kemik veya eklem invazyonu söz konusu ise şüphesiz kemik ve/veya eklem rezeksiyonu ve daha sonra biyolojik ya da non-biyolojik rekonstrüksiyon uygulanmalıdır.^[15]



Şekil 2. (a-d) Omuz ön kısmından başlayarak aksilla ve göğüs duvarına uzanan nüks yumuşak doku sarkomu olgusu, aksiller ve muskulokütanöz sinir ve brachial ven invazyonu nedeniyle bu yapıları da içeren geniş rezeksiyon, safen ven kullanılarak vasküler tamir ve son olarak anterilateral serbest uyluk flebi uygulanarak kompleks ekstremité koruyucu cerrahi uygulanmıştır.

İntraoperatif komplikasyonlar arasında majör vasküler yaralanma ve özellikle radyoterapiye ya da geçirilmiş operasyonlara sekonder fibrozis olgularında nörolojik yaralanma sayılabilir. Her iki komplikasyon da kişisel deneyimize göre iyi bir preoperatif planlamayla öngörülebilir ve önlenilebilir bir komplikasyondur. Bugüne kadar uyguladığımız yüzlerce primer veya nüks yumuşak doku sarkomu olgusunda hiç bir zaman cerrahinin gidişatını değiştiren majör nörovasküler yaralanma ile karşılaşmadık. Bununla birlikte hemen her olguda gerektiğinde makro yada mikrocerrahi ekip ve ekipmanın ulaşılabilir olması kuraldır.

Özellikle hipervasküler yumuşak doku kitlelerinde tümörü besleyen çok sayıda ve bir çoğu kapiller seviyede arteriovenöz yapı ciddi kanama olasılığı yaratabilir. Bu tip olgularda preoperatif-

selektifarteriyelembolizasyon cerrahiye son derece kolaylaştıran çoğu zaman “ hayat kurtarıcı” bir girişimdir. Ancak her olguda embolizasyonun yeterli olmayacağı göz önüne alınarak, etkili ve kontrollü bir diseksiyon, modern intraoperatif hemostaz yöntemleri (argon plazma koter, bipolar radyofrekans koter, ultrasonik diseksiyon gereçleri gibi) ve yeterli kan stoğu desteği ile hemorajinin yönetimi sağlanmalıdır.

Cerrahiye bağlı sekonder morbidite özellikle majör kas rezeksiyonu gerektiren büyük tümörlerde, kemik ve eklem invazyonu varlığında ya da majör sinirlerin sakrifikasyonu gerektiğinde karşılaşılan bir sorundur. Genel kural olarak rezeksiyon sonrası korunan ekstremitte amputasyon ve protetik replasmana göre daha iyi fonksiyon görmelidir. Geniş rezeksiyon sonrası oluşan fonksiyonel



Şekil 3. (a-d) Uyluk posteriorunda tekrarlayan nükslerle seyreden enfekte malign fibröz histiyositom. Diz distalindepopliteal arter bazlı deri flebi kullanılarak “turn-upplasty” uygulanmış ve kalça dezartikülasyonu yerine distal femur amputasyonu ile hasta tedavi edilmiştir.

kayıplar, primer cerrahi sırasında veya daha sonra sekonder kas transferleri nörotizasyonlar, eksternal breysler ve son olarak asistif yürüme destekleri ile telafi edilmelidir. Bir kural olarak özellikle alt ekstremitelerde amputasyon transfemoral seviyeye dek iyi tolere edilir ve birçok hastada protezle replasman sonrası fonksiyonlar kazanılabilirken, üst ekstremitelerde amputasyonları çok daha ağır morbidite yaratmaktadır.

Enfeksiyon ve yara sorunları, kemik sarkomlarının cerrahisine oranla yumuşak doku sarkomlarında çok daha az görülmekle birlikte, özellikle büyük tümör volümleriyle seyreden sarkomlarda rezeksiyon sonrası oluşan ölü boşluk, preoperatif radyoterapi ve kemoterapi, hastaya ait immün yetmezlik problemleri, lokal vasküler problemler ve sigara gibi faktörler yara iyileşmesi sorunları ve takiben enfeksiyonla sonuçlanabilir. Bu özellikle adjuvan kemo ya da radyoterapi gerektiren hastalarda tedavinin gidişatını etkileyen bir sorundur. Risk grubundaki hastaların cerrahi öncesi belirlenmesi, olası risklerin azaltılmasına yönelik önlemlerin alınması (hipoalbuminemi, lökopeni, anemi gibi sorunların giderilmesi), hematoma oluşmasını minimuma indirecek etkili bir hemostaz ve cerrahi sonrası defekti gidermeye yönelik biyolojik (serbest yada pedikül-lüflepler) ya da artifisyel "spacer" uygulamaları gibi önleyici ve koruyucu yöntemlerle enfeksiyon ve yara sorunları minimuma indirilebilir.

Cerrahi sonrası takiplerin düzensiz ve yetersiz yapılması birçok hastada karşılaşılan bir durumdur. Minör problemlerin erken tanısı minör cerrahilerle yapılabilecekken tanıdaki gecikme ve takip sürecinin kötü yönetimi, birçok hastada ablatif girişimler, buna bağlı artmış morbidite ve çoğu zaman mortaliteyle birlikte seyreder. Bir sarkom hastası, neoadjuvan tedaviler, geniş rezeksiyon ve gerektiğinde adjuvan tedavilerin tamamlanması sonrası, nüks ve uzak metastaz riskinin en yüksek olduğu ilk 2 yıl içinde en çok 3 aylık aralarla lokal-nüks ve uzak metastaz açısından takip edilmelidir. Takip aralıkları daha sonra artırılabilir ancak yüksek gradlı bir sarkomda toplamda 5 yıllık bir takip uygun olacaktır.

Son olarak bir çok hastada kanser tanısıyla başlayan, kemoterapi ve radyoterapi süreciyle devam

eden ve özellikle majör ve ablatif cerrahiler sonrası derinleşen başta depresif yakınmalar olmak üzere psikiyatrik komplikasyonlar, bu alanda uzman psikiyatrislerce tedavi edilmeli ve hastanın yaşamının ve ekstremitelerinin kurtarılması kadar yaşam kalitesinin de artırılması sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Scaife CL, Pisters PW. Combined-modality treatment of localized soft tissue sarcomas of the extremities. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(2):355-68.
2. Delaney TF. Radiation therapy: neoadjuvant, adjuvant, or not at all. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21(2):215-41.
3. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1997;202(1):237-46.
4. van der Woude HJ, Verstraete KL, Hogendoorn PC, Taminiau AH, Hermans J, Bloem JL. Musculoskeletal tumors: does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? *Radiology* 1998;208(3):821-8.
5. Yeow KM, Tan CF, Chen JS, Hsueh C. Diagnostic sensitivity of ultrasound-guided needle biopsy in soft tissue masses about superficial bone lesions. *J Ultrasound Med* 2000;19(12):849-55.
6. Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler BM, Malawer MM. The percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. *Cancer* 2000;89(12):2677-86.
7. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):656-63.
8. Gustafson P, Dreinhöfer KE, Rydholm A. Soft tissue sarcoma should be treated at a tumor center. A comparison of quality of surgery in 375 patients. *Acta Orthop Scand* 1994;65(1):47-50.
9. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin JY, Sunyach MP, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2004;15(2):307-15.
10. Noria S, Davis A, Kandel R, Levesque J, O'Sullivan B, Wunder J, et al. Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):650-5.
11. 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.

12. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, Jaques DP, Lewis JJ, Brennan MF. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2002;235(3):424-34.
13. Stefanovski PD, Bidoli E, De Paoli A, Buonadonna A, Boz G, Libra M, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(2):153-64.
14. 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.
15. Lin PP, Pino ED, Normand AN, Deavers MT, Cannon CP, Ballo MT, et al. Periosteal margin in soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2007;109(3):598-602.
16. Paredes T, Pereira M, Simões MR, Canavarro MC. A longitudinal study on emotional adjustment of sarcoma patients: the determinant role of demographic, clinical and coping variables. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2012;21(1):41-51.

Radyoterapi sonrası görülen geç yan etkiler ve tedavi önerileri

Late side effects of radiotherapy and treatment recommendations

Müge AKMANSU

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara

Gelişen radyoterapi teknikleri ve sistemik yeni ajanlar yumuşak doku tümörlerinde sağkalımın artmasını sağlamıştır. Ancak sağkalım artışı hastaların tedavilerinin uzun dönem yan etkilerinin daha iyi gözlemlenmesine sebep olmaktadır. Bu yazıda yumuşak doku tümörleri nedeniyle radyoterapi tedavisi gören hastalarda ortaya çıkan uzun dönem yan etkilerin etyopatolojisi ve bu yan etkileri minimuma indirmek için yapılabilecek olan önlemler ve tedaviler anlatılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Yan etkiler; yumuşak doku sarkomları.

Developing radiotherapy techniques and new systemic agents increased survival rates at patients who suffer from soft tissue sarcoma. Moreover this increase provided better observations about treatment processes and long term adverse effects. In this paper, the etiopathology of these long term side effects at soft tissue sarcoma patients receiving radiotherapy will be explained together with their possible precautions and treatment techniques to reduce these these adverse effects to minimum.

Key words: Adverse effects; soft tissue sarcoma.

Radyasyon fibrozisi pratikte en fazla kalp, akciğer, cilt, böbrek, gastrointestinal sistem ve karaciğerde karşımıza çıkar. Aslında oluşumunda temel sebep kollajen ve diğer ekstrasellüler komponentin birikimi ile ilgilidir. Başlangıçta fibrozis için inflamasyon ve sürekli TGF- β 1 salınımı gerekse de devamında gerekmez. İnflamatuvar mezanşimal ve epitelyal hücreler TGF- β 1 üretir. Fibroblastlar matriks üreten miyofibroblastlara dönüşür, ekstrasellüler matriks komponentleri ve kollajen birikimi sonucu normal ekstrasellüler matriks özelliği kaybolur. Miyofibroblast aktivasyonu sonrasında TGF- β 1'den bağımsız olarak konnektif doku büyüme faktör olarak bilinen sitokinotokrin indüksiyonu ile kollajen üretimi artar. İnflamasyonun rolü ise miyofibroblastların aktivasyonunu sağlamaktır. Ardından ekstrasellüler matriks sentezi başlar.

Aslında oksidatif stres, hipoksi ve mikrovaskü-

ler hasar da fibrozisi için ilave ayrı etiyolojik sebeplerdir.

Fibrozisi önlemek veya azaltmak için çeşitli ajanlar önerilmiştir. Bunlar E vitamini, selenyum, pentoksifilin, hiperbarik oksijen, süperoksit dismutaz, N-asetilsistein, cox-2 inhibitörleri ve son yıllarda gündeme gelen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleridir.

Pentoksifilin'in etki mekanizması için iki yolak varlığı bilinmektedir. Bunlar, TGF β 1 yolağı ve diğeri Rho-ROCK yolağıdır. Ancak Rho-ROCK yolağı ile olan mekanizmanın etkinliği halen tartışmalıdır. Pentoksifilin dermal fibroblast proliferasyonunu inhibe eder. Ekstrasellüler matriks üretimini azaltır. Kollajenaz aktivasyonunu artırır. Önerilen doz en az altı ay süreyle 800-1000 mg'dır ve 6 aylık kullanımda %53, 1 yıllık kullanımda

Cox-1 selektifler	Her iki enzimi yaklaşık eşit inhibe edenler	Cox-2 selektifler
Asetil salisilik asit	Naproksen	Nimesulid
İndometasin	İbufen	Meloksikam
Peroksikam	Flurbiprofen	Etodolak
Tolmetin	Dklofenak	Selekoksib

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçların hepsi siklookijenaz enzimi (Cox-2) inhibitörüdür.

Şekil 1. Cox inhibitörleri.

%66'ya varan oranlarda fibroziste azalmadan sözü edilmektedir.

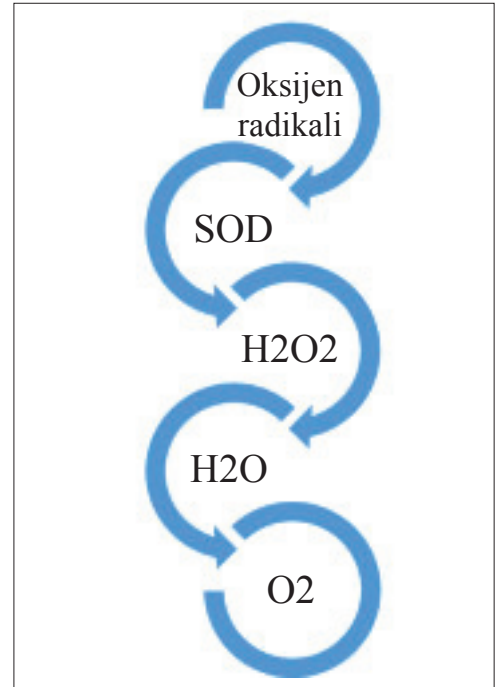
Kliniğimizde yapılan çift kör bir çalışmada pentoksifilin fibrozisi önleyici etkileri incelenmiş ve hastalar LENT-SOMA analizi ile incelenmiştir. Kırk hastalık çalışmada pentoksifilin etkinliği istatistiksel olarak da gösterilmiştir.

Aslında pentoksifilin E-vitamini yandaşlığında kullanıldığı durumlarda bu etkinliğin arttığı bilinmektedir. E vitamininin etkisi ise tedavi öncesi verildiğinde glutatyon ve glutatyon peroksidazları artırmak yolu ile olmaktadır. İlâveten E vitamini insan hücrelerinde radyoterapiye bağlı kromozom hasarını azaltırken tümörlü hücrelerde bunu yapmaz ve hatta insan meme kanseri, postat kanseri ve lösemik hücrelerde apoptozisi indükler. Farelerde E vitamini desteği ile karaciğerde m-RNA'nın %70 azaldığı tespit edilmiştir. E vitamini nöronlardaki asetil kolin reseptörleri ile integrasyonu önlemektedir ve süperoksit dismutaz seviyesi beyinde azdır. E vitamini için önerilen doz 400IU'dur. Yine kliniğimizde yapılan E vitamininin akut ve kronik cilt reaksiyonları üzerine etkisinin incelendiği bir hayvan deneyinde E vitamin akut reaksiyonları üzerinde koruyucu etkin bulunmamıştır. Pentoksifilin ve E vitamininin bir arada etkinliğinin gösterildiği en iyi çalışma PENTOCLO çalışmasıdır ki; bu çalışmada ilâveten klodronat da mevcuttur. Bu çalışmada pentoksifilin 800 mg, E vitamini 1000IU, klodronate ise 1600 mg kullanılmış prednisone ve siprofloksasin ile alterne edilmiştir. Çalışmada osteoradyonekroz ve radyoterapiye bağlı lumbosakralradikülopati üzerine etkiler incelenmiştir. Her üç ajan da 16±9 ay kullanılmıştır. Sonuçta bu üç ajanlı tedavi etkin bulunmuştur. Aslında klodronatın osteoradyonekroz tedavisinde kullanılması

tartışmalıdır ancak klodronat; pamidronat ve zoledronik asitten farklı olarak osteoblastik hücrelere direkt etkili antianjiyogenik etki yaratarak kemik formasyonunu artırmaktadır.

Radyoterapinin yumuşak dokular üzerine yarattığı geç etkiler kliniğimizde brakiterapi yapılan hayvan denekleri üzerinde incelenmiştir. Bu çalışmada çeşitli fraksiyonlarda HDR brakiterapi kullanılmış ve 4 hafta sonra histopatolojik değerlendirme skorlama yoluyla yapılmıştır. Buna göre fraksiyone HDR'de ödem, inflamasyon, endotel proliferasyonu olmuş ancak yüksek dozlarda kalsifikasyon, vasküler hyalinizasyon ve fibrozis görülmüştür.

Fibrozisi önlemede kullanılan bir başka ajan da selenyumdur. Selenyumun insan fibroblastla-



Şekil 2. Süperoksit dismutaz etki mekanizması.

rının koruduğu, DNA tamirini normal hücrelerde p53 fonksiyonu ile beraber stimüle ettiği söylenmektedir. Normal hücrelerde antioksidan enzimlerin seviyesini artırırken kanserli hücrede bu aktivasyonu göstermez. Etkinlik için 200 mikrogram/günlük doz önerilir. Meme kanseri tedavileri sonrası görülen lenfödemi azalttığı yönünde de yayınlar mevcuttur.

Bir diğer önerilen ajan da N-asetilsisteindir.

Cox inhibitörleri arasında cox-2 inhibitörleri özellikle de celebrex aslında radyoterapiye bağlı geç dönem hasarları önlemede etkin bulunmuştur ancak celebrex kardiyovasküler riski nedeni ile birçok ülkede kullanımdan kaldırılmış bir ajandır. Ancak etodolak, meloksikam, nimesulid gibi selektif cox-2 inhibitörleri incelemeye açıktır ve cox-1 inhibitörleri gibi gastrointestinal kanama riskleri yoktur. Nimesulid cox-2 ye kısmen daha fazla selektif bir nonsteroidal anti inflamatuvardır. Bazı yazarlara göre *in vivo* koşullardaki selektivitesi celekoksib ile karşılaştırılabilecek düzeydedir (Şekil 1).

Fibrozisi önlemede kullanılan bir diğer ajan da süperoksit dismutaz enzimidir ve hazır krem ve preparat olarak satılmaktadır. Etki mekanizması radyasyona bağlı oluşan serbest radikallerin nötralizasyonu yoluyla hasarı önlemektir (Şekil 2).

Radyoterapinin yarattığı geç dönem fibrozis için kullanılan kabul görmüş bir diğer yöntem de hiperbarik oksijendir. Hiperbarik oksijen için etki yolu ise şu şekilde açıklanabilir; basınçlı ortamda oksijen solutulduğu zaman plazmada daha fazla oksijen varlığı olmaktadır. Bu da hipoksik hücrelerin uyanmasına ve çevre normal dokularda makrofajlar yoluyla anjiyogenesisin stimülasyonuna yol açar. Hiperbarik oksijen VEGF seviyesini artırır ve kemik iliğinde oksidatif stres cevabı olarak vasküler stem cell mobilizasyonunu sağlar.

Sonuç olarak fibrozisi önlemek ya da azaltmada en sık kullanılan ajanlar pentoksifilin, E vitamini ve selenyumdur ve bu ajanları uygun seçilmiş hastalarda en az 6 aylık kullanımlarda sonuç alınabilmektedir. Pentoksifilin kullanımında tansiyon problemi olan hastalara dikkat edilmeli, E vitamini

nin yüksek doz uzun süreli kullanımında karaciğer yağlanması yapıcı etkisi ve ışık sensitivitesi unutulmamalıdır. MASCC önerileri bu konuda dikkate alınmalıdır. Bu nedenle hasta tedavilerinde dikkatli olunmalı ve en önemlisi doku hassasiyetleri başlangıçta radyoterapi planlanırken göz önünde tutularak fibrozis oluşacak planlamalardan kaçınılmalıdır.^[1-10]

Kaynaklar

1. Borek C. Antioxidants and radiation therapy. J Nutr 2004;134(11):3207-9.
2. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80(3):832-9.
3. Dirier A, Akmansu M, Bora H, Gurer M. The effect of vitamin E on acute skin reaction caused by radiotherapy. Clin Exp Dermatol 2007;32(5):571-3.
4. El-Ghazaly MA, Nada AS, El-Hazek RM, Khayyal MT. Effect of selective COX-2 inhibitor, celecoxib on adjuvant-induced arthritis model in irradiated rats. Int J Radiat Biol 2010;86(12):1079-87.
5. Erpolat OP, Akmansu M, Dogan M, Bora H, Kuruoglu C, Uluoglu O. The histopathologic evaluation of soft tissue changes in rabbit extremity after different dose-fractionation schemes of interstitial high dose rate (HDR) brachytherapy. Rep Pract Oncol Radiother 2010;15(6):165-71.
6. Hamama S, Gilbert-Sirieix M, Vozenin MC, Delanian S. Radiation-induced enteropathy: molecular basis of pentoxifylline-vitamin E anti-fibrotic effect involved TGF-β1 cascade inhibition. Radiother Oncol 2012;105(3):305-12.
7. MASCC guidelines 2014. <http://www.mascc.org/mucositis-guidelines>.
8. Ozturk B, Egehan İ, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:213-218.
9. Svalestad J, Thorsen E, Vaagbø G, Hellem S. Effect of hyperbaric oxygen treatment on oxygen tension and vascular capacity in irradiated skin and mucosa. Int J Oral Maxillofac Surg 2014;43(1):107-12.
10. Yarnold J, Brotons MC. Pathogenetic mechanisms in radiation fibrosis. Radiother Oncol 2010;97(1):149-61.

Yumuşak doku sarkomlarında rehabilitasyon

Rehabilitation of soft tissue sarcoma

Alis KOSTANOĞLU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

Yumuşak doku sarkomu (YDS) sebebiyle takip edilen hastaların çoğu ekstremitte koruyucu cerrahiye gider ve sıklıkla uzun süre takip gerektiren fiziksel limitasyonlara maruz kalırlar. Rehabilitasyonun amacı fonksiyonel bağımsızlığın sağlanması ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Tümörün anatomik lokalizasyonu, cerrahinin süresi ve adjuvan radyoterapi uygulamaları rehabilitasyonu etkileyen faktörlerdir. YDS ile ilgili rehabilitasyon uygulamalarında genel kanser rehabilitasyonu stratejileri kullanılabilir. Erken postoperatif dönemde ağrının dindirilmesi, elektroterapi, eklem hareket açıklığı egzersizleri, erken mobilizasyon, yürüme eğitimi, uygun ortez veya protezlerin seçimi ile tedavi programı düzenlenir. Sonuç olarak YDS sebebiyle cerrahi geçiren hastaların yetersizlikleri, aktivite kısıtlamaları ve aktiviteye katılımları dikkate alınarak rehabilitasyon sürecinin erken dönemden itibaren başlatılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Ekstremitte koruyucu cerrahi, rehabilitasyon; yumuşak doku sarkomları.

Most of patients followed up soft tissue sarcomas (STS) need limb salvage surgery and often require long-term follow-up due to physical limitations. Rehabilitation aims to optimize functional independence and quality of life. The anatomical localization of the tumor, surgical resection and adjuvant radiotherapy duration are factors affecting rehabilitation. General cancer rehabilitation treatment strategies practices for the STS are available. Early postoperative period pain relief, electrotherapy, range of motion exercises, early mobilization, gait training, treatment programs are optimized by the selection of appropriate orthosis or prosthesis. As a result, patients undergoing surgery due to STS, the rehabilitation process must be start early stages considering activity limitations and should be increased their participations in the activities.

Key words: Limb salvage surgery; rehabilitation; soft tissue sarcomas.

Yumuşak doku sarkomlarının (YDS) teşhis ve tedavisindeki gelişmelere paralel olarak bu hastalarının yaşam süreleri uzamaktadır. Kanser tedavisi gören hastaların yaklaşık olarak %30'u fiziksel ve psikolojik problemlerinden dolayı azalan yaşam kalitesi sebebiyle rehabilitasyona ihtiyaç duymaktadır.^[1] Kanser rehabilitasyonu hastaya kanser tedavisi sonrasında fiziksel, sosyal, psikolojik ve işiyle ilgili işlevselliği geri kazanmada yardımcı olma süreci olarak tanımlanır. Bu hasta grubunda spesifik rehabilitasyon uygulamalarını inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Genel kanser ve kas-iskelet rehabilitasyonu prensipleri geçerlidir.^[2] Multidisipliner

bir takım ile preoperatif hazırlık dönemi, hastanede kalma süreci ve taburculuk sonrası hastanın ihtiyaçları doğrultusunda rehabilitasyon programı planlanır ve uygulanır. Hastalığın evresi, cerrahinin süresi, tümörün büyüklüğü, adjuvan tedavilerin yan etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

YDS sebebiyle takip edilen hastaların %85'i ekstremitte koruyucu cerrahiye gider ve sıklıkla uzun süre takip gerektiren fiziksel limitasyonlara maruz kalırlar. Ekstremitte görünüşü ve fiziksel fonksiyon kayıplarından dolayı sarkom hastaları diğer kanser hastalarından farklı değerlendirilme-

lidir.^[3] Ekstremitte koruyucu cerrahi geçiren hastalar amputasyon geçiren hastalara göre daha yüksek yaşam kalitesi skoruna ve daha yüksek fiziksel fonksiyona sahiptirler.^[4]

Değerlendirme

Tedavi planının temelinde fiziksel ve psikososyal durumu değerlendirmek için iyi bir hasta hikayesi almak gereklidir. Sorular fiziksel semptomları ve sosyal hayatta herhangi bir limitasyona sebebiyet vermesini sorgulayacak yönde hazırlanmalıdır. Hastanın postoperatif dönemde işe dönüşü ile ilgili durumu değerlendirilmelidir.^[5] Hasta hikayesine bağlı olarak hastanın tedavisinin tipi, yoğunluğu ve süresi planlanmalıdır.

YDS sebebiyle cerrahiye giden hastalarda, cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi nedeniyle ekstremitte fonksiyonlarında kayıplar meydana gelir. Hasta değerlendirmesinde fiziksel fonksiyon (eklem hareket açıklığı, kas gücü ve yürüme), egzersiz kapasitesi, yorgunluk ve uyku bozuklukları, lenfödem (LÖ), genitoüriner bozukluklar ve psikososyal bozukluklar değerlendirilir. Ekstremitte sarkomları için bazı standart ölçüm araçları geliştirilmiştir. The Musculoskeletal Tumour Society (MSTS) hastaların ağrı, tedaviye duygusal yanıt, global fonksiyon ve yürüme yi değerlendirir.^[6]

Alt ekstremitte sarkomlu hastalarda yürüme analizi rutin olarak yapılmalıdır. Kas veya sinirin majör rezeksiyonlarına sekonder olarak yürüme paterninde değişiklikler meydana gelir. Lane ve ark. video görüntüleme ve üç boyutlu yürüme analizlerinin kullanılmasını önermektedirler.^[6]

Kanser ile ilişkili yorgunluk hastaların %70'inde gözlenmektedir.^[7] Uyku bozukluklarının da yorgunlukla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.^[8]

LÖ, lenf nodu yatağında cerrahi veya radyoterapi uygulamalarına sekonder olarak gelişebilir.^[9] LÖ proteinden zengin sıvının interstisyel alanda birikmesidir, sıklıkla ekstremitelerde ancak tüm gövde, baş ve boyunda da görülebilir. Ödem çevre ölçümü veya volümetrik ölçme teknikleri ile değerlendirilir.

Aerobik egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi, önerilecek olan egzersiz programının kardiyorespiratuar komorbiditelerin belirlenmesi açısından

dan son derece önemlidir. Alt ekstremitte tutulumu olan hastaların testi koşu bandı yerine kol ergometresi ile yapılması daha uygun olabilir. Çoğu hasta submaksimal test olan 6 dakika yürüme testini kolaylıkla tolere edebilir.^[10]

Psikososyal durum tüm kanser hastalarında %40 oranında etkilenebilir.^[11] Bu durumun değerlendirilmesinde Beck Depresyon Testi, Spielberger Anxiety Inventory, EORTC QLQ-C30 kullanılabilir.

Tedavi Modaliteleri

Tümörün anatomik lokalizasyonu, cerrahi rezeksiyonun süresi ve adjuvan radyoterapi uygulamaları rehabilitasyonu etkileyen faktörlerdir. Özellikle alt ekstremitte tümörleri geniş çaplı olup nörovasküler yapıları içine alan derin rezeksiyon gerektirirler. Rehabilitasyon programının hedefi eklem hareket açıklığının korunması, ödemin önlenmesi ve mobilitenin düzeltilmesi yönünde oluşturulmalıdır. Flap rekonstrüksiyonları ve cilt greftleri uygulanan hastalarda erken postoperatif dönemde dirençli egzersizlerden kaçınılmalıdır.^[12] YDS ile ilgili rehabilitasyon uygulamalarını karşılaştıran çalışmalar henüz kısıtlı sayıda olup genel kanser rehabilitasyonu tedavi stratejileri kullanılabilir.^[2] Erken postoperatif dönemde ağrının dindirilmesi (farmakolojik ajanlar), elektroterapi, eklem hareket açıklığı egzersizleri, erken mobilizasyon, yürüme eğitimi (yardımcı gereçler), uygun ortez veya protezlerin seçimi ile tedavi programı düzenlenir.

Fizik tedavi en çok postoperatif kas zayıflıkları ve eklem kontraktürlerini önlemede kullanılır. Eklem hareket açıklığı egzersizleri, kuvvetlendirme ve ödem kontrolü sıklıkla tercih edilen modalitelerdir.^[13] Cerrahinin 4-6. haftalarında 1-2 kg ağırlık ile birlikte kuvvetlendirme egzersizleri önerilebilir. YDS hastalarında erken postoperatif birkaç gün içerisinde aktif yardımcı egzersizler rahatlıkla kullanılabilir.

Kanser ile ilişkili yorgunluk ve uyku bozuklukları için Young-McCaughan ve ark haftada iki gün 12 hafta boyunca yürüyüş, merdiven çıkma, üst ekstremitte egzersizlerinden oluşan bir ev programı ile birlikte hastaların temel egzersiz fizyolojisi, beslenme, stres ile baş etme yolları ve uyku ile ilgili bilgilendirilmesi gerektiği üzerinde durmuşlardır.^[14]

LÖ erken dönemde fark edilip çeşitli tedavi modaliteleri ile müdahale edilir ise tedavi edilebilir ve önlenebilir bir durumdur. Alt ekstremitte sarkomlarının % 20-%30'unda postoperatif LÖ geliştiği bilinmektedir. YDS sebebiyle cerrahiye giden hastaların majör lenfatik damarlarının yaralanması veya lenf nodüllerinin rezeksiyonu LÖ'e sebep olabileceği gibi radyoterapi uygulamaları da hastalarda fibrozise neden olarak lenfatik transportu bozduğu bilinmektedir.^[15,16] Literatür, kompleks boşaltım tedavisinin LÖ'ü kontrol etmede en uygun yöntem olduğunu savunmaktadır.^[17] Kompleks boşaltım tedavisi; manuel lenf drenajı (MLD), kompresyon bandajı, kompresyon çorapları, cilt bakımı ve dekonjestif egzersizlerden oluşur. Hastaların etkilenen ekstremitesindeki cilt dokusu genellikle sağlığını kaybetmiştir. Elastik fibrillerin yıkımı ve deri hipertrofisi gerçekleşir. Mikro ve makro dolaşım problemleri cilt metabolizmasının bozulmasına yol açarak cildin özellikle hassas, duyarlı bir hal almasına sebep olur. Cilt kurumuş ve kaşıntılıdır, inflamasyon ve enfeksiyonlara yatkındır. İyileşme sürecinin bozulması ve yetersiz olması sonucunda da ciltte oluşabilecek herhangi bir yaralanma; ağır inflamasyon ve enfeksiyon tablosunun ortaya çıkmasına ve ödemin kötüleşmesine neden olabilmektedir. Bu yüzden hastaların cilt bakımına dikkat ederek su bazlı losyonlar ile cildin nem dengesini korumaları cilt yaralanmalarından kaçınmaları gerekmektedir.^[18]

MLD, manuel uygulan bir teknik olup amacı ödemi bölgeden lenf sıvısını alıp vücudun diğer bölgelerine akışını sağlamaktır. MLD özel eğitim almış fizyoterapistler tarafından uygulanır. Bu teknik derinin tam altındaki yüzeysel lenf damarlarına hafif basınç uygulanması ile yapılır. El ve parmakların basıncının 30-45 mm Hg olması idealdir. MLD ile lenf damarlarını çevreleyen düz kaslar mekanik olarak uyarılarak lenfatik akış hızı ve lenf sıvısının ileriye doğru hareketi artırılır. Ekstremitenin proksimal kısmı daima önce drene edilir, sonra distale doğru ilerlenir. Distalden proksimale gitmek kontrendikedir. Her hasta için manuel tekniğin tipi ve sırası farklı bir prensip ile belirlenir ki bu ödemin aşaması ve alanına bağlıdır. Genellikle bir ekstremitte için 45 dakika gerekmektedir.^[18] MLD lenfatik kontraktibiliteye etkisi olmayan diğer terapötik

masajlarla karıştırılmamalıdır. MLD sırasında uygulanan yumuşak doku basıncı lenf kapillerlerinin daha iyi dolmasını sağlar ve transport kapasitesini artırır. Bunu da cilt lenfatiklerini dilate ederek ve lenf kolektörlerini geliştirerek sağlar.^[19]

Kompresyon çorapları genellikle volüm azalmasından sonra ödem redüksiyonunu korumak ve derinin elastik yetersizliğini kompanse etmek için kullanılır. Kompresyon bandajı ve çoraplarının başarılı kullanımı tamamen hastanın uyum ve işbirliğine bağlıdır. Özellikle genç hastaların psikolojik ve emosyonel bozukluklarından dolayı bu durum zora girebilir. Kompresyon giysi ve/veya çoraplarının basınç değerleri; Hafif basınç = 18-21 mmHg, Orta basınç= 23-32 mmHg, Yüksek basınç=34-46 mmHg şeklindedir. Her LÖ tedavisi sonrasında mutlaka kompresyon çorabı kullanılmalı ve bu çorap mutlaka kişiye özel olarak üretilmelidir. Kompresyon tedavisi doku basıncını artırır, venöz ve lenfatik dönüşü geliştirir, lenf kapillerlerinin dolmasını kolaylaştırır. Kompresyon ayrıca kas pompasına karşı bir basınç sağlar ve fibrotik doku içindeki proteini yıkar.^[19]

Etkilenen ekstremiteye kompresyon bandajı uygulandığında veya kompresyon giysileri kullanıldığında; bu ekstremitteyle yapılan herhangi bir hareket LÖ üzerine dekonjestif (boşaltıcı) bir etki sağlayacaktır. Dekonjestif egzersizler ekstremitenin distalinden başlanarak kas zincirini takiben proksimale doğru yönlendirilir. Hareketler daima solumla kombine edilmeli ve hastanın özelliklerine göre germe egzersizleri de eklenmelidir.^[18]

Basit elevasyon erken dönem (Evre1) LÖ'ün azaltılmasında etkili olabilir. Eğer LÖ antigravimetrik olarak azalıyorsa kompresyon giysisi kullanılarak ödem engellenebilir. Elevasyon genellikle ilk önerilen yaklaşımlardandır. LÖ'ün erken dönemlerinde daha faydalı olup elevasyonla dokulara kapiller eksudasyon azalmakta ve lenfatik dönüş artmaktadır.^[18]

Sonuç olarak YDS'lu hastaların rehabilitasyonu ile ilgili literatür gözden geçirildiği zaman ülkemizde yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Daha çok kanser rehabilitasyonu ile ilgili çalışmalar dikkat çekmiştir. YDS sebebiyle cerrahi geçiren

hastaların yetersizlikleri, aktivite kısıtlanmaları ve aktiviteye katılımları dikkate alınarak rehabilitasyon sürecinin erken dönemden itibaren başlatılması ve kanıta dayalı uygulamaların artırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. van Harten WH, van Noort O, Warmerdam R, Hendricks H, Seidel E. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. *Int J Rehabil Res* 1998;21(3):247-57.
2. Gerber L, Vargo M, Smith R: Rehabilitation for patients with cancer diagnoses. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippencott-Raven 2005;2719-46.
3. Parsons JA, Davis AM. Rehabilitation and quality-of-life issues in patients with extremity soft tissue sarcoma. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(6):477-88.
4. Kwong TN, Furtado S, Gerrand C. What do we know about survivorship after treatment for extremity sarcoma? A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(9):1109-24.
5. Lane JM, Christ GH, Khan SN, Backus SI. Rehabilitation for limb salvage patients: kinesiological parameters and psychological assessment. *Cancer* 2001;92(4 Suppl):1013-9.
6. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(286):241-6.
7. Mock V. Fatigue management: evidence and guidelines for practice. *Cancer* 2001;92(6 Suppl):1699-707.
8. Miaskowski C, Lee KA. Pain, fatigue, and sleep disturbances in oncology outpatients receiving radiation therapy for bone metastasis: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(5):320-32.
9. Sadoski C, Suit HD, Rosenberg A, Mankin H, Efirid J. Preoperative radiation, surgical margins, and local control of extremity sarcomas of soft tissues. *J Surg Oncol* 1993;52(4):223-30.
10. Drouin J, Pfalzer LA: Aerobic exercise guidelines for the person with cancer. *Acute Care Perspect* 2001;10:18-24.
11. Sheard T, Maguire P. The effect of psychological interventions on anxiety and depression in cancer patients: results of two meta-analyses. *Br J Cancer* 1999;80(11):1770-80.
12. Davis AM. Functional outcome in extremity soft tissue sarcoma. *Semin Radiat Oncol* 1999;9(4):360-8.
13. Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA, Niesen-Vertommen SL, Dingee CK, Eddy F, et al. Upper extremity rehabilitation in women with breast cancer after axillary dissection: clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J* 2001;13:91-103.
14. Young-McCaughan S, Mays MZ, Arzola SM, Yoder LH, Dramiga SA, Leclerc KM, et al. Research and commentary: Change in exercise tolerance, activity and sleep patterns, and quality of life in patients with cancer participating in a structured exercise program. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(3):441-54.
15. 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.
16. Friedmann D, Wunder JS, Ferguson P, O'Sullivan B, Roberge D, Catton C, et al. Incidence and Severity of Lymphoedema following Limb Salvage of Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma* 2011;2011:289673.
17. Piso DU, Eckardt A, Liebermann A, Gutenbrunner C, Schäfer P, Gehrke A. Early rehabilitation of head-neck edema after curative surgery for orofacial tumors. *Am J Phys Med Rehabil* 2001;80(4):261-9.
18. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2009 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology* 2009;42(2):51-60.
19. Földi E, Földi M. Lymphostatic Diseases. In: Földi M, Földi E. (Ed.), *Földi's Textbook of Lymphology for Physicians and Lymphedema Therapists*. 2nd edition. Munich: Mosby Elsevier; 2006. p. 223-317.

Türk Onkoloji Dergisi 2015 Yumuşak Doku Tümörleri Ek Sayı Yazar Dizini

Ağaoğlu F	46	Dinçbaş FÖ	50	Kösemehmetoğlu K	4
Akmansu M	91	Ergen ŞA	50	Ofluoğlu Ö	85
Argın M	15	Erşen E	42	Öksüz DÇ	50
Arkun R	15	Gülşen F	29	Sabah D	55
Baş A	29	Hız M	32	Sayman HB	22
Bişgin T	69	Kamer S	59	Sökmen S	69
Cengiz M	82	Kantarci F	29	Şahin B	62
Çomunoğlu N	4	Kaynak K	42	Tok O	32
Dervişoğlu S	4	Kostanoğlu A	94	Toker A	79