



# Yumuşak doku sarkomlarında radyoterapi (ameliyat öncesi/ameliyat sonrası)

## Radiotherapy in soft tissue sarcomas (preoperative/postoperative)

Dündar Sabah<sup>1</sup>, Hüseyin Kaya<sup>1</sup>, Emine Serra Kamer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, İzmir

Yumuşak doku sarkomlarının nadir görülmesi ve 50'den fazla alt grubu olması tanı ve tedavide güçlükler oluşturmaktadır. Tüm *malign* tümörlerin tedavisinde olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde de cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olmak üzere üç temel tedavi uygulanmaktadır. Güncel radyoterapi tekniklerinin kullanıma girmesiyle doz dağılımlarında elde edilen başarılar; lokal kontrol ve hastaliksiz sağkalımda artış sağlamanın yanı sıra yan etki özelliklerinde de azalma sağlayarak hayat kalitesi üzerine olumlu etki göstermektedir. Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde radyoterapinin rekürrensi azaltmakta faydalı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Uygulama zamanı olarak ameliyat öncesi, ameliyat sırasında veya ameliyat sonrası şeklinde uygulanabilmektedir. Nadiren eşlik eden hastalıkları veya yaygın metastazları nedeniyle cerrahi uygulanamayan olgularda tek başına küratif veya palyatif amaçla uygulanabilir. Radyoterapinin zamanlaması konusunda fikir birliği yoktur. Radyoterapinin ameliyattan önce mi yoksa sonra mı uygulanması gerektiği ve ameliyat ile radyoterapi arasındaki süre net değildir. Bu derlemede yumuşak doku sarkomlarında radyoterapi tedavisinin zamanlaması ve tekniği tartışılarak özetlenmiştir.

**Anahtar sözcükler:** yumuşak doku sarkomu; radyoterapi; radyoterapi zamanı; brakiterapi

Since soft tissue sarcomas are rare and have more than 50 subgroups, there are difficulties in their diagnosis and treatment. As in other malignant tumors, three fundamental treatments are applied in the soft tissue sarcomas: surgery, radiotherapy and chemotherapy. Many studies showed that radiation therapy improves local control and disease-free survival rate of soft tissue sarcoma patients. On the other hand successful dose distributions have been achieved with current radiotherapy techniques leading to decreased side effects. Rarely, radiotherapy is applied alone for curative or palliative purposes in cases where surgery cannot be performed due to concomitant diseases or widespread metastases. There is no consensus regarding the timing of radiotherapy. It is not clear whether radiotherapy should be administered before or after surgery, and the time between surgery and radiotherapy. In the current review, the timing and technique of radiotherapy treatment in soft tissue sarcomas are discussed and summarized.

**Key words:** soft tissue sarcoma; radiotherapy; timing of radiotherapy; brachytherapy

Yumuşak doku sarkomlarının nadir görülmesi ve 50'den fazla alt grubu olması tanı ve tedavide güçlükler oluşturmaktadır. Tüm *malign* tümörlerin tedavisinde olduğu gibi yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde de cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olmak üzere üç temel tedavi uygulanmaktadır. Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde; tedavi olma şansının cerrahiden geçtiği kabul edilmektedir ve cerrahide de geniş eksizyon hedeflenmelidir. Cerrahinin bir diğer avantajı da radyoterapi ve kemoterapinin

etkili olmadığı düşük dereceli yumuşak doku sarkomlarında tedavi edici olmasıdır. Öte yandan bilindiği gibi ender endikasyonlar dışında gerek radyoterapi gerekse kemoterapi yüksek dereceli yumuşak doku sarkomlarında oldukça etkili tamamlayıcı tedavi yöntemleridir.

Radyoterapinin ekstremitte koruyucu cerrahiyle birlikte hem lokal kontrolde hem de genel sağkalımda ampütasyonla benzer sonuçları gösterdiği ilk olarak 1987 yılında Rosenberg ve ark. tarafından

**İletişim / Contact:** Prof. Dr. Dündar Sabah • E-posta / E-mail: [dundar.sabah@gmail.com](mailto:dundar.sabah@gmail.com)

**ORCID ID:** Dündar Sabah, 0000-0002-3391-2597 • Hüseyin Kaya, 0000-0003-1415-1654 • Emine Serra Kamer, 0000-0001-8316-9976

**Geliş / Received:** 18 Mart 2023 • **Revizyon / Revised:** 5 Mayıs 2023, 9 Temmuz 2023 • **Kabul / Accepted:** 13 Temmuz 2023

gösterilmiştir.<sup>[1]</sup> Bin dokuz yüz doksanlarda yayımlanan iki büyük randomize çalışmada ekstremite koruyucu cerrahide radyoterapinin tedavi başarısının en önemli parçası olduğu kanıtlanmıştır.<sup>[2,3]</sup> Yang ve ark.'nın randomize çalışmasında, sağkalımda etki oluşturmamasına rağmen eksternal radyoterapiyle lokal kontrolün belirgin artırıldığı gösterilmiştir.<sup>[2]</sup> Yan etkilerde artış konusunda endişeler yaşanmasına rağmen çoğu yan etkinin geçici olduğu ve hayat kalitesi için olumsuz bir risk yaratmadığı bildirilmiştir. Farklı bir radyoterapi tekniği olarak braki-terapi ile cerrahi birlikteliğinin yerini sorgulayan Piters'in çalışmasında da benzer sonuçlar bildirilmiş ve lokal kontrol için cerrahiye eklenecek radyoterapinin önemi ortaya konmuştur.<sup>[3]</sup> Bu çalışmada cerrahiye radyoterapi eklenmesiyle kazanılan lokal kontrol avantajının sadece yüksek dereceli yumuşak doku sarkomlarında gösterildiği dikkat çekmektedir. Yüksek dereceli sarkomlarda cerrahiye radyoterapinin eklenmesi uzak metastaz riskinde azalma ile birlikte, hastaliksız sağkalımda uzama avantajı da sağlamaktadır.

Çalışma sonuçları; cerrahi ve radyoterapinin kombinasyonunun hastalık kontrolünden ödün vermeden ekstremitenin ve fonksiyonunun korunmasını sağlamaktadır. Gelişmiş merkezlerde primer tedavi seçeneği olarak amputasyon tercih oranları; yeni tanı alan olgularda %5'in altında, yinelemiş olgularda %9-14 oranlarında bildirilmektedir.<sup>[4]</sup> Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) tedavi kılavuzlarında; radyoterapi evre II ve III hastalarda önerilmekte, evre I hastalıkta ise cerrahi sınır 1 cm altında olan veya fasiyal planların tutulu olduğu vakalarla sınırlı kalmaktadır.<sup>[5]</sup>

Güncel radyoterapi tekniklerinin [örneğin; yoğunluk ayarlı radyoterapi (YART)] kullanıma girmesiyle doz dağılımlarında elde edilen başarılar; lokal kontrol ve hastaliksız sağkalımda artış sağlamanın yanı sıra yan etki özelliklerinde de azalma sağlayarak hayat kalitesi üzerine olumlu etki göstermektedir. Aynı zamanda kemik fraktürleri, ödem ve eklem sertleşmesi gibi erken ve geç dönem radyasyona bağlı yan etkilerde azalma bildirilmektedir.<sup>[2,6,7]</sup>

Özet olarak; yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde radyoterapinin rekürrensi azaltmakta faydalı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[2,8,9]</sup> Uygulama zamanı olarak ameliyat öncesi (preoperatif), ameliyat sırasında (intraoperatif) veya sonrası (postoperatif) şeklinde uygulanabilmektedir. Nadiren eşlik eden hastalıkları veya yaygın metastazları nedeniyle cerrahi uygulanamayan olgularda tek başına küratif veya palyatif amaçla uygulanabilir.

## RADYOTERAPİNİN ZAMANLAMASI

Günümüzde hâlen radyoterapinin zamanlaması ile ilgili görüşler netlik kazanamamıştır. Tedavinin cerrahi öncesi (preoperatif) veya sonrası (postoperatif) konumlandırılması, cerrahi ve radyoterapi arası sürenin optimal zamanlaması ile ilgili yanıt bekleyen sorular mevcuttur.

### Ameliyat Öncesi/Ameliyat Sonrası Radyoterapi:

O'Sullivan ve ark.'nın 2002 yılında yaptıkları multi-sentrik randomize çalışmada ameliyat öncesi veya ameliyat sonrası radyoterapinin etkinliği ve komplikasyonları araştırılmıştır.<sup>[8]</sup> Bu çalışmaya 190 olgu alınmış ve radyoterapinin ameliyat öncesi veya sonrası olması rastgele örneklemeyle yapılmıştır. Doksan dört olguya ameliyat öncesi 50 Gy radyoterapi ameliyattan 3-6 hafta önce uygulanmıştır. Ortalama izlem süresi 3,3 yıldır. Ameliyat öncesi radyoterapi uygulanan olguların yaşam sürelerinin ameliyat sonrası gruba göre biraz daha iyi olduğu görülmüştür ( $p= 0,04$ ). Fakat ameliyat sonrası grupta onkoloji dışı ölümlerin fazla olması nedeniyle bu bulgunun dikkatli değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Yara iyileşme sorunlarının ameliyat öncesi grupta daha fazla olduğu ( $p= 0,01$ ); derece 2 toksik cilt sorunlarının ise ameliyat sonrası grupta fazla olduğu görülmüştür ( $p< 0,0001$ ). Sonuç olarak ameliyat öncesi grupta erken yara komplikasyonlarının fazla görüldüğü, ameliyat sonrası grupta ise fonksiyon kayıplarının daha fazla görüldüğü sonucuna varılmıştır.<sup>[8]</sup>

Radyoterapinin ameliyat öncesi zamanlandırılmasının bazı avantajları bulunmaktadır. Öncelikle tüm operasyon yatağının ışınlanması gerekliliğinin ortadan kalkması ile tedavi edilen alan ve integral doz maruziyetinde azaltılmış bir kazanç sağlanmaktadır. Ameliyat öncesi radyoterapi ile geç dönem toksisite oranlarının düştüğü gösterilmiştir.<sup>[9]</sup> Ayrıca tümör rezeksiyonunun ameliyat öncesi radyoterapiyle kolaylaştırılması hedeflenmektedir ancak tedavide amaç tümörün küçülmesi değil psödokapsülün incelenmesi ve aselüler hâle gelmesi ile lokal yinelemenin azaltılmasıdır. Radyoterapinin cerrahi öncesi uygulanması tümörün daha vasküler ve hipoksik olmayan bir dönemde tedavi edilmesi ile radyobiyolojik açıdan da etkinliği artışı avantajını getirmektedir.

Ameliyat öncesi radyoterapinin özellikle alt ekstremitelerde yerleşimli olgularda artmış yara yeri komplikasyonlarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir.<sup>[10]</sup> Diğer en önemli dezavantajın cerrahinin geciktirilmesi olduğu düşünülmektedir. Radyoterapi sonrası yara yeri problemlerinden kaçınmak için 3-4 haftalık bir bekleme süresi gerekmektedir. Daha uzun süreli bir bekleme ciltte oturan fibrozis ile cerrahiye zorlaştırması nedeniyle önerilmemektedir.<sup>[11]</sup>

Cerrahi sonrası geniş rezeksiyon sağlanmış olgularda brakiterapi, intraoperatif radyoterapi (IORT) veya eksternal radyoterapi ile ek doz uygulanmasına gerek yoktur. Ancak damar sinir paketi veya kemik yakınlığı nedeniyle güvenli cerrahi sınıırın elde edilemediği vakalarda ek doz önerilebilir.<sup>[5]</sup> Ancak uygulanan ek doz tedavinin etkinliği tartışmalıdır.<sup>[12]</sup> Al Yami ve ark.'nın çalışmasında ek dozun lokal kontrole katkısı gösterilememiştir ve yüksek doz uygulamanın yaratacağı geç dönem toksisite artışı ile ilgili endişeler bildirilmektedir.<sup>[12]</sup> Yakın zamanda Alamanda ve ark.'nın çalışmasında da benzer sonuçlar teyit edilmiştir.<sup>[13]</sup>

## RADYOTERAPİ TEKNİĞİ

### Eksternal Radyoterapi

Yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde en sık kullanılan radyoterapi yöntemi eksternal radyoterapidir. Yoğunluk ayarlı radyoterapilerin 1990'ların sonundan beri kullanıma girmesi eksternal radyoterapideki en önemli gelişmelerden biri olarak tanımlanabilir. Bu tekniğin en önemli avantajı tümör dışı dokularda keskin doz düşümü elde ederek hedef alanların daha iyi ışınlanması ve normal dokulardaki yüksek doz alanlarının azaltılabilmesidir. Yoğunluk ayarlı radyoterapiler ile temel olarak amaçlanan yan etkilerin azaltılması ve doz arttırımına giden çalışmalar dışında genellikle tedavi başarısı üzerine bir üstünlük gösterilememiştir. Alektiar ve ark. YART tekniği kullanılarak tedavi edilen olgulardaki yan etki oranlarını konvansiyonel teknikle ışınlanan olgularla karşılaştırdıklarında; radyoterapiyle ilişkili kemik fraktürü, ödem ve eklem sertleşmesinde YART tekniğinin daha avantajlı olduğunu göstermişlerdir.<sup>[7]</sup>

İki bin on üç yılında iki büyük prospektif faz II çalışma; YART ve konvansiyonel tekniklerin tedavi sonuçlarını karşılaştırmıştır.<sup>[14,15]</sup> O'Sullivan ve ark. yara yeri iyileşmesinde ameliyat öncesi YART ile konvansiyonel radyoterapi tekniklerine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin azalma rapor etmiştir.<sup>[14]</sup> Geç dönem komplikasyonlar içinde benzer şekilde istatistiksel veri oluşturmayan sayısal bir azalma rapor edilmiştir.

Folkert ve ark. ameliyat sonrası radyoterapi uygulanan 319 hastanın değerlendirilmesinde; YART ile lokal kontrol oranlarında artış bildirmiştir.<sup>[15]</sup> Yoğunluk ayarlı radyoterapiler ile lokal kontrolde artış Alektiar ve ark.'nın çalışmasında bazı yüksek risk grubu hastalarda da teyit edilmiştir. Keskin doz düşümü avantajı ile yan etkilerde azalma sağlayan uygulamanın aynı zamanda daha iyi tümör kapsamıyla lokal kontrolü de arttırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>[7]</sup>

Eksternal radyoterapide hem ameliyat öncesi hem ameliyat sonrası uygulamalarda tümör hacimlerinin nasıl belirleneceği Radyoterapi Onkoloji Grubu (RTOG)'nun kılavuzlarında ayrıntılı olarak tanımlanmıştır.<sup>[16]</sup>

### İntraoperatif Radyoterapi (IORT)

Ameliyat sırasında ameliyat sahasına tek doz radyoterapi uygulanma tekniğidir. Burada amaç tümör yatağına radyoterapi uygulanırken sağlıklı dokuları korumaktır ve genellikle ameliyat sonrası radyoterapi eklenmesi gerekebilir. Daha çok pelvis ve abdomende uygulanmaktadır.<sup>[17]</sup> Tran ve ark. 2006 yılında eksternal radyoterapi ve IORT uygulamasıyla artmış lokal kontrol ve azalmış akut yan etki rapor etmişlerdir.<sup>[17]</sup> İki bin on dört yılında Call ve ark. tarafından benzer sonuçlar üst ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomlarında IORT ve eksternal RT uygulanan hastaların yan etki ve lokal kontrol sonuçları ile teyit edilmiştir.<sup>[18]</sup>

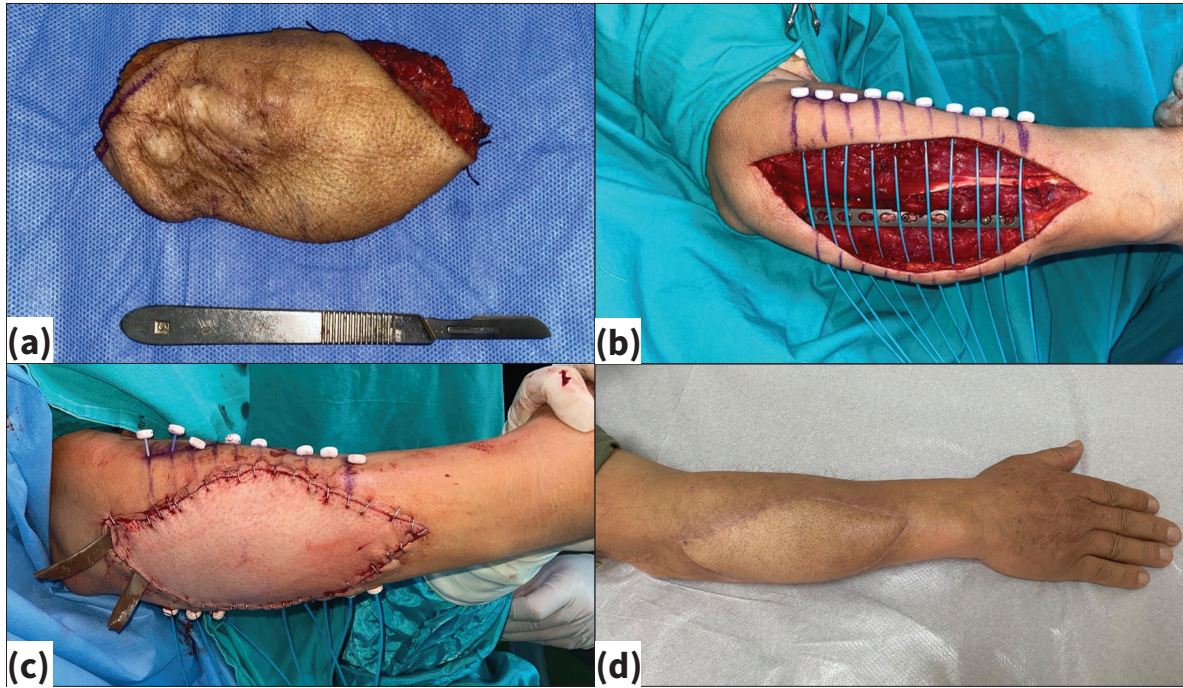
### Brakiterapi

Radyoaktif kaynağın tümör yatağına ameliyat sırasında yerleştirilen tüpler yardımıyla direkt uygulanmasıdır. Bu yöntemle daha yoğun bir radyoterapi eksternal radyoterapiye göre daha konformal olarak verilmektedir.<sup>[19]</sup> Yüksek doz (HDR) ve düşük doz (LDR) olmak üzere iki şekilde uygulanabilmektedir. Yüksek dozda radyasyon kaynağı ameliyat bölgesinde daha kısa süre kalmaktadır. *Pulse dose rate* brakiterapi daha yeni bir uygulama olup yüksek doz tekniğinin fiziksel düşük doz tekniğinin ise radyobiyojik özelliklerinden daha çok yararlanması amaçlanmaktadır.<sup>[19]</sup> Brakiterapinin avantajları daha kısa sürede uygulanması, maliyetinin daha düşük olması ve yumuşak dokularının daha iyi korunabilmesidir.

Yumuşak doku sarkomlarında brakiterapi daha çok eksternal radyoterapiye *boost* tedavisi olarak veya yinelenmiş hastalıkta kurtarıcı tedavi yöntemi olarak cerrahi sonrası uygulanmaktadır. Brakiterapi tekniklerinin özel uzmanlık ve deneyim gerektirmesi nedeniyle yaygın kullanımı sınırlı kalmaktadır (Şekil 1).

### Hadron Tedavisi

Yüklenmiş proton veya karbon iyon benzeri partiküllerle yapılan radyoterapidir. Doz dağılımının daha iyi olduğu, radyoterapiye dirençli veya hipoksik tümörlerde daha etkili olduğu bildirilmektedir.<sup>[19]</sup> Maliyeti yüksektir ve yumuşak doku sarkomlarında kullanımı yaygın değildir.



**Şekil 1.a-d.** Altmış altı yaş E, ön kolda yumuşak doku sarkomu (pleomorfik sarkom) nüksü nedeniyle geniş rezeksiyon ve brakiterapi uygulanan olgunun görüntüleri: Rezeksiyon materyali (a), ameliyat sırasında brakiterapi kateterlerinin yerleştirilmesi (b), serbest flep ile rekonstrüksiyon (c), ameliyat sonrası altıncı ay klinik görüntüsü (d).

## KAYNAKLAR

- 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 limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982;196(3):305-15. [Crossref](#)
- 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. [Crossref](#)
- 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. [Crossref](#)
- Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 2003;4(6):335. [Crossref](#)
- von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, Bui MM, Carr-Ascher J, Choy E, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(7):815-33. [Crossref](#)
- DeLaney TF, Trofimov AV, Engelsman M, Suit HD. Advanced-technology radiation therapy in the management of bone and soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005;12(1):27-35. [Crossref](#)
- 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. [Crossref](#)
- O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus post-operative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. *Lancet* 2002;359:2235-41. [Crossref](#)
- Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, Hasenhütl S, Pratschke S, Kirschneck M, et al. External beam radiation therapy for resectable soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2018;25:754-67. [Crossref](#)
- Tseng JF, Ballo MT, Langstein HN, Wayne JD, Cormier JN, Hunt KK, et al. The effect of preoperative radiotherapy and reconstructive surgery on wound complications after resection of extremity soft-tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2006;13(9):1209-15. [Crossref](#)
- Group EESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):92-9. [Crossref](#)
- 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. [Crossref](#)
- Alamanda VK, Song Y, Shinohara E, Schwartz HS, Holt GE. Postoperative radiation boost does not improve local recurrence rates in extremity soft tissue sarcomas. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2014;58(5):633-40. [Crossref](#)
- 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. [Crossref](#)

15. Folkert MR, Singer S, Brennan MF, Kuk D, Qin LX, Kobayashi WK, et al. Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3236-41. [Crossref](#)
16. 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 [Crossref](#)
17. Tran QN, Kim AC, Gottschalk AR, Wara WM, Phillips TL, O'Donnell RJ, et al. Clinical outcomes of intraoperative radiation therapy for extremity sarcomas. *Sarcoma* 2006;2006(1):91671. [Crossref](#)
18. Call JA, Stafford SL, Petersen IA, Haddock MG. Use of intraoperative radiotherapy for upper-extremity soft-tissue sarcomas: Analysis of disease outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol* 2014;37(1):81-5. [Crossref](#)
19. Hoefkens F, Dehandschutter C, Somville J, Meijnders P, Van Gestel D. Soft tissue sarcoma of the extremities: Pending questions on surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol* 2016;11:136. [Crossref](#)