

## YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA GÜNCEL RADYOTERAPİ VE LOKAL TEDAVİ

Manuchehr Salehi Gareveran<sup>1</sup>, Serap Akyürek<sup>2</sup>, Esra Gümüštepe<sup>3</sup>, Cengiz Kurtman<sup>4</sup>,

<sup>1,2,3,4</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
eposta: salehi.manuchehr@yahoo.com

### Özet:

Yumuşak doku sarkomları nadir görülen ancak agresif seyreden tümörlerdir. Çok sayıda histopatolojik alt tipi vardır. Ekstremiteler ve retroperitoneal bölgelerde sıklıkla görülür. Cerrahi tedavide fonksiyon korumak önemlidir. Genellikle cerrahi sonrası radyoterapi önemlidir. Tümörün bulunduğu kompartıman cerrahi olarak ve radyoterapi olarak tedavi edilir. Fibrozis en sık gözlenen yan etkidir. Bu derlemede yumuşak doku sarkomlarında güncel lokal tedaviler tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yumuşak doku sarkomları, Radyoterapi

### Abstract:

Soft tissue sarcomas are rare but aggressive tumor behavior. There are many histological subtypes. Often, it is seen in the extremity and retroperitoneal regions. Surgical treatment is important to maintain function. Generally, radiotherapy after surgery is important. Compartment of the tumor by surgery and radiotherapy are treated. Fibrosis is the most common side effects. Current local treatment for soft tissue sarcomas are discussed in this review.

**Keywords:** Soft tissue sarcomas, Radiotherapy

## GİRİŞ

Sarkomlar tüm kanserlerin yaklaşık %1'ini oluşturan nadir tümörlerdir. Bu grupta yumuşak doku sarkomları (YDS), kemik ve kıkırdak tümörleri ve embriyonik mezodermal kökenli tüm malign tümörler yer almaktadır. YDS vücudun her yerinde oluşabilmekle beraber en sık ekstremitelerde görülür. Etiyolojide belirli bir neden olmamakla beraber nörofibromatozis, retinoblastoma, familial adenomatöz polipozis (FAP), Li-Fraumeni gibi bazı kalıtsal hastalıklar, vinil klorid, arsenik gibi kimyasal ajanlara ve radyasyona maruz kalma YDS olma riskini artırır. Klinikte özellikle ekstremitelerde ağrısız kitle en sık görülen bulgudur. Primer tümör bölgesinin MRI/CT incelemesi ve nihayet biopsi tanı önemlidir. CT/PET-CT yumuşak doku mineralizasyonu ve kemik korteksi tutulumunu daha iyi gösterir, MR yumuşak doku kontrastını, nörovasküler yapı ve medüller kemik tutulumunu daha iyi gösterir ayrıca malign-benign ayırımı için yardımcı olur (1-5). Yaklaşık %10 olguda tanı

anında ekstremiteden akciğere ve retroperitoneal bölgeden karaciğere metastaz olabileceğinden CT/MRI/PET-CT/USG değerlendirme gereklidir.

Prognostik ve lokal nüksü belirleyici faktörler olarak; pozitif cerrahi sınır, 50 yaş ve üstü, derin lokalizasyon, leiomyosarkom, fibrosarkomatöz tip, desmoid tip, periferik sınırlı sarkomları, az diferansiye tümör, kitlenin büyüklüğü, yüksek Ki-67 değeri sayılabilir.

## **PATOLOJİ;**

Anjiyosarkoma, epitelioid sarkoma, sinovyal sarkoma, malign schwannoma, berrak hücreli sarkoma, malign fibröz histiyositoma, nöroektodermal tümör, dermatofibrosarkoma, liposarkoma, leiomyosarkoma, rabdomyosarkoma, hemanjioperisitoma, miksoid kondrosarkoma, sinovial kondrosarkoma, mezenkimal kondrosarkoma tiplerini sayabiliriz (6).

YDS'lerin % 45'i alt ekstremitede, %30'u gövdede, %15'i üst ekstremitede ve %9'u baş boyun bölgesinde görülür. Malign fibröz histiyositoma (MFH) %20-30, liposarkoma %10-20, diğer tiplerin her biri %5-10 orandadır (Leiomyosarkoma, fibrosarkoma, sinovyal sarkoma, rabdomyosarkoma ve schwannoma) (7,8).

Malign fibröz histiyositoma (MFH); en sık 5-7. dekatlarda ve alt ekstremitede görülür, kitlenin 2/3'ü kas içindedir, HL, NHL ve MM gibi hematolojik hastalıklarla birlikte görülebilir.

Liposarkoma; en sık 50-65 yaş arasında, uyluk ve retroperiton da görülür. Alt tipleri olarak; İyi diferansiye liposarkom metastaz yapmaz ancak lokal olarak agresiftir. Miksoid/yuvarlak hücreli liposarkom genelde ekstremitede ve özellikle uylukta görülür, pulmoner metastaz yapmadan retroperitoneal ve aksilla metastazı yapabilir. Pleomorfik liposarkoma 50 yaş ve üzeri, kötü diferansiye ve çoğunlukla alt ekstremitede görülür, %50 oranda erken dönemde akciğer metastazı yapar.

Fibrosarkomanın adult tipi çoğu kez iyi diferansiyedir, gövde ve uylukta görülür, infantil tip ilk 2 yılda görülür, sıklıkla konjenitaldir, nadiren metastaz yapar.

Leiomyosarkoma; tüm yaş guruplarında, retroperitoneal ve intraabdominal yerleşimlidir, KT ve RT ye direçlidir, cilt leiomyosarkomları ekstremitelerde nodüller şeklindedir, retroperitonda 10 cm den büyüktür, lokal nüks ve uzak metastaz yapma oranı yüksektir.

Sinovial sarkoma; karakteristik olarak kromozom translokasyonu içerir, hemen tamamı kötü diferansiyedir, lokal nüks ve lenfatik yayılıma eğilimlidir, tenosinovial ve mezotel kökenlidir, genellikle genç yaşlardadır, tipik olarak tendon kılıfı ve eklemlerin paraartiküler bölgesinde, alt ekstremitede de ve dizde, ayrıca sinovial yapı ile ilişkili olmayan bölgelerde (baş boyun, göğüs ve karın duvarı) görülür.

Rabdomyosarkoma (RMS); çizgili kaslardan gelişir, kötü diferansiyedir, çocuklar da sıktır, erkenden venöz ve lenfatik metastaz yapar. Embriyoner RMS infantlar ve çocukları etkiler, baş boyun bölgesinde sıktır. Alveolar RMS 13-18 yaşlarda her hangi bir bölgede ve agresif olarak karşımıza çıkar. Pleomorfik RMS nadir görülür, ekstremitelerde 30 yaş sonrası gelişir, mikroskopik olarak MFH ile karışabilir.

Malign Schwannoma (malign priferik sinir kılıfı tümörü); nörofibrosarkoma ve nörojenik sarkoma olarak da adlandırılır, genç ve orta yaşta sıktır, kötü diferansiye, büyük hacimdedir, karakteristik olarak S-100 ile boyanır, sinirden ziyade sinir kılıfından orijin alır, bacak ve retroperitonda sıktır.

Desmoid tümör (agresif fibromatozis); fibroz doku kökenlidir, lokal invaziv ve agresif fibroblastik proliferasyon gösterir, nadiren metastaz yapar ve abdominal desmoid tümörler, familyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromunun komponenti olabilir.

**EVRELEME;**

Tümör büyüklüğü

- < 5 cm, T1
- $\geq$  5 cm, T2
- Yüzeysel tümör, a
- Derin tümör, b
- Lenfatik tutulum, N1
- Uzak metastaz, M1

AJCC-2010

- Evre IA; G1, T1a-b, N0
- Evre IB; G1, T2a-b, N0
- Evre IIA; G2-3, T1a-b, N0
- Evre IIB; G2, T2a-b, N0
- Evre III; G3, T2a-b, N0
- Evre IV; M1

**TEDAVİ ve YAN ETKİ;**

Tedavi lokal olarak cerrahi (C), radyoterapi (RT), uygun durumlarda kemoterapi (KT) eklenmesidir. RT olarak eksternal beam RT (EBRT), üç boyutlu konformal RT (3DCRT), intensity modulated RT (IMRT, yoğunluk ayarlı RT), proton RT, intraoperatif RT (IORT), brakiterapi kullanılabilir. Temel olarak tedavi aşağıdaki gibi değerlendirilir;

Evre I ve ekstremitede ise; sadece cerrahi yapılır, ancak yakın cerrahi sınır pozitif ve sinir invazyonu varsa, postop RT eklenir.

Evre II-III ve ekstremitede ise; cerrahi+postop RT ya da preop RT yapılır.

Evre IV vakalarda; primer tümör kontrol altında ise,  $\leq$ 4 akciğer lezyonu veya uzun hastalıklı dönem olanlarda cerrahi rezeksiyon veya steriotaksik vücut RT (SBRT) yapılır. Aksi halde destek tedavi, KT ya da palyatif cerrahi yada palyatif RT yapılır.

Retroperitoneal kitlelerde; Cerrahi  $\pm$  IORT (12-15 Gy) veya postop EBRT 45-50 Gy, veya preop KRT sonrası cerrahi  $\pm$  IORT (12-15 Gy) yapılır.

Desmoid tümörlerde; Cerrahi sonrası sınır + ise postop RT (50 Gy), inopere ise RT (56-60 Gy) yapılır.

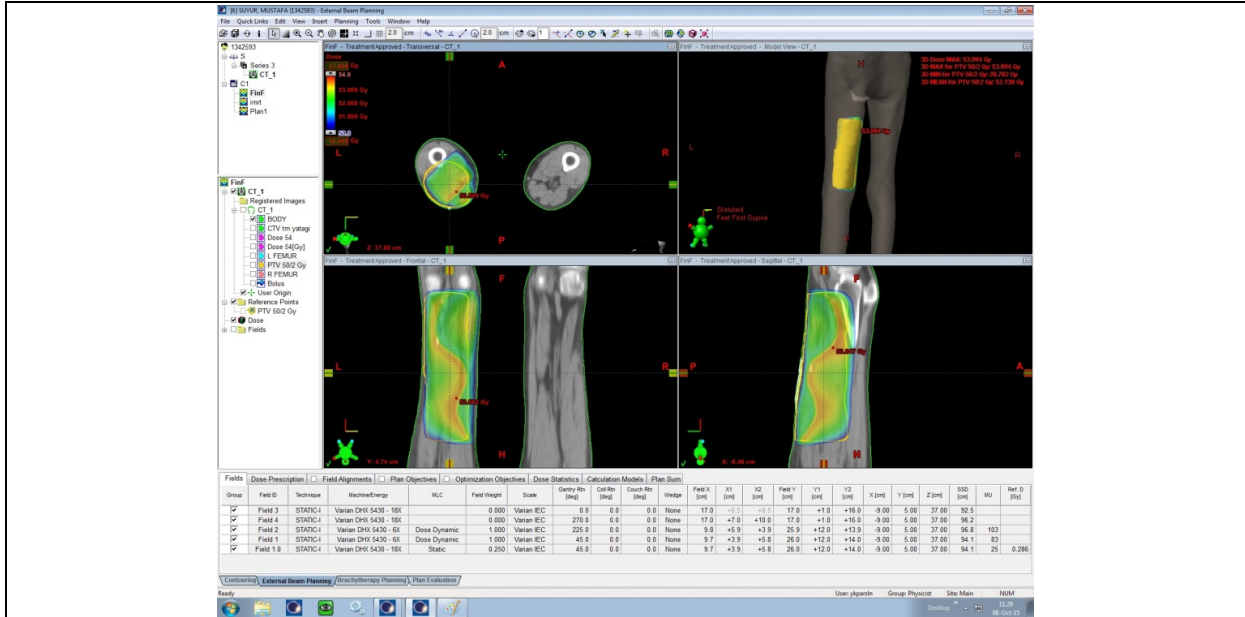
**CERRAHİ (C);**

Her yönde  $\geq$ 2 cm sınırla geniş rezeksiyon tercih edilir. Minimal morbidite ile maksimum fonksiyon elde edilmelidir. Optimal cerrahi sınır ile ekstremitte fonksiyonları korunacak şekilde planlanmalıdır. Radikal bir rezeksiyonda nörovasküler yapıları içerecek şekilde tüm anatomik kompartıman uzaklaştırılırsa lokal kontrol %80-90, geniş eksizyonda ise lokal kontrol %40-70 orandadır. Mutlaka RT planlanması için ameliyat sırasında klipsler yerleştirilmelidir. Az diferansiye ve büyük tümörde geniş eksizyon sonrası RT, iyi diferansiye ve 5 cm'den küçük tümörlerde cerrahi

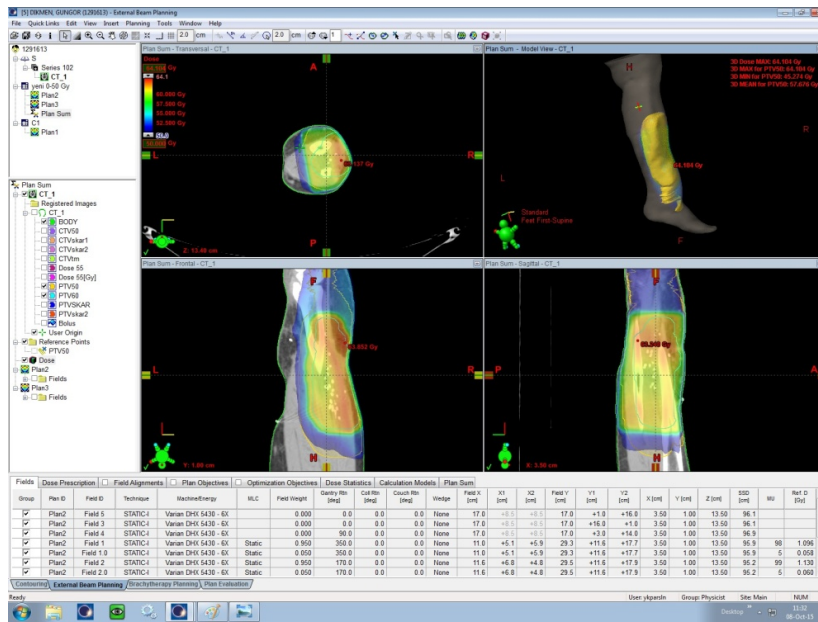
sınır temiz ise sadece cerrahi yeterlidir. Kemik invazyonu, yaygın tm infiltrasyonu, major nörovasküler invazyon, ekleme çok fazla invazyon varsa geniş eksizyon yapılamaz.

### RADYOTERAPİ (RT);

Cerrahiden 10-20 gün sonra doku iyileşmesini takiben yapılabilir. Hastaya rahat ve tekrarlanabilir şekilde, vakumlu yatakları, 5 mm kesitlerle CT simulasyon yapılır ve RT planlamasına alınır. (Şekil 1: Femur distalinde ve dize yakın bulunan YDS vakasında IMRT planlaması, Şekil 2: Tibia ve fibula distalinde ve ayak bileğine yakın bölgede bulunan YDS vakasında IMRT planlaması).



Şekil 1: Femur distalinde ve dize yakın bulunan YDS vakasında IMRT planlaması



Şekil 2: Tibia ve fibula distalinde ve ayak bileğine yakın bölgede bulunan YDS vakasında IMRT planlaması

**RT ALANI VE DOZU;**

Tümör yatağı, skar ve derenaj bölgelerine ilave 5-7 cm longitudinal ve 2-3 cm radial marjin verilerek en az 50 Gy sonrası, klips ve skar dokunun olduğu cerrahi yatak her yönde 2 cm marjin verilerek negatif yada mikroskopik reziduel hastalığa 60 Gy, pozitif cerrahi sınır olan durumda 66 Gy, gross hastalığı olan durumda 75 Gy uygulanır. Cerrahi sınır pozitif olan durumlarda mümkünse tekrar eksizyon değerlendirilir. Distal dokuların lenfo vasküler drenajı için sağlam bölgeden ciltte 1-2 cm bölge RT dışı bırakılır. Ağırılık taşıyan destek doku, eklem boşlukluları ve büyük tendonların yarısı korunmalıdır, bölgesel büyümüş lenf nodları rezeke edilir ve lenf nodu tutulmuş ise RT alanına dahil edilir, ancak tutulduğundan emin olunmayan durumlarda elektif nodal ışınlama yoktur. Preoperatif RT; tümör den longitudinal 5-7 cm ve yanlara 2 cm marjin ile 2 Gy/fr, 50 Gy verilir, RT den 3 hafta sonra cerrahi uygulanır, ek doz olarak eksternal RT, brakiterapi veya IORT toplamda 60-75 Gy ulaşılacak şekilde ilave edilir (negatif cerrahi sınırda 10 Gy, pozitif cerrahi sınırda 15-16 Gy, gross rezidü varsa 25 Gy) (9-15). Eğer hastaya doksorubisin KT verilirse toksik açıdan RT dozu %10 oranda düşürülür, fertilitiyi korumak için gonadal koruma yapılır, doku fonksiyonlarını iyileştirmek için fizik tedaviye erken dönemde ve mutlaka başlanmalıdır. Çocuk ve gençlerde >20 Gy RT ile epifiz erken kapanır. Tüm yaş gruplarında  $\geq 40$  Gy kemik iliğini fibrozis ile baskılar ve sonraki yaşlarda kemik iliği yetmezliğine neden olur.  $\geq 50$  Gy kemik kortekste kırık riskini ileri yaşlarda arttırabilir. 3DCRT ve IMRT için yük taşıyan kemikte V50 <%50, femur için V60 <%5, eklem için V50 <%50, cilt için V20 <%50 olarak dikkate alınmalıdır. RT sonrası fibrozis gelişerek hareket kısıtlanması, lenfödem, dermatit, pigmantasyon artışı ve telenjektazi olabilir, ikincil kanser gelişme riski %5 orandadır (16).

**Referanslar:**

1. Rajiah P, Ilaşlan H, Sundaram M. Imaging of sarcomas of pelvic bones. Semin Ultrasound CT MR. 2011; 32: 433-41.
2. De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. Eur Radiol. 2000;10(2):213-23.
3. Heslin MJ, Smith JK. Imaging of soft tissue sarcomas. Surg Oncol Clin N Am. 1999; 8: 91-107.
4. Holzapfel K, Regler J, Baum T, et al. Local Staging of Soft-Tissue Sarcoma: Emphasis on Assessment of Neurovascular Encasement-Value of MR Imaging in 174 Confirmed Cases. Radiology. 2015; 275: 501-9.
5. Sheikhabahaei S, Marcus C, Hafezi-Nejad N, et al. Value of FDG PET/CT in Patient Management and Outcome of Skeletal and Soft Tissue Sarcomas. PET Clin. 2015; 10:375-93.
6. Rubin BP<sup>1</sup>, Goldblum JR. Pathology of soft tissue sarcoma. J Natl Compr Canc Netw. 2007;5: 411-8.
7. Hiniker SM, Donaldson SS. Recent advances in understanding and managing rhabdomyosarcoma. F1000Prime Rep. 2015 12; 7: 59.
8. Radzikowska J, Kukwa W, Kukwa A, et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. Contemp Oncol (Pozn). 2015; 19: 98-107.
9. Baldini EH, Wang D, Haas RL, et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015; 92: 602-12.
10. Dickie CI, Haas R, O'Sullivan B. Adjuvant radiation for soft tissue sarcomas. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015; 35: 634-42.
11. De Amorim Bernstein K, Delaney TF. Role of radiation therapy for non-extremity soft tissue sarcomas. J Surg Oncol. 2015;111: 604-14.
12. Kachare SD, Brinkley J, Vohra NA, et al. Radiotherapy associated with improved survival for high-grade sarcoma of the extremity. J Surg Oncol. 2015; 112: 338-43.

13. Dickie CI, Haas R, O'Sullivan B. Adjuvant radiation for soft tissue sarcomas. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015; 35: 634-42
14. Cambeiro M, Calvo FA, Aristu JJ, et al. Salvage surgery and radiotherapy including intraoperative electron radiotherapy in isolated locally recurrent tumors: Predictors of outcome. *Radiother Oncol*. 2015;116: 316-22.
15. Keole S, Ashman JB, Daniels TB. Proton therapy for sarcomas. *Cancer J*. 2014; 20: 409-14.
- 16 El-Bared N, Wong P, Wang D. Soft tissue sarcoma and radiation therapy advances, impact on toxicity. *Curr Treat Options Oncol*. 2015; 16: 19.