



# Yumuşak doku sarkomları cerrahi rezeksiyonları sonrası nüks gelişen hastalarda tedavi yaklaşımı

## Treatment approach in patients with recurrence after surgical resection of soft tissue sarcomas

Nevzat Dabak<sup>1</sup>, Alparslan Yurtbay<sup>2</sup>, Tolgahan Cengiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

<sup>2</sup>Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, Samsun

Yumuşak doku sarkomlarının (YDS) lokal tümör kontrolü tedavisi, tarihsel olarak öncelikle cerrahi ve radyoterapi-den oluşmaktaydı ve günümüzde giderek artan bir şekilde sistemik terapi, özellikle hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasıyla tedavide rol oynamaya başladı. Cerrahi rezeksiyon sonrası pozitif sınırlar, artan lokal nüks riskiyle ilişkilidir. Bu nedenle negatif sınırlar elde edilene kadar yeniden rezeksiyon tercih edilir. Geniş ve net sınırlarla cerrahi rezeksiyona uygun olmayan nüks sarkom durumunda, çok yönlü bir tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi rezeksiyondan önce neoadjuvan tedavi alan hastalarda gelişen sarkom nüksü, yumuşak doku tümörlerinde en problemlili tedavi zorluklarından biridir. Tekrarlayan ekstremitte yumuşak doku sarkomunun çok yönlü tedavi yönetimi önceki tedavilere bağlıdır. Bu nedenle önceki tedavileriyle ilgili herhangi bir bilginin ayrıntılı olarak mevcut olması gerekir. Elimizdeki tedavi seçenekleri; genellikle radyoterapi, sistemik kemoterapi, kemo-radyoterapi ve cerrahidir. Tüm bu stratejiler fayda sağlar ancak aynı zamanda belirli riskler de taşır. Adjuvan tedavilerin rolü araştırılırken, tedavide yeterli cerrahi çok yönlü tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Ampütasyon, tekrarlayan ekstremitte yumuşak doku sarkomu için lokal kontrol ve semptomların hafifletilmesini sağlayabilir. Hipertermik izole uzuv perfüzyonu veya izole uzuv infüzyonu şeklinde bölgesel kemoterapi uygulamaları, tekrarlayan ekstremitte YDS tedavisinde ek bir uzuv kurtarma tedavi seçeneği olabilir. Lokal nüks durumlarında bu karmaşık hastaların, yumuşak doku tümörleri tedavisinde uzmanlaşmış multidisipliner bir bölgesel sarkom merkezine erken sevk şiddetle tavsiye edilir.

**Anahtar sözcükler:** sarkom; nüks; metastaz; cerrahi tedavi; radyoterapi; kemoterapi

Local tumor control treatment of soft tissue sarcomas (STS) has historically consisted primarily of surgery and radiotherapy. Nowadays, increasingly systemic therapy has begun to play a role in treatment, especially with the advent of targeted therapies. Positive margins after surgical resection are associated with an increased risk of local recurrence. Therefore, re-resection is preferred until negative margins are achieved. In the case of recurrent sarcoma unsuitable for surgical resection with wide and clear margins, a multimodality treatment should be applied. Sarcoma recurrence in patients receiving neoadjuvant therapy before surgical resection is one of soft tissue tumors' most complex management challenges. Multimodality management of recurrent extremity soft tissue sarcoma depends on previous treatments. Therefore, any information regarding their previous treatment should be available in detail. The treatment options we have; generally, radiotherapy, systemic chemotherapy, chemo-radiotherapy, and surgery, all these strategies provide benefits, but they also carry certain risks. While the role of adjuvant therapies is being explored, adequate surgery remains the cornerstone of multimodality treatment. Amputation can provide local control and symptom relief for recurrent limb soft tissue sarcoma. Regional chemotherapy applications in the form of hyperthermic isolated limb perfusion or isolated limb infusion may be an additional limb salvage treatment option in the treatment of recurrent limb STS. Early referral of these complex patients to a multidisciplinary regional sarcoma center specializing in soft tissue tumors is strongly recommended in cases of local recurrence.

**Key words:** sarcoma; recurrence; metastasis; surgical treatment; radiotherapy; chemotherapy

**İletişim / Contact:** Dr. Öğr. Üyesi Alparslan Yurtbay • E-posta / E-mail: yurtbayalparslan@gmail.com

**ORCID iD:** Nevzat Dabak, 0000-0002-4591-7897 • Alparslan Yurtbay, 0000-0002-8156-3504 • Tolgahan Cengiz, 0000-0003-2363-0198

**Geliş / Received:** 8 Mayıs 2023 • **Revizyon / Revised:** 10 Haziran 2023, 13 Temmuz 2023 • **Kabul / Accepted:** 16 Temmuz 2023

**Y**umuşak doku sarkomu (YDS) terimi, bağ dokusu, yağ dokusu, fibröz doku, sinovyum, düz kas ve bunları destekleyen nörovasküler yapılardan gelişen, mezenkimal kökenli hücrelerin transformasyonundan kaynaklanan heterojen bir tümör grubunu ifade eder. Yüzden fazla histolojik alt tip, karmaşık karyotipler ve yavaştan çok agresif hastalığa kadar değişen klinik özelliklerle genetik varyasyonlarda olağanüstü çeşitlilik gösterir.<sup>[1]</sup> Tarihsel olarak, tedavi öncelikle cerrahi ve radyoterapiden oluşmaktaydı ancak giderek artan bir şekilde sistemik terapi, özellikle hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasıyla güncel tedavide rol oynamaya başladı.

Sarkom tedavisinin yönetimi uzmanlaşmış kişiler tarafından oluşan multidisipliner bir ekip gerektirir. Primer ekstremitte YDS'nin standart tedavisi cerrahidir. Cerrahi rezeksiyonun amacı negatif sınırlar elde etmektir ancak kritik nörovasküler yapıların yakınlığı veya tutulum durumlarında bu zor olabilir. Bu durumlarda, radyasyon tedavisi (RT) neoadjuvan tedavi olarak veya adjuvan olarak uygulanabilir. Neoadjuvan RT, mikroskobik bir pozitif cerrahi sınırın beklendiği durumlarda demarkasyon hattı oluşumu için uygulanır. Neoadjuvan RT'nin dezavantajı, yara iyileşme komplikasyonları riskinde artışa neden olmasıdır. Cerrahi rezeksiyon sonrası pozitif sınırlar, artan lokal nüks riskiyle ilişkilidir.<sup>[2-4]</sup> Negatif sınırlar elde edilene kadar yeniden rezeksiyon tercih edilir. Kritik nörovasküler tutulum durumlarında ve rezeksiyonun ilgili ekstremitede fonksiyon kaybı veya önemli bozulmayla sonuçlanabileceği durumlarda yeniden rezeksiyon mümkün olmayabilir. Bu durumda ameliyat sonrası RT önerilir ve cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda tümörün lokal kontrolü üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir.<sup>[5,6]</sup>

Ele gelen her yumuşak doku şişliği aksi ispat edilene kadar kötü huylu olarak kabul edilip, daha ayrıntılı tetkik edilmelidir. Özellikle 5 cm'den büyük veya fasyanın derininde yer alan kitleler aksi ispatlanana kadar yumuşak doku sarkomu olarak kabul edilirler. Tümörün evresi, boyutu, derecesi ve anatomik yerleşimi gibi birçok prognostik faktörün, primer ekstremitte YDS'nin tedavisinde genel sağkalımı etkilediği gösterilmiştir.<sup>[7]</sup> Benzer şekilde, cerrahi sınır, düşük dereceli histoloji ve radyoterapi kullanımı lokal hastalık kontrolünü sağlamada önemli faktörlerdir.<sup>[8,9]</sup>

Yumuşak doku sarkomları tedavisinde kemoterapi (KT) kullanımı tartışmalıdır ve tutarsız sonuçlar vermiştir.<sup>[10]</sup> Sistemik kemoterapinin rolü uygulanan farklı kurumlar arasında değişmektedir. Adjuvan kemoterapi için genel olarak kabul edilen endikasyonlar; özellikle genç hastalarda 5 cm'den büyük yüksek dereceli tümörler veya 10 cm'den büyük orta dereceli tümörler, sinovyal sarkom, pediyatrik rabdomyosarkomun yanı sıra lokal nüks ve metastatik hastalık durumlarını içerir.<sup>[11]</sup> Tek ajan

ve antrasiklin bazlı rejimler genel olarak kabul edilir ve lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemeyen veya metastatik YDS durumlarında sıklıkla kullanılır.<sup>[12]</sup> Kliniğimizde neoadjuvan KT'yi biyopsiyle yüksek dereceli *malign* mezenkimal tümör olarak tanı almış olgularda uygulamaktayız. Adjuvan tedavilerin rolü araştırılırken, yeterli cerrahi eksizyon stratejisi takip edilmelidir.<sup>[13]</sup>

Uygun agresif multimodalite tedaviye rağmen lokal nüks %7 ile %24'e varan oranlarda bildirilmiştir.<sup>[12,14,15]</sup> Nüks YDS'nin tedavisi zordur çünkü hastalar genellikle cerrahi rezeksiyondan önce neoadjuvan tedavi görmüşlerdir. Ameliyat öncesi tedavi görmemiş olanlarda lokal nüks, kombine multimodalite başlangıç yaklaşımıyla tedavi edilenlere göre daha iyi bir prognozla ilişkilendirilebilir.<sup>[16]</sup> Genel olarak YDS'nin lokal nükssetmesinin kötü prognozla ilişkili olduğu, uzak metastaz ve sağkalımı olumsuz etkilediği düşünülmektedir.<sup>[17]</sup>

Tarihsel olarak, ekstremitte sarkomlarının lokal nüksleri amputasyonla yönetiliyordu.<sup>[18]</sup> Amputasyonun uzak metastaz veya genel sağkalım üzerinde bir etkisi yoktur.<sup>[7]</sup> Lokal nüksün cerrahi olarak ikinci kez tedavisi ilk tedavi yaklaşımından daha agresif olmalıdır. Ekstremitte YDS nüksünün tedavisinde; yeniden rezeksiyon, RT ve KT tedavileri çok yönlü yaklaşımlardır. Bu tedavi yaklaşımları, tedaviye bağlı yüksek morbidite riskiyle ilişkilidir ve ekstremitte fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Hastaların fonksiyonlarını ve yaşam kalitelerini uzun vadeli sonuçları olumsuz etkilemeden sürdürmelerine izin veren uygun bir tedavinin seçilmesi önemlidir. Radyasyon tedavisine cerrahi rezeksiyona potansiyel bir ek olarak, hipertermik izole uzuv perfüzyonu (HİLP) veya izole uzuv infüzyonu (İLİ) şeklinde bölgesel kemoterapi uygulaması, bu karmaşık hastalar için ek bir tedavi seçeneği olabilir.

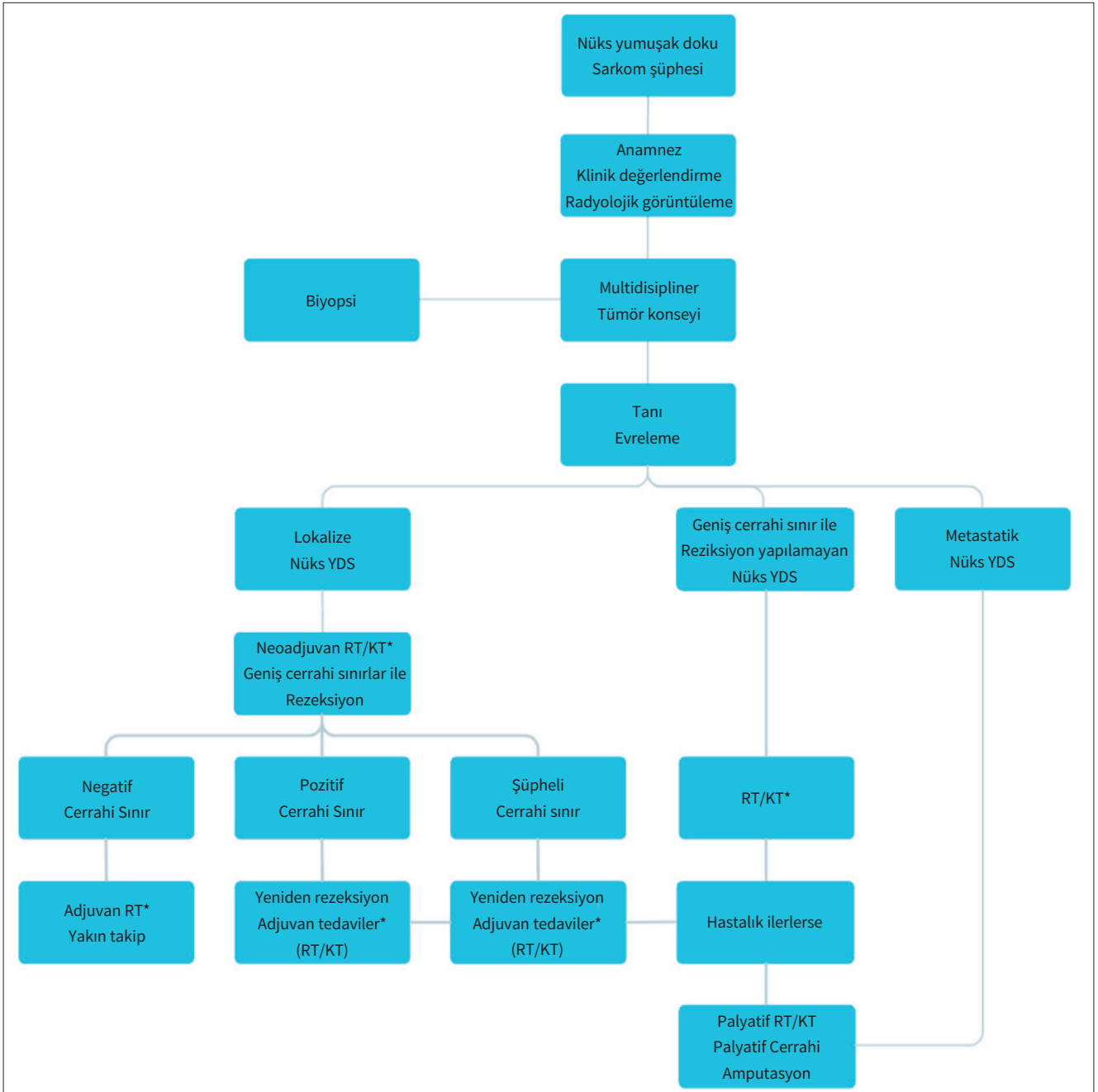
Tedaviye tümörün histolojik derecesi, anatomik yerleşimi, metastatik hastalığın varlığı ve derecesi, hastayla ilgili fiziksel ve sosyal faktörler temelinde yön verilir. Cerrahi, çok yönlü tedavinin temel taşı olmaya devam etmektedir. Bu gerçeğe birlikte, mevcut stratejiler radyasyon tedavisi ve kemoterapinin çeşitli kombinasyonlarını içerir. Seçilmiş hastalarda cerrahi tek başına küratif olabilsede çoğu hastada adjuvan tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Cerrahi tedavi teknikleri son birkaç on yılda önemli ilerleme göstermesine rağmen hasta sonuçlarında hâlâ önemli tutarsızlıklar vardır. Bu durumun önemli nedenlerinden biri hekimlerin yumuşak doku sarkomlarının tanı ve tedavi prensiplerine yeterince uyum göstermemesidir. Bu yönetim hatalarının çoğu multidisipliner yaklaşımla düzeltilebilir. Bununla birlikte sarkomların büyük derecede biyolojik değişkenliğe sahip çok heterojen bir malignite grubu olduğunu, "en keskin bıçağa, en iyi imkânlara ve en yetenekli ele sahip de olsanız" bu gerçeği unutmamalıdır.

Lokal nüksün en uygun şekilde nasıl yönetileceği, meslek hayatını YDS'nin yönetimine adanmış klinisyenler arasında aktif bir tartışma alanı olmaya devam etmektedir. Bu derleme yazısı, ekstremitenin lokal olarak tekrarlayan YDS'sinin yönetimine odaklanmaktadır.

## TANI

Tedaviden önce her zaman doğru bir şekilde tanı konulmalıdır. Bilinen primer malignitesi bulunan bir

hastada yeni bir yumuşak doku kitlesi olduğunda bile bu durum geçerlidir. Net bir teşhis konulmadan tedavi edilen vakalarda ortaya çıkan ciddi uzuv tehdit eden ve yaşamı sonlandıran komplikasyonlar bu zamana kadar birçok kere bildirilmiştir. Tedavi öncesi tanı kapsamlı inceleme aşamalarını içermektedir. Bu aşamalar; iyi sorgulanmış anamnez, yapısal semptomlar, detaylı fizik muayene, kaliteli görüntüleme ve uygun bir şekilde yapılmış biyopsiyi içermektedir (Şekil 1). Önceki aşamaları



Şekil 1. Nüks yumuşak doku sarkomu tanı ve tedavi algoritması.

\*Daha önce almış olduğu RT/KT tedavilerine göre değerlendirilir.

tam olarak anlamadan biyopsi yapılmamalıdır. Patolojik tanı alınan biyopsi materyalinin morfolojik özelliklerinin dikkatli bir şekilde incelenmesine dayanır. Bu nedenle doku örnekleme son derece önemlidir ve görüntüleme bulgularına dayanmalıdır. Morfolojik analiz, kesin bir tanıya ulaşmak için immünohistokimyasal ve moleküler analizlerle tamamlanır.

Ekstremitte yumuşak doku sarkomlarının uygun yönetimi açısından cerrahi sınırların temellerini anlamak son derece önemlidir.<sup>[19]</sup> Evrensel olarak kabul edilen tek bir evreleme sistemi yoktur. En sık kullanılan evreleme yöntemleri Enneking'in tanımladığı sistemle Amerikan Kanser Evreleme Sistemi Ortak Komitesi (AJCC) evreleme sistemidir.<sup>[20]</sup> Enneking evreleme sistemi ortopedistler arasında hâlen popülerken diğer onkoloji ile ilgilenen bölümler arasında popülerliğini yitirmektedir. Amerikan Kanser Evreleme Sistemi Ortak Komitesi sınıflama sistemi; R0; rezidüel tümör dokusu yok, R1; mikroskopik rezidüel tümör dokusu mevcut, R2; makroskopik rezidüel tümör dokusu mevcut. Enneking sınıflandırmasındaki dört kategori intralezyonel, marjinal, geniş ve radikaldir. Geniş cerrahi sınırla birlikte uygulanan uzuv koruyucu cerrahi genellikle tercih edilir çünkü kabul edilebilir bir morbidite düzeyiyle düşük bir nüks oranı sağlayabilir. Yumuşak doku sarkomları için AJCC'ye göre cerrahi tedaviden önce uygun evreleme yapılmalıdır.<sup>[20]</sup>

## TEDAVİ

Cerrahi tedavi, lokalize yumuşak doku sarkomu olan çoğu hasta için standart tedavidir ve ideal olarak sarkom tedavisinde uzmanlaşmış bir merkezde, uygun şekilde eğitilmiş bir cerrah tarafından yapılmalıdır. Ameliyatın amacı, tümörün normal dokudan geniş cerrahi sınırlar içinde eksizyonu yoluyla primer tümörü tamamen eksize etmektir. İkincil hedefler, morbiditeyi en aza indirmek ve ameliyat sonrası işlevi en üst düzeye çıkarmaktır.

Yumuşak doku sarkomları için "The National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) Kılavuz İlkeleri, tanı, değerlendirme ve tedavisi için öneriler sağlar.<sup>[21]</sup> Bu kılavuz güncellemeleri dikkate alınarak kliniğimizde nüks yumuşak doku sarkom vakalarına yaklaşımda belirli bir algoritma içerisinde tanı ve tedavi planlanmaktadır (Şekil 1). Kabul edilebilir fonksiyonel sonuçlara sahip rezektabl primer hastalık ile ilgili olarak, evre IA/B tümörler için birincil tedavi yöntemi geniş cerrahi rezeksiyondur. Uygun sınırlara ulaşılamazsa re-eksizyon veya radyasyon tedavisi düşünülmelidir. Evre IIA tümörler için cerrahi ve ilave olarak radyasyon tedavisi birincil tedavi seçenekleri olarak kabul edilir. Kemoterapi, evre IIB/III tümörler için cerrahi ve radyasyonla birlikte düşünülür. Olumsuz fonksiyonel sonuçları olan rezeke edi-

lebilir hastalık veya rezeke edilemeyen primer hastalık için ilk tedavi radyasyon tedavisi ve/veya kemoterapidir. Tümör kabul edilebilir fonksiyonel sonuçla rezektabl hâle gelirse, uzuv kurtarma ameliyatı yapılabilir. Tümör rezeke edilemez durumda kalırsa veya rezeksiyon olumsuz fonksiyonel sonuçlara yol açacaksa, tedavi seçenekleri ampütasyon cerrahisini veya palyatif önlemleri içerir. Eş zamanlı evre IV tümörler, lokal tedaviye uygun tek organ hastalığı veya yaygın hastalık temelinde ele alınır. Lokal tedaviye uygun metastatik hastalık için birincil tedavi, daha önce tarif edildiği gibi birincil tümörün yönetimiyle birlikte cerrahi, embolizasyon, ablasyon ve/veya radyasyon tedavisidir. Yayılmış hastalığın yönetimi palyatif cerrahi, kemoterapötik, radyoterapötik ve embolizasyon veya ablasyon gibi girişimsel prosedürlerden oluşur.

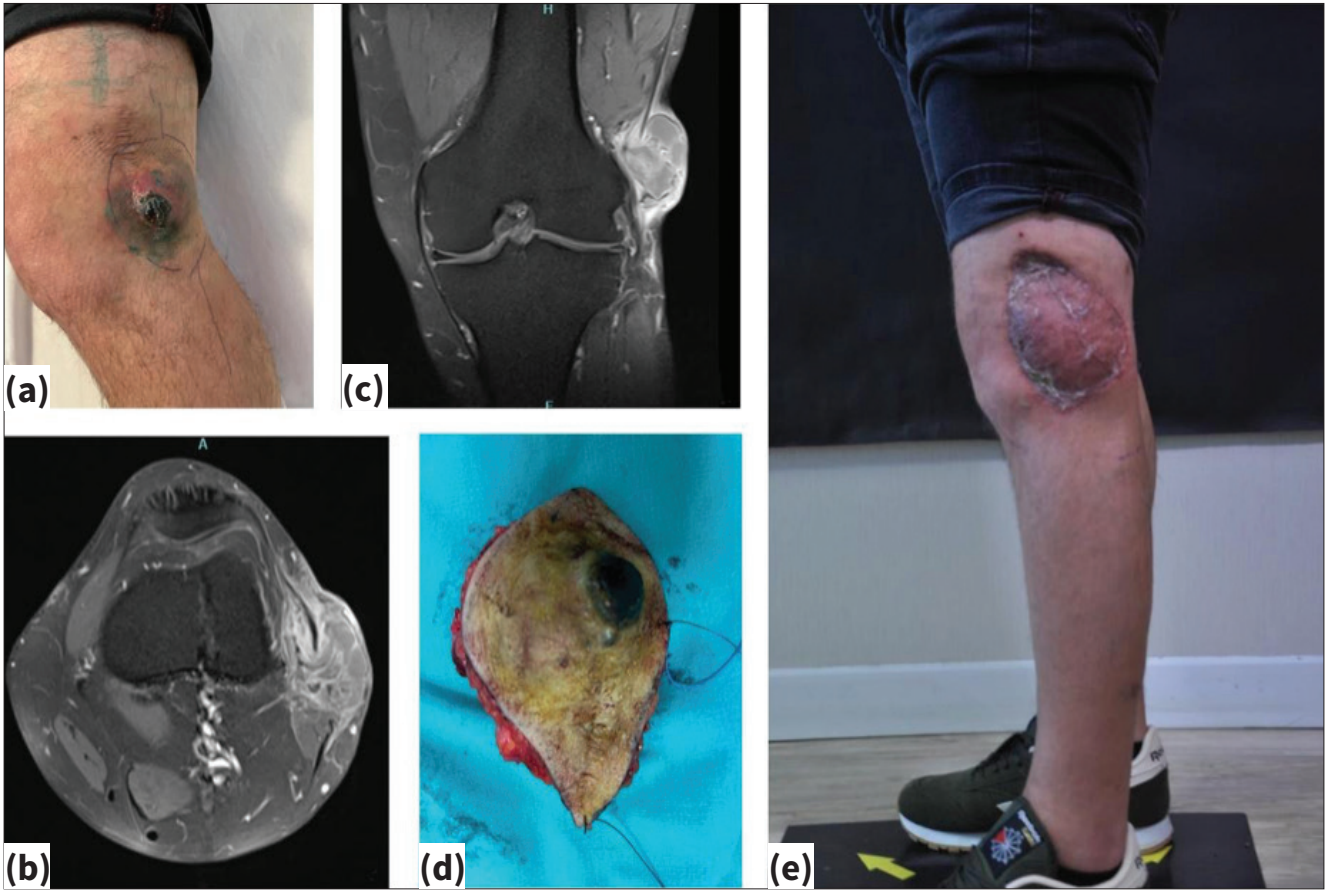
## Cerrahi Rezeksiyon ve Radyoterapi

Yumuşak doku sarkom nüksü hastalar için yıkıcı bir gelişme olabilmektedir. Nüks YDS yönetimi, önceki tedaviler ve daha önce RT uygulanmış bir alanda nüksün gelişmesi nedeniyle karmaşıktır. Nüksün tedavisinde, ekstremitte fonksiyonunun sürdürülmesini ve yaşam kalitesinin korunmasını amaçlayan, nükse rağmen uzuv kurtarma tedavisine yönelik artan bir eğilim vardır. Daha fazla nüksetmeyi önlemek için geniş cerrahi sınırlar ile yeniden rezeksiyon önemlidir. Ancak nüks için tekrarlanan rezeksiyonlardan sonra pozitif sınırlar yaygındır.<sup>[18,22]</sup> Birçok hasta nüks gelişmeden önce multimodal tedavi görmüş olduğundan, nüksün yönetimi bu nedenle daha yüksek morbidite ile ilişkilidir. Bu, tekrarlayan hastalığın yönetimi için potansiyel terapötik modalitelerin tekrarlanan kullanımını sınırlayabilir. Anatomik kısıtlamalar, eş zamanlı uzak metastaz ve agresif tümör biyolojisi gibi faktörler nüksün yönetiminde dikkate alınmalıdır.

Lokal nüks sonrası tedavi seçenekleri arasında; sınırlı yeniden eksizyon, genellikle plastik cerrahi rekonstrüksiyonu gerektiren radikal cerrahi rezeksiyon (Şekil 2), ampütasyon, ek RT ve seçilmiş vakalarda sistematik kemoterapi yer almaktadır. Bu tedavi seçeneklerinin kombine edildiği tedavi yöntemleri kullanılarak lokal nüksün yönetimi rapor edilse de bu karmaşık hastaların tedavisinde tek başına cerrahi eksizyonun önemi vurgulanmaktadır.<sup>[23]</sup> Bununla birlikte, kombine konservatif cerrahi ve RT'nin, tek başına lokal yeniden eksizyona göre üstün lokal kontrol ve ampütasyondan daha üstün bir fonksiyonel sonuç sağladığı bildirilmiştir.<sup>[24]</sup> Sistemik nüks önemli bir sorundur ve optimal tedavi, ilk tedaviden sonra lokal nüks riskini en aza indirmelidir.

Yumuşak doku sarkomlarının ilk izole lokal nüksü, esas olarak takip eden bir lokal nüksetme riskini artırır. Lokal tedavinin kalitesi belirleyicidir. Cerrahi rezeksi-





**Şekil 2.a-e.** Daha önce opere edilmiş, cilt tutulumu ile seyreden nüks yumuşak doku sarkomunun ameliyat öncesi görünümü (a), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aksiyel kesit (b) ve MRG koronal kesit (c), ameliyat sonrası makroskopik görüntü (d), tümör rezeksiyonu sonrası oluşan defektin lateral gastrocnemius kas flebi ile rekonstrüksiyonu sonrası görüntü (e).

yon ile radyoterapi birleştirmelidir. Brakiterapi (BCT) daha önce ışınlanmış hastalarda uygun bir tedavi seçeneğidir.<sup>[25]</sup> Brakiterapi, YDS'lerde kullanılan, endikasyonları ve uygulamaları sürekli gelişen ve risk faktörlerine bağlı olarak monoterapi olarak %50 ile %96'lık bir lokal kontrol oranı bildirilen radyoterapi tekniklerinin önemli bir alt kümesini temsil eder.<sup>[26]</sup> Tekrarlayan yumuşak doku sarkomunun rezeksiyonla birlikte BCT ile yeniden ışınlanması kabul edilebilir komplikasyon oranlarıyla gerçekleştirilebilir.<sup>[27]</sup>

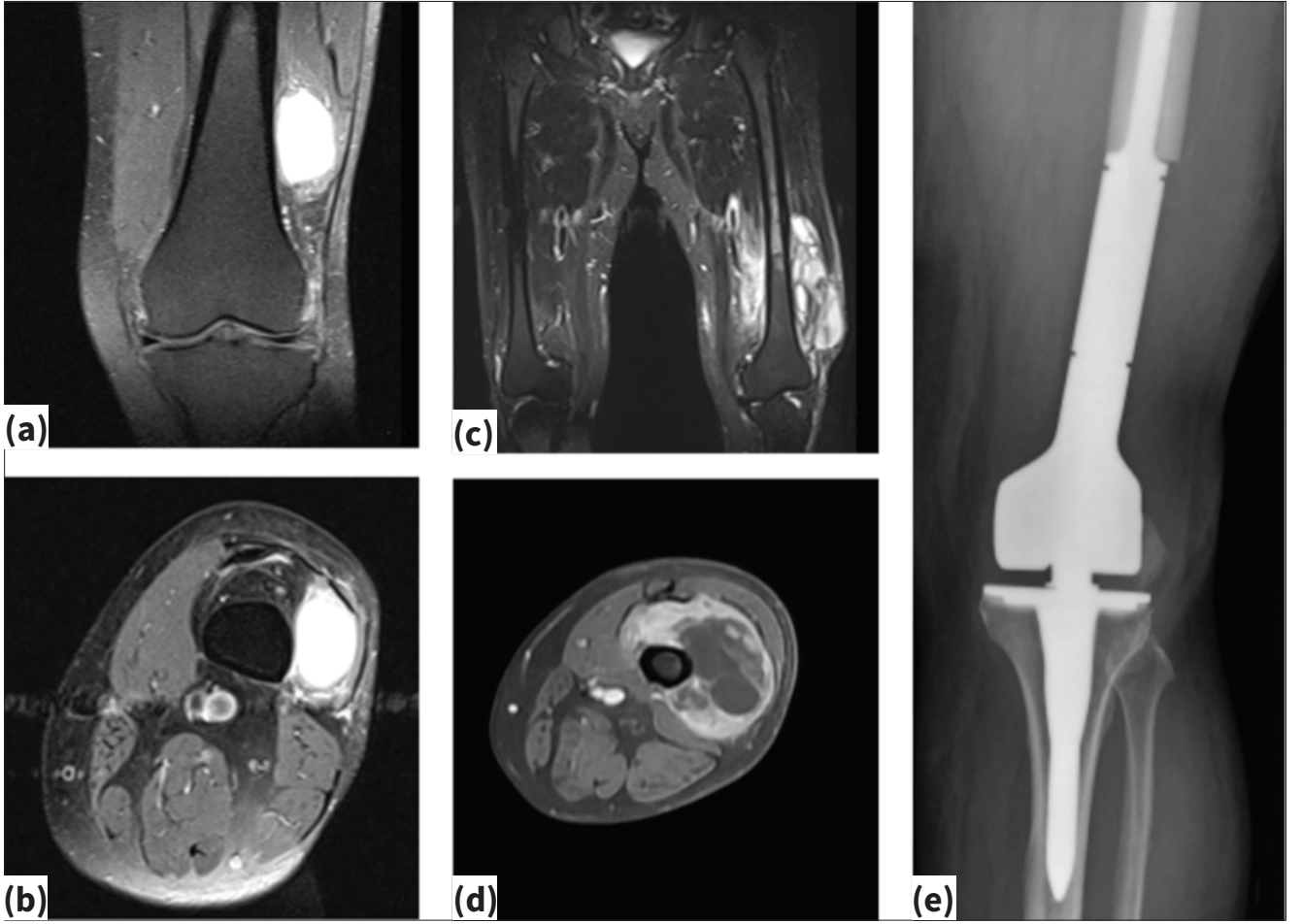
Önceki cerrahi rezeksiyon ve radyasyondan sonra izole lokal nüksü olan hastaların yönetimindeki zorluklardan biri, sonraki tedaviyle ilişkili yüksek morbiditedir. Tekrarlanan ışınlama önemli komplikasyon potansiyeli taşır ve bu komplikasyonların çoğu sonradan rekonstrüktif cerrahi ve hatta amputasyon gerektirebilir.<sup>[28]</sup> Tekrarlayan ortamda tekrarlanan ışınlama ile bileşik toksisitenin etkisini azaltmak için normal doku toksisitesini en aza indirirken yüksek dozda ışınlama sağlamak için intraoperatif RT (IORT) ve BCT gibi gelişmiş teknikler

kullanılmıştır. İntraoperatif RT, tekrarlayan hastalık için uzuv koruyucu cerrahi ile birleştirildiğinde olumlu lokal kontrol, uzuv kurtarma ve genel sağkalım sonuçları ile birlikte umut vadedebilir.<sup>[29,30]</sup>

Ekstremitte/gövde bölgelerinin seçici, lokal olarak tekrarlayan, metastatik olmayan yumuşak doku sarkomu, agresif uzuv koruyucu tedavi için uygun kabul edilmelidir. Deneyimlerimiz, hastaların büyük çoğunluğunun agresif cerrahi rezeksiyon/debulking ve ışınlamayı takiben lokal kontrolü yeniden sağladığını göstermektedir (Şekil 3). Bu hasta grubunda kemoterapinin rolü tartışmalıdır.

### Kemoterapi

Cerrahi rezeksiyon tedavinin temel taşıdır. Bununla birlikte, tekrarlayan ekstremitte sarkomlarının tedavisinde optimal onkolojik ve fonksiyonel sonuçların elde edilmesi zor olabilmektedir. Bu hasta grubunda, tümör rezeksiyonunu kolaylaştırmak ve onkolojik sonucu iyileştirmek için ameliyat öncesi tedavilere ihtiyaç vardır. Tekrarlayan ekstremitte sarkomlarının tedavisinde adju-



**Şekil 3.a-e.** Hastanın dış merkeze ilk başvuru sırasındaki manyetik rezonans görüntüleme (MRG) koronal kesit görüntüsü (a), hastanın dış merkeze ilk başvuru sırasındaki MRG aksiyel kesit görüntüsü (b), hastanın nüks ve yetersiz eksizyon sonucu kliniğimize başvuru sırasındaki MRG koronal kesit görüntüsü (c), hastanın kliniğimize başvuru sırasındaki MRG aksiyel kesit görüntüsü (d), tümörün geniş, agresif cerrahi rezeksiyonu ve modüler megaprotez ile rekonstrüksiyonu (e).

van kemoterapinin rutin kullanımı aktif bir tartışma alanı olmaya devam etmektedir. Genel olarak, birincil ekstremitelerde YDS'sinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan rejimler oldukça toksiktir ve sürekli bir uzun vadeli sağkalım yararı göstermede başarısız olmuştur. Bireysel merkez sonuçları geniş çapta farklılık gösterse de 1.568 denekten oluşan bir meta-analiz, doksorubisin bazlı kemoterapi rejimleri lokal kontrol için cerrahi tedavi ile birleştirildiğinde, 10 yılda lokal nüks (%6) ve uzak metastaz (%10) açısından fayda sağladığını göstermiştir.<sup>[31]</sup> Bu sonuçların yorumlanmasındaki ve geniş ölçüde genelleştirilmesindeki zorluklardan biri, bu serilerde çeşitli histolojik alt tiplerin sıklıkla tedavi edilmesi ve dolayısıyla sonuçların karıştırılmasıdır. Bazı histolojik alt tipler, özellikle pediatrik rabdomiyosarkom ve sinovyal sarkom olmak üzere daha fazla kemosensitif davranış göstermektedir. Sinovyal sarkomun adjuvan kemoterapiye olumlu yanıt verdiği ve metastatik lezyonların da kemoterapiye duyarlı olduğu bulunmuştur.<sup>[32,33]</sup> Pediatrik rabdo-

miyosarkom da olumlu yanıt verir ve kemoterapi ile tedavi edildiğinde %71'lik beş yıllık bir genel sağkalıma sahiptir.<sup>[34]</sup> Konsensüs olmamasına rağmen bazı merkezler, lokal nüksün yönetimi için sistemik kemoterapi kullanımının potansiyel bir faydası olabileceğini önermiştir.<sup>[23]</sup> Sistemik kemoterapi için geniş kabul görmüş endikasyonlar; pediatrik rabdomiyosarkom, sinovyal sarkom, lokal nüks ve uzak metastazı içerir.

Nüks gelişen hastalar, klinik araştırma kaydı dikkate alınarak bu karmaşık hastaların tedavisinde herhangi bir yaklaşımdan önce, uzmanlaşmış multidisipliner tümör kurulları ile sarkom merkezlerinde her vaka bireysel olarak tartışılmalıdır.

### Bölgesel Tedavi

Kritik nörovasküler yapıları içeren hacimli tekrarlayan tümörler veya eşlik eden uzak metastaz ile başvuran YDS'li hastalar için yaşam kalitesinden, uzuv işlevinden

veya uzun vadeli sonuçtan ödün vermeden lokal kontrol sağlayan uygun bir tedavi seçmek zordur. Ampütasyon, daha önce belirtildiği gibi fonksiyon kaybı pahasına lokal kontrol sağlayabilir ancak uzak hastalığı ele almak için hiçbir şey yapamaz ve genel sonuç üzerinde hiçbir etkisi yoktur.<sup>[35]</sup> Son birkaç on yılda, tekrarlayan veya rezeke edilemeyen YDS'li bu komplike hastaları tedavi ederken ekstremitte koruyucu tedavilere yönelik artan bir eğilim olmuştur. Bölgesel kemoterapi uygulaması, ekstremitenin ilerlemiş YDS'si için RT ile cerrahi rezeksiyona yardımcı olarak kullanılabilir. Ayrıca bölgesel terapi, özellikle rezeke edilemeyen, izole nüks hastalık veya uzak metastaz durumlarında lokal kontrol potansiyeli sunar. Hipertermik izole uzuv perfüzyonu (HILP) veya izole uzuv infüzyonu (İLİ) teknikleri, sistemik yan etkiler olmadan sistemik dozlardan 15 ile 25 kat daha yüksek ilaç konsantrasyonları sağlayarak kemoterapinin bölgesel olarak uygulanmasına izin verir.<sup>[36]</sup>

## Ampütasyon

Yumuşak doku sarkomlarının çoğu, geniş cerrahi eksizyon ve radyoterapi kombinasyonu ile tedavi edilir. Ancak küçük bir kısmında proksimal, büyük, yüksek dereceli nüks tümörler veya majör nörovasküler yapıları içerenlerde ampütasyon gerekebilir. Uzun kurtarma tedavileri hastaların büyük çoğunluğunda lokal kontrol sağlasa da lokal nüks gelişimi tedavi yönetimini zorlaştırabilir. Kritik nörovasküler yapıları tutan tümörlerde sınırlı rezeksiyon girişiminde bulunulursa, bu durum lokal kontrolü tehlikeye atabilir ve bu nedenle uzun kurtarma mümkün olmayabilir. Yara yeri komplikasyonları veya iyileşmeyen yaralar gibi tedaviye bağlı komplikasyonların gelişimi, önemli bir ağrı kaynağı olabilir ve ilgili ekstremitayı işlevsiz hâle getirebilir. Mantarlı, kötü kokulu tümörler, kanama veya inatçı ağrı, hastanın yaşam kalitesini ve tekrarlayan YDS'lerin yönetimini daha da karmaşık hâle getirebilir.<sup>[37]</sup> Bu ortamda palyatif ampütasyon, tümörün veya tedaviye bağlı semptomların hafiflemesini sağlayabilir.

Nüks için ampütasyon uygulanan hastalarda genel sağkalım üzerinde bir etkisi olmamasına rağmen diğer tüm tedavi seçeneklerini tüketmiş olanlar için ampütasyon bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ampütasyondan sonra lokal ve uzak nüksler yüksektir ve muhtemelen agresif tümör biyolojisini yansıtır.<sup>[38]</sup> Kompleks yaraların hafifletilmesi, ağrının iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi üzerindeki potansiyel etkisi, ampütasyonu semptomatik hasta için makul bir tedavi seçeneği hâline getirir.

Sadece dikkatli bir değerlendirmeden sonra ampütasyon yapılmalıdır. Majör ampütasyon prosedürlerinden sonraki sonuçlar oldukça değişkendir ancak bu tür prose-

dürler, rahatsız edici semptomları (ağrı, kanama, mantar oluşumu) olan hastalarda faydalı palyasyon, dikkatle seçilmiş hastalarda makul fonksiyon ile uzun süreli hastaliksız sağkalım ve bazılarında iyileşme sağlayabilir.<sup>[39]</sup>

## Sonuç

Yumuşak doku sarkomlarında cerrahi rezeksiyon sonrası nüks gelişen hastaların tedavi yönetimi, önceki tedaviler ve daha önce RT uygulanmış bir alanda nüksün gelişmesi nedeniyle karmaşıktır. Nüksün tedavisinde, ekstremitte fonksiyonunun sürdürülmesini ve yaşam kalitesinin korunmasını amaçlayan, nükse rağmen uzun kurtarma tedavisine yönelik artan bir eğilim vardır. Tedavi, mümkün olduğunda uzun kurtarma tedavilerini hedeflemelidir. Lokal nüks sonrası tedavi seçenekleri arasında; sınırlı yeniden eksizyon, genellikle plastik cerrahi rekonstrüksiyonu gerektiren radikal cerrahi rezeksiyon, RT, KT ve ampütasyon yer almaktadır. Bu tedavi seçeneklerinin kombine edildiği multimodalite tedavi yöntemleri, her hasta için ayrı olarak multidisipliner tümör konseylerinde ele alınmalıdır. Bu karmaşık hastaların tedavisinde daha fazla nüksetmeyi önlemek için geniş cerrahi sınırlarla yeniden rezeksiyon tedavinin temel unsurudur. Tekrarlayan ekstremitte sarkomlarının tedavisinde kemoterapinin rutin kullanımı aktif bir tartışma alanı olmaya devam etmektedir. Nüksün tedavisi veya nüksün tedavisine bağlı komplikasyonların yönetimi için ampütasyon gerekebilir ancak sağkalım üzerinde hiçbir etkisi yoktur ve hasta işlevi ile yaşam kalitesi üzerinde potansiyel olarak olumsuz bir etkisi vardır. Hipertermik izole uzuv perfüzyonu ve İLİ şeklindeki bölgesel tedaviler, özellikle uzak hastalık varlığında, kesin veya adjuvan tedavi olarak dikkat çekici tedavi seçenekleridir. Lokal nüks durumlarında, bu karmaşık hastaların, yumuşak doku tümörleri tedavisinde uzmanlaşmış multidisipliner bir bölgesel sarkom merkezine erken sevki şiddetle tavsiye edilir.

## KAYNAKLAR

1. Vanni S, De Vita A, Gurrieri L, Fausti V, Miserochi G, Spadazzi C, et al. Myxofibrosarcoma landscape: Diagnostic pitfalls, clinical management and future perspectives. *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221093973. [Crossref](#)
2. Vraa S, Keller J, Nielsen OS, Jurik AG, Jensen OM. Soft-tissue sarcoma of the thigh: Surgical margin influences local recurrence but not survival in 152 patients. *Acta Orthop Scand* 2001;72(1):72-7. [Crossref](#)
3. Fujiwara T, Kaneuchi Y, Tsuda Y, Stevenson J, Parry M, Jeys L. Low-grade soft-tissue sarcomas: What is an adequate margin for local disease control? *Surg Oncol* 2020;35:303-8. [Crossref](#)
4. Fujiwara T, Stevenson J, Parry M, Tsuda Y, Tsoi K, Jeys L. What is an adequate margin for infiltrative soft-tissue sarcomas? *Eur J Surg Oncol* 2020;46(2):277-81. [Crossref](#)



5. 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. [Crossref](#)
6. Salerno KE. Radiation therapy for soft tissue sarcoma: Indications, timing, benefits, and consequences. *Surg Clin North Am* 2022;102(4):567-82. [Crossref](#)
7. Collin CF, Friedrich C, Godbold J, Hajdu S, Brennan MF. Prognostic factors for local recurrence and survival in patients with localized extremity soft-tissue sarcoma. *Semin Surg Oncol* 1988;4(1):30-7. [Crossref](#)
8. Eilber FC, Brennan MF, Riedel E, Alektiar KM, Antonescu CR, Singer S. Prognostic factors for survival in patients with locally recurrent extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 2005;12(3):228-36. [Crossref](#)
9. Sabolch A, Feng M, Griffith K, Rzasa C, Gadzala L, Feng F, et al. Risk factors for local recurrence and metastasis in soft tissue sarcomas of the extremity. *Am J Clin Oncol* 2012;35(2):151-7. [Crossref](#)
10. 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. [Crossref](#)
11. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, Mazumdar M, Riedel E, Brennan MF, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol* 2004;15(11):1667-72. [Crossref](#)
12. Guerrero WM, Deneve JL. Local recurrence of extremity soft tissue sarcoma. *Surg Clin North Am* 2016;96(5):1157-74. [Crossref](#)
13. Sanfilippo R, Miceli R, Grosso F, Fiore M, Puma E, Pennacchioli E, et al. Myxofibrosarcoma: Prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2011;18(3):720-5. [Crossref](#)
14. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg* 1994;219(2):165-73. [Crossref](#)
15. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Prognostic factors for disease-specific survival after first relapse of soft-tissue sarcoma: Analysis of 402 patients with disease relapse after initial conservative surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):739-47. [Crossref](#)
16. Robinson M, Barr L, Fisher C, Fryatt I, Stotter A, Harmer C, et al. Treatment of extremity soft tissue sarcomas with surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol* 1990;18(3):221-33. [Crossref](#)
17. Novais EN, Demiralp B, Alderete J, Larson MC, Rose PS, Sim FH. Do surgical margin and local recurrence influence survival in soft tissue sarcomas? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(11):3003-11. [Crossref](#)
18. Shiu MH, Castro EB, Hajdu SI, Fortner JG. Surgical treatment of 297 soft tissue sarcomas of the lower extremity. *Ann Surg* 1975;182(5):597-602. [Crossref](#)
19. Endo M, Lin PP. Surgical margins in the management of extremity soft tissue sarcoma. *Chin Clin Oncol* 2018;7(4):37. [Crossref](#)
20. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9. [Crossref](#)
21. 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](#)
22. Sugiura H, Tsukushi S, Yoshida M, Nishida Y. What is the success of repeat surgical treatment of a local recurrence after initial wide resection of soft tissue sarcomas? *Clin Orthop Relat Res* 2018;476(9):1791-800. [Crossref](#)
23. Abatzoglou S, Turcotte RE, Adoubali A, Isler MH, Roberge D. Local recurrence after initial multidisciplinary management of soft tissue sarcoma: Is there a way out? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(11):3012-8. [Crossref](#)
24. Catton C, Davis A, Bell R, O'Sullivan B, Fornasier V, Wunder J, et al. Soft tissue sarcoma of the extremity. Limb salvage after failure of combined conservative therapy. *Radiother Oncol* 1996;41(3):209-14. [Crossref](#)
25. Moureau-Zabotto L, Thomas L, Bui BN, Chevreau C, Stockle E, Martel P, et al. Management of soft tissue sarcomas (STS) in first isolated local recurrence: A retrospective study of 83 cases. *Radiother Oncol* 2004;73(3):313-9. [Crossref](#)
26. Neugebauer J, Blum P, Keiler A, Süß M, Neubauer M, Moser L, et al. Brachytherapy in the treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities-a current concept and systematic review of the literature. *Cancers (Basel)* 2023;15(4):1133. [Crossref](#)
27. Pearlstone DB, Janjan NA, Feig BW, Yasko AW, Hunt KK, Pollock RE, et al. Re-resection with brachytherapy for locally recurrent soft tissue sarcoma arising in a previously radiated field. *Cancer J Sci Am* 1999;5(1):26-33.
28. Fontanesi J, Mott MP, Lucas DR, Miller PR, Kraut MJ. The role of irradiation in the management of locally recurrent non-metastatic soft tissue sarcoma of extremity/trunkal locations. *Sarcoma* 2004;8(2-3):57-61. [Crossref](#)
29. Carbó-Laso E, Sanz-Ruiz P, Calvo-Haro JA, Cuervo-Dehesa M, Pérez-Mañanes R, Mediavilla-Santos L, et al. Intraoperative radiotherapy for extremity soft-tissue sarcomas: Can long-term local control be achieved? *Int J Clin Oncol* 2017;22(6):1094-102. [Crossref](#)
30. Tinkle CL, Weinberg V, Braunstein SE, Wustrack R, Horvai A, Jahan T, et al. Intraoperative radiotherapy in the management of locally recurrent extremity soft tissue sarcoma. *Sarcoma* 2015;2015:913565. [Crossref](#)
31. Tierney JF, Mosseri V, Stewart LA, Souhami RL, Parmar MK. Adjuvant chemotherapy for soft-tissue sarcoma: Review and meta-analysis of the published results of randomised clinical trials. *Br J Cancer* 1995;72(2):469-75. [Crossref](#)
32. Ferrari A, Gronchi A, Casanova M, Meazza C, Gandola L, Collini P, et al. Synovial sarcoma: A retrospective analysis of 271 patients of all ages treated at a single institution. *Cancer* 2004;101(3):627-34. [Crossref](#)



33. Rosen G, Forscher C, Lowenbraun S, Eilber F, Eckardt J, Holmes C, et al. Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer* 1994;73(10):2506-11. (19940515)73:10<2506::AID-CNCR2820731009>3.0.CO;2-S **Crossref**
34. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: Third study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2618-28. **Crossref**
35. 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. **Crossref**
36. Creech O, Jr., Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: Regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148(4):616-32. **Crossref**
37. LiBrizzi CL, Levin AS, Strike SA, Morris CD. Indications and outcomes of palliative major amputation in patients with metastatic cancer. *Surg Oncol* 2022;40:101700. **Crossref**
38. Parsons CM, Pimiento JM, Cheong D, Marzban SS, Gonzalez RJ, Johnson D, et al. The role of radical amputations for extremity tumors: A single institution experience and review of the literature. *J Surg Oncol* 2012;105(2):149-55. **Crossref**
39. Clark MA, Thomas JM. Amputation for soft-tissue sarcoma. *Lancet Oncol* 2003;4(6):335-42. **Crossref**