



Yumuşak Doku Sarkomlarında Adjuvan Tedavi (Tek Merkez Deneyimi)

Adjuvant Treatment in Soft Tissue Sarcoma (Single Center Experience)

Metin PEHLİVAN¹ , Ayça İRİBAŞ² , Bilge BİLGİÇ³ , Mert BAŞARAN⁴ , Meltem EKENEL⁴ 

¹Zonguldak Atatürk Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Zonguldak, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Metin Pehlivan 0000-0002-7214-9563, Ayça İribaş 0000-0002-1686-7114, Bilge Bilgiç 0000-0001-9231-1743, Mert Başaran 0000-0001-5437-134X, Meltem Ekenel 0000-0003-1887-5561

Bu makaleye yapılacak atıf: Pehlivan M ve ark. Yumuşak doku sarkomlarında adjuvan tedavi (tek merkez deneyimi). Med J West Black Sea. 2022;6(3): 283-289.

Sorumlu Yazar

Metin Pehlivan

E-posta

metinpehlivan35@gmail.com

Geliş Tarihi

24.01.2022

Revizyon Tarihi

19.06.2022

Kabul Tarihi

15.08.2022

ÖZ

Amaç: Yumuşak doku sarkomları, malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturan, 50'den fazla histolojik alt grubu olan bir kanser türüdür. Adjuvan kemoterapi alan hastaların hastalıksız sağkalımlarının uzadığını birçok çalışma ve metaanaliz gösterse de, genel sağkalıma ilişkin çalışmalar arasında fark vardır. Çalışmamızın amacı, merkezimizde yumuşak doku sarkomu nedeniyle adjuvan kemoterapi uygulanan hastaların klinik seyirlerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji polikliniğinde; lokal, lokal ileri olup opere olan veya metastatik olup hem lokal cerrahi hem de metastazektomi yapılan ve sonrasında adjuvan tedavi almış 18 yaşın üstündeki yumuşak doku sarkomu hastaları alınmış ve adjuvan kemoterapinin hastalığın seyrine olan etkisi incelenmiştir.

Bulgular: 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar medyan 53 ay (5-155) takip edildi. Hastaların %55'i Evre 1 (%10 Evre 1A, %45 Evre 1B), %15 Evre 3 (%5 Evre 3A, %10 Evre 3B), %30 Evre 4'tür. Hastalara medyan dört kür adjuvan kemoterapi verildi ve hastaların %80'i Adriamisin - İfosamid aldı. Hastaların yarısında hastalık nüks ederken, nüks eden hastalarda hastalıksız sağkalım medyan 12 aydır. Hastaların medyan toplam sağkalımı 39 aydır.

Sonuç: Yaptığımız çalışmanın sonucunda adjuvan tedavinin hem hastalıksız hem de total sağkalımı katkısı sağlayabileceğini ve bu katkının hem ekstremitelere hem de ekstremiteler dışı yumuşak doku sarkomlarında olabileceğini düşünüyoruz ama kesin bir kaniye varmak için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak prospektif çalışmaların daha yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Yumuşak doku sarkomları, Adjuvan kemoterapi, Adjuvan radyoterapi, Onkoloji

ABSTRACT

Aim: Soft tissue sarcomas are a type of cancer with more than 50 histological subgroups, constituting approximately 1% of malignancies. It is seen at a rate of about 5/100000. Even in patients with local disease, the survival rate is 59%; pushed clinicians to different searches. Although many studies and meta-analyses show that patients receiving adjuvant chemotherapy have a prolonged disease-free survival, there is a difference between studies on overall survival. In our study, we examined patients who received adjuvant chemotherapy in our center for soft tissue sarcoma.

Material and Methods: The study was planned retrospectively. In Istanbul University Oncology Institute Medical Oncology Polyclinic; In this study, patients with soft tissue sarcoma over the age of 18 who were operated locally or locally advanced, or metastatic, who underwent both local surgery and metastasectomy and subsequently received adjuvant treatment, were recruited and the effect of adjuvant chemotherapy on the course of the disease was investigated.



Bu eser "Creative Commons Atımlı-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

Results: Forty patients were included in the study. The patients were followed up for a median of 53 months (5-155). 55% of the patients are Stage 1 (10% Stage 1A, 45% Stage 1B), 15% are Stage 3 (5% Stage 3A, 10% are Stage 3B), 30% are Stage 4. Patients received a median of four cycles of adjuvant chemotherapy, and 80% of patients received Adriamycin - Ifosfamide. While the disease relapses in half of the patients, the median disease-free survival in patients with relapse is 12 months. The median overall survival of patients was 39 months.

Conclusion: As a result of our study, we think that adjuvant therapy may contribute to both disease-free and total survival, and that this contribution may be in both extremity and extra-extremity soft tissue sarcomas, but we think that prospective studies with larger patient numbers would be more useful to reach a definite conclusion.

Keywords: Soft tissue sarcomas, Adjuvant chemotherapy, Adjuvant radiotherapy, Oncology

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları 50'den fazla histolojik alt grubu bulunan, malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturan bir kanser çeşididir (1). Yumuşak doku sarkomları oldukça nadir bir hastalık olup, yaklaşık olarak 5/100000 oranında görülmektedir (2). ABD'de yılda 10000'den fazla yumuşak doku sarkomu tanısı konulurken, hastaların yaklaşık yarısı hastalıktan kaybedilmektedir (3).

Yumuşak doku sarkomları %60-70 oranında ekstremitelerde görülmektedir (4). Hastaların %20-30'unda lokal nüks gelişmesi, %30-50'sinin metastatik olması (5), lokal hastalığı olan hastaların bile beş yıllık sağkalımının %59 olması; klinisyenleri farklı arayışlara itmiş ve lokal rekürrens ile uzak metastaz riskini azaltmak için, neoadjuvan veya adjuvan kemoterapi ile neoadjuvan veya adjuvan radyoterapi günümüzde cerrahiye ek olarak sık başvurulan tedavi yöntemleri olmuşturlardır (6).

Yapılan birçok çalışmada ve metaanalizlerde adjuvan kemoterapi almış hastaların hastaliksız sağkalımlarının uzadığı gösterilirken genel sağkalım ile ilgili çalışmalar arasında farklılık mevcuttur (7). Yumuşak doku sarkomu nedeniyle opere olmuş hastalara adjuvan tedavi verilirken verilmemesi, verilecek ise kaç kür adjuvan tedavi verileceği üzerinde tam olarak uzlaşılmış bir konu değildir ve hekimler arasında görüş farklılıkları bulunmaktadır.

Çalışmamızın amacı İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde yumuşak doku sarkomu nedeniyle opere olmuş ve adjuvan tedavi almış hastaları inceleyip, aldıkları adjuvan tedavinin yumuşak doku sarkomunun klinik gidişine olan etkisini araştırıp elde ettiğimiz sonuçları literatür ile karşılaştırmaktır. Bu bakış açısı ile yumuşak doku sarkomu nedeniyle merkezimizde operasyon sonrası adjuvan kemoterapi almış hastaları inceledik.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji polikliniğinde; lokal, lokal ileri olup opere olan veya metastatik olup hem lokal

cerrahi hem de metastazektomi yapılan ve sonrasında adjuvan tedavi almış 18 yaşın üstündeki yumuşak doku sarkomu hastaları alınmıştır. Kemik sarkomları ile 18 yaşından küçük hastalar çalışmaya alınmamıştır. Ocak 2000 ile Şubat 2020 arasındaki hasta dosyaları incelenip çalışmaya uygun olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

İncelenen Klinik Parametreler

Hastaların tanı anındaki yaşları, hastaların cinsiyetleri, histolojik alt grupları, tümörün yerleşim yeri, hastalığın evresi [evrelemede American Joint Committee of Cancer (AJCC) 2017 sınıflaması kullanılmıştır], neoadjuvan kemoterapi alıp almadığı (aldıysa hangi rejim aldığı), preop radyoterapi alıp almadığı, adjuvan aldığı kemoterapi rejimi, kaç kür adjuvan kemoterapi aldığı, post op radyoterapi alıp almadığı, lokal nüks veya uzak metastaz gelişip gelişmediği, lokal nüks veya uzak metastaz gelişmiş ise lokal nüks veya uzak metastaza kadar geçen süre (progresyonsuz sağkalım), takip süreleri, hastaların son durumları ve toplam sağkalımlarına bakılmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS statistics versiyon 21 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak, medyan, minimum ve maksimum değerler ve yüzde değerleri verilmiştir. Kaplan-Meier analizi sonuçları ile adjuvan kemoterapi alan hastalarda median progresyonsuz sağkalım süresi (adjuvan kemoterapinin başlangıç tarihinden nüks veya metastaz gelişimine kadar olan süre progresyonsuz sağkalım olarak hesaplandı) standart sapma ve %95 güven aralığında verilmiştir. Benzer şekilde Kaplan-Meier analizi sonuçları ile bütün hasta grubu için median genel sağkalım süresi (tanı anından ölüme kadar geçen süre genel sağkalım olarak hesaplandı) standart sapma ve %95 güven aralığında verilmiştir. Etik Onay Çalışma için İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde Akademik Kurul onayı alınmıştır. Çalışmanın Etik Kurul onayı ise İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan alınmıştır(27.07.2021 tarihli 364262 sayılı yazı). Araştırmacılar, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonunu ve Sağlık Bakanlığı'nın yeni yayınlamış olduğu İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu / İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu'nu okuyup çalışmayı buna göre yapmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta alınmıştır. Medyan takip süresi 53 aydır (5-155). 16 hasta kadın (%40) 24 hasta (%60) ise erkektir. Hastaların medyan yaşı 42.5 (20-71)'dir. Altı hasta (%15) 20-30 yaş arasında, 7 hasta (%17.5) 30-40 yaş arasında, 14 hasta (%35) 40-50 yaş arasında, 8 hasta (%20) 50-60 yaş arasında, 3 hasta (%7.5) 60-70 yaş arasında, 2 hasta (%5) ise 70 yaşından büyüktür (Tablo 1).

Üç hastanın komorbid hastalıkları mevcut (bir hastada polio sekeli mevcut iken, bir hasta HCV, bir hasta ise HBV pozitif) iken bir hastanın takiplerinde meme kanseri gelişmiştir. Histolojik alt tiplerine bakıldığında 20 hastanın (%50) histolojik alt grup incelemesi yapılmamıştır. Histolojik alt grup incelemesi yapılan 20 hastanın 7'si (%17,5) liposarkom, 4'ü (%10) sinoviyal sarkom, 3'ü ise (%7,5) epitelooid sarkom tanısı almıştır. Kalan 6 hasta ise (%15) 5 farklı tanı almış olup bunların da dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Sekiz hasta grade 3 iken, 32 hastada gradeleme yapılmamıştır. Hastaların evrelerine bakıldığında, 4'ü (%10) Evre 1A ve 18'i (%55) Evre 1B olmak üzere toplam 22 hasta (%65) Evre 1; 2'si (%5) Evre 3A ve 4'ü (%10) Evre 3B olmak üzere toplam 6 hasta (%15) Evre 3 ve 12 hasta (%30) Evre 4'tür.

Evre 4 olan hastaların 7'sinde (%58.3) akciğer metastazı varken, 3 hastada (%25) lenf bezi metastazı, 2 hastada (%16.7) ise hem akciğer hem de karaciğerde metastaz mevcuttur. Yerleşim yerlerine bakıldığında ise 21 hasta (%52.5) alt ekstremitte yerleşimli, 6 hasta (%15) üst ekstremitte yerleşimli; 9 hasta (%22.5) batin, retroperiton veya pelvis yerleşimli; 1 hasta (%2.5) baş boyun yerleşimli, 1 hasta (%2.5) kardiyak yerleşimli, 2 hastada (%5) ise birden çok organda tutulum (bir hastada sol bacak ve meme cildinde tutulum var iken, bir hasta her iki bacakta tutulum mevcut) vardır. Cerrahi sınırlarına bakıldığında ise 23 hastada (%57.5) cerrahi sınır negatifken, 4 hastada cerrahi sınır (%10) cerrahi sınır pozitifdir. 13 hastanın ise cerrahi sınırı (%32.5) bilinmemektedir (Tablo 2).

Yedi hasta (%17.5) preop kemoterapi alırken 33 hasta (%82.5) hasta preop kemoterapi almamıştır. Preop kemoterapi alan hastaların beşi Adriamisin-İfosfamid rejimi alırken bir hasta Sisplatin-İfosfamid rejimi, bir hasta ise preop radyoterapi ile eş zamanlı haftalık sisplatin almıştır.

Adjuvan tedavi olarak ise 32 hasta (%80) Adriamisin-İfosfamid rejimi 1 hasta (%2.5) yüksek doz İfosfamid, 2 hasta Pazopanib (%5), 1 hasta (%2.5) Temazolamid-Bevacisumab rejimi, 1 hasta (%2.5) Sisplatin-İfosfamid-Epirubicin-Bevacisumab rejimi, 1 hasta (%2.5) Gemcitabin-Sisplatin rejimi, 1 hasta (%2.5) Etoposid, 1 hasta (%2.5) Sisplatin-İfosfamid rejimi almıştır (Tablo 3).

Hastalar medyan dört kür adjuvan kemoterapi almıştır. 2 hasta (%5) bir kür, 6 hasta (%15) iki kür, 9 hasta (%22.5) üç kür, 15 hasta (%37.5) dört kür, 9 hasta (%22.5) altı kür adju-

Tablo 1: Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Yaş ve cinsiyet dağılımı		n (%)
Cinsiyet	Kadın	16 (40.0)
	Erkek	24 (60.0)
Yaş grubu	20-30	6 (15.0)
	31-40	7 (17.5)
	41-50	14 (35.0)
	51-60	8 (20.0)
	61-70	3 (7.5)
	71+	2 (5)
Toplam		40 (100.0)

Tablo 2: Tümörün histopatolojik alt tipleri ve hastalığın evreleri.

Alt tipler ve hastalığın evrelerini		n (%)
Histopatolojik Alt Tipler	Liposarkom	7 (17.5)
	Sinoviyal Sarkom	4 (10.0)
	Epitelooid Sarkom	3 (7.5)
	Malign Fibröz Histiositom	2 (5.0)
	Anjiyosarkom	1 (2.5)
	Periferik Sinir Kılıfı Tümörü	1 (2.5)
	Hemanjiyoperisitoma	1 (2.5)
	Berrak Hücreli Tendon Sarkomu	1 (2.5)
	Tanımlanmamış Alt Tip	20 (50.0)
	Hastaların Evreleri	Evre 1
Evre 3		6 (15.0)
Evre 4		12 (30.0)

Tablo 3: Hastaların adjuvan aldıkları kemoterapiler

Kemoterapiler	n (%)
Adriamisin-İfosfamid	32 (80.0)
Pazopanib	2 (5.0)
Yüksek Doz İfosfamid	1 (2.5)
Temodal-Bevacisumab	1 (2.5)
Sisplatin-İfosfamid-Epirubicin-Bevacisumab	1 (2.5)
Gemcitabin-Sisplatin	1 (2.5)
Etoposid	1 (2.5)
Sisplatin-İfosfamid	1 (2.5)

van kemoterapi almıştır. 13 hasta (%32.5) postop radyoterapi alırken, 27 hasta (%67.5) post-op radyoterapi almamıştır. 20 hastada (%50) lokal nüks veya uzak metastaz gelişirken, 20 hastada (%50) hastalık tekrarlamamıştır (Şekil 1).

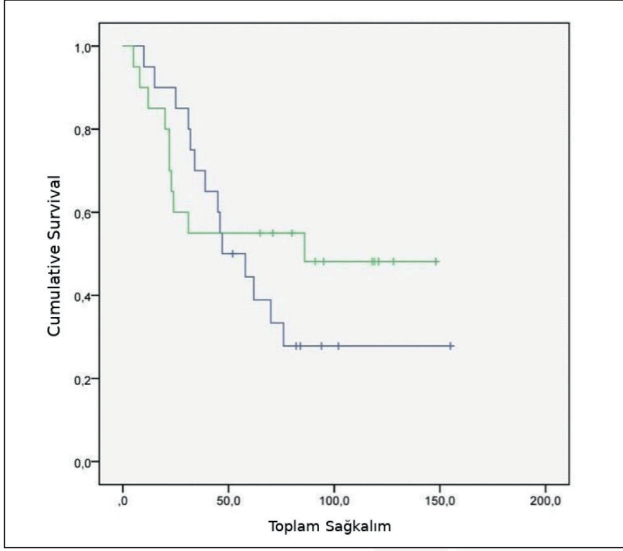
Lokal nüks veya uzak metastaz gelişen 20 hastada; rekürrens [Progresyonsuz sağkalım (PFS)] medyan 12 ayda (2-77) gelişmiştir (Şekil 2). Evrelere göre bakıldığında ise

tanı anında Evre 1 olan hastalarda medyan 14 ay (2-77) (Evre 1A olan hastalarda hastalık median 21 ayda tekrarlar-ken, Evre 1B olan hastalarda 11.5 ay), tanı anında Evre 3 olan hastalarda medyan 21 ay (6-26) (Evre 3A olan hasta-larda 26 ay, Evre 3B olan hastalarda 13.5 ay), Evre 4 olan hastalarda 10.5 ayda tekrarlamıştır (Şekil 3).

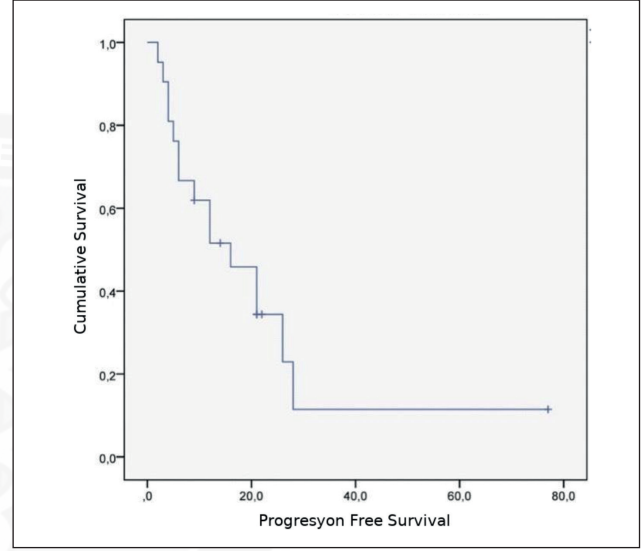
Yerleşim yerlerine göre bakıldığında alt ekstremitte yerleşimli hastalarda PFS medyan 15 ay olurken, üst ekstremitte yerleşimli hastalarda 14 ay; batin, retroperiton veya pelvis yerleşimli hastalarda 12 ay olmuştur. Tanı anında birden çok organda tutulumu olan iki hastada hastalık iki ve bir ay

sonra tekrarlarlarken, kardiyak tutulumla gelen hastada 9 ay, baş boyun yerleşimli hastada 12 ay sonra hastalık tekrarlamıştır. Preop kemoterapi alan hastalarda PFS ortalama 17 ay olurken almayanlarda 9 ay olmuştur. Preop radyoterapi alan hastalarda ise PFS median 17.5 ay olurken almayan hastalarda 9 ay olmuştur. Adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda PFS median 12 ay olurken almayan hastalarda median PFS 10.5 ay olmuştur (Tablo 4).

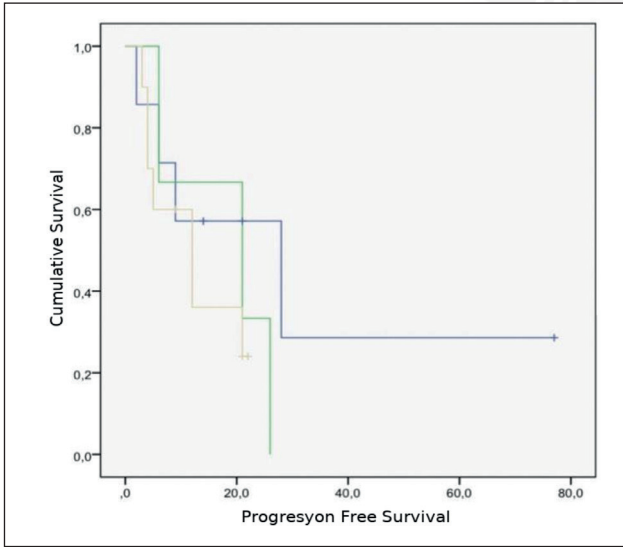
Toplam sağkalıma [Overall Survival (OS)] bakıldığında tüm hasta grubumuzda medyan OS 39 ay (5-152) aydır (Şekil 4). Hastaların evrelerine göre ise Evre 1 hastalarda medyan



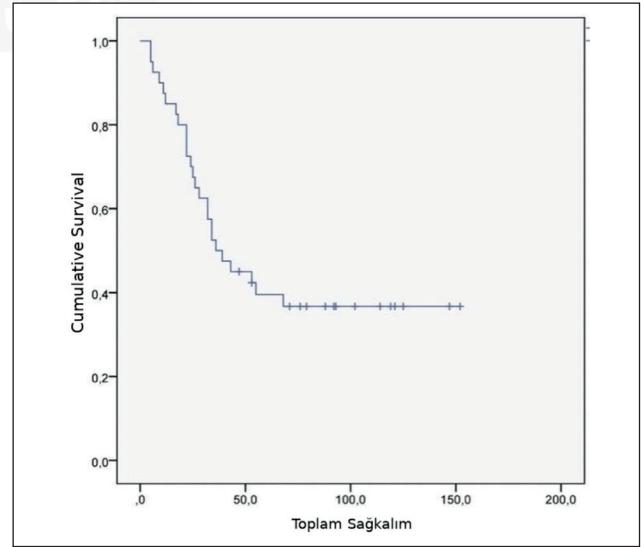
Şekil 1: Rekürrens olup olmasına göre Toplam Sağkalımı gösteren Kaplan-Meier grafiği (Mavi: Rekürrens var. Yeşil Rekürrens Yok).



Şekil 2: Progresyon Free Survivalı gösteren Kaplan-Meier grafiği.



Şekil 3: Evrelere göre Progresyon Free Survivalı gösteren Kaplan-Meier grafiği (Mor: Evre 1A ve 1B, Yeşil: Evre 3A ve 3B, Sarı: Evre 4).



Şekil 4: Tüm hasta grubunda toplam sağkalımı gösteren Kaplan-Meier grafiği.

toplam sağkalım 69.6 ay (6-152) (Evre 1A olan hastalarda OS medyan 57 ay olurken Evre 1B olan hastalarda 72.6 ay), Evre 3 olan hastalarda median OS 25.5 ay (5-88) (Evre 3A olan hastalarda 63.5 ay, Evre 3B olan hastalarda 14.5 ay), Evre 4 olan hastalarda 25 ay olmuştur.

Yerleşim yerlerine göre bakıldığında ise alt ekstremitte yerleşimli olan hastalarda medyan OS 66.3 ay, üst ekstremitte yerleşimli hastalarda 58.7 ay; batın, retroperiton, pelvis yerleşimli hastalarda 33.9 ay olmuştur. Tanı anında birden çok organda tutulumu olan iki hastada OS 22 ve 28 ay olurken, kardiyak tutulumla gelen hastada OS 24 ay, baş boyun yerleşimli hastada OS 68 aydır. Preop kemoterapi alan hastalarda medyan OS 47 ay iken, almayanlarda 37.5 aydır. Preop radyoterapi alan hastalarda ise medyan OS 39 ay iken almayanlarda 39.5 aydır. Post op radyoterapi alan has-

talarda ise medyan OS 55 ay iken almayanlarda 34 aydır (Tablo 5).

Hastaların büyük çoğunluğu (32 hasta %80) adjuvan Adriamisin-İfosfamid almıştır. Bu hasta grubunda ise medyan PFS 14 ay olurken medyan OS 53 aydır. Tüm hasta grubuna bakıldığında birinci yıl sonunda 31 hastada (%77.5), ikinci yıl sonunda 23 hastada (%57.5), üçüncü yıl sonunda 21 hastada (%52.5), beşinci yıl sonunda 21 hastada (%52.5), 10. yıl sonunda ise 20 hastada (%50) hastalık tekrarlamamıştır. bir yıllık sağkalım (36 hasta) %90 iken, iki yıllık sağkalım (29 hasta) %72.5, üç yıllık sağkalım (22 hasta) %55, beş yıllık sağkalım (15 hasta) %37.5, 10 yıllık sağkalım ise (dört hasta) %10'dur. Hastaların en son durumuna bakıldığında ise üç hastanın son durumu bilinmezken 13 hasta hayatta (32.5) iken 24 hasta (%60) exitus olmuştur.

Tablo 4: Evrelere göre, tümörün yerleşim yerine göre progresyonsuz sağkalım süresi ile preop veya adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresi ve preop kemoterapi alan hastalarda progresyonsuz sağkalım süresini gösteren tablo

Evreler ve Yerleşim Yerleri	Progresyonsuz Sağkalım süresi (ay)
Lokal Nüks veya Uzak metastaz gelişen hastalarda medyan	12
Evre 1 hastalarda medyan	14
Evre 3 hastalarda medyan	21
Evre 4 hastalarda süresi	10.5
Alt ekstremitte yerleşimli hastalarda medyan	15
Üst ekstremitte yerleşimli hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	14
Batın-retroperiton-pelvis yerleşimli hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	12
Preop radyoterapi uygulanan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	17.5
Adjuvan radyoterapi uygulanan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	12
Preop kemoterapi alan hastalarda medyan progresyonsuz sağkalım	17

Tablo 5: Tüm hasta grubunda ve evrelere göre, yerleşim yerine göre, preop kemoterapi alıp almamasına göre, preop radyoterapi yapılıp yapılmamasına göre, postop radyoterapi yapılıp yapılmamasına göre toplam sağkalımı gösteren tablo

	Toplam Sağkalım (ay)
Tüm hasta grubunda medyan toplam sağkalım	39
Evre 1 hastalarda medyan toplam sağkalım	69.6
Evre 3 hastalarda medyan toplam sağkalım	25.5
Evre 4 hastalarda medyan toplam sağkalım	25
Alt ekstremitte yerleşimli hastalarda medyan toplam sağkalım	66.3
Üst ekstremitte yerleşimli hastalarda medyan toplam sağkalım	58.7
Batın-retroperiton-pelvis yerleşimli hastalarda medyan toplam sağkalım	33.9
Preop kemoterapi alan hastalarda medyan toplam sağkalım	47
Preop kemoterapi almayan hastalarda medyan toplam sağkalım	37.5
Preop radyoterapi alan hastalarda medyan toplam sağkalım	39
Preop radyoterapi almayan hastalarda medyan toplam sağkalım	39.5
Postop radyoterapi alan hastalarda medyan toplam sağkalım	55
Postop radyoterapi almayan hastalarda medyan toplam sağkalım	34

TARTIŞMA

Yumuşak doku sarkomlu olgularımızın demografik özelliklerine bakıldığında hastalarımızın %40'ı kadındır. Japonya'da yapılan 7759 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %55'i erkek %45'i kadındır (8). Almanya'da yapılan 1003 hastanın incelendiği bir çalışmada ise hastaların %51.3'ü erkek %48.7'si kadındır (9). ABD'de 5426 hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise erkek hastalar %53.9 kadın hastalar ise %46.1 oranındadır (10). Bu açıdan erkek hastalarımız literatüre göre biraz daha fazladır.

Yumuşak doku sarkomu yaşla beraber artan bir malignitedir, hastalarımızın medyan yaşı 44.2'dir. Yukarıda bahsedilen çalışmalar ile tekrar karşılaştırsak Almanya'da yapılan 1003 hasta ile yapılan çalışmada hastaların medyan yaşı 52.6'dır (9). Japonya'da 7759 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %42.7'si 65 yaşın üzerindeki, ABD'de yapılan 5426 hastanın incelendiği çalışmada hastaların %36.4'ü 70 yaşın üzerindedir (8,10).

Japonya'da yapılan 1184 hastalık bir çalışmada histolojik alt tipin de sağ kalımı etkilediği gösterilmiştir (11). Hasta grubumuzun yarısında histolojik alt tip bilinmemektedir. Bu çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır. Hastalarımızın %55'i Evre 1B'dir. Hastaların çoğunluğunun Evre 1B olmasının sebebi hastaların yarısında tümörün gradelendirmesinin yapılamamış olmasıdır. AJCC 2017 TNM evrelemede >5 santimetre olup gradı bilinmeyen tümörler Evre 1B olarak sınıflandırılmıştır. Eğer gradelendirme yapılmış olsaydı Evre 1B olan hastaların bir kısmı Evre 2 ya da 3 olabilirdi. Bundan dolayı Evre 3A ve 3B olan hastaların medyan PFS'leri Evre 1B olan hastalardan daha iyi çıkmış olabilir. Bu da çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır.

Yumuşak doku sarkomları %50-70 arasında ekstremitelerde görülmektedir (12). Bizim hastalarımızın %67.5'i ekstremitelerde yerleşimlidir. Bu açıdan hasta grubumuz literatür ile uyumludur. Cerrahi sınırın sağkalımla ilişkisini araştıran 2917 hastanın incelendiği bir metaanalizde negatif cerrahi sınırın sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (13). Hasta grubumuzun %32.5'inde cerrahi sınır tespit edilememiştir. Bu da çalışmamızın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi ile ilgili Fransa'da yapılan 330 hastalık bir çalışmada patolojik yanıtı bağlı olarak 3 yıllık PFS %61-76 arasında bulunmuştur (14). Bizim hasta grubumuzda ise üç yıllık PFS %71 bulunmuştur. Preop ve postop radyoterapilerin karşılaştırıldığı 12813 hastanın alındığı bir metaanalizde; preop ve postop radyoterapi arasında hastalısız sağkalım ve toplam sağkalım arasında fark görülmemiştir (15). Preop radyoterapi alan hastalarda ise PFS median 17.5 ay olurken postop radyoterapi uygulanan hastalarda PFS median 12 ay olmuştur. OS, Preop radyoterapi alan hastalarda ise median OS 39 ay iken almayanlarda 39.5 aydır. Hastalısız sağkalımın hasta grubumuzda daha

yüksek olmasının sebebi hastalarımızın çoğunluğunun Evre 1 olması olabilir.

Hasta grubumuzun %50'sinde hastalık tekrarlamıştır. Bu veri hastaların yaklaşık %40-50'sinin nüks ettiği ile ilgili tarihsel bilgi ile uyumludur (16). Ekstremitelerde yerleşimli hastaların hem PFS'si hem OS'si diğer hastalara göre iyi olmuştur. Bu veri de ekstremitelerde yerleşimli sarkomların daha erken evrede iken tespit edildiği batın içi sarkomların daha ileri evrede tespit edildiği ve daha bu yüzden ekstremitelerde yerleşimli sarkomların daha evrede tedavi edildiği literatür bilgisi ile uyumludur (17).

Hasta grubumuzun %30'u metastazektomi ve primer tümör rezeksiyonu sonrası adjuvan kemoterapi almıştır. Bu hastalarda PFS 10.5 ay OS 31.5 ay olmuştur. 1124 hastanın incelendiği bir multisentrik çalışmada metastazektomi sonrası median OS 1.9 yıl olmuştur (18). Bu çalışmada metastazektomi yapılan hastaların bir kısmına radyoterapi, bir kısmına kemoterapi, bir kısmına ise hem kemoterapi hem radyoterapi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda OS'nin daha yüksek çıkması metastazektomi sonrası adjuvan kemoterapinin faydalı olduğunu göstermektedir.

Ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarında adjuvan tedavi ile ilgili yapılan 1953 hastanın incelendiği bir SMAC çalışması ve ekstremitelerde ve vücudun diğer yerlerinde gelişen yumuşak doku sarkomlarında adjuvan kemoterapi ile ilgili yapılan 2008 yılında yayımlanan 18 çalışmanın incelendiği ,1315 hastanın katıldığı bir metaanalizde adjuvan kemoterapinin, özellikle doksorubicin ifosfamid kemoterapisinin, faydalı olduğu, Doksorubicin temelli tedavinin lokal ve sistemik nüksü azalttığı Doksorubicin'e Ifosfamid eklenmesinin ise daha faydalı olduğunu göstermiştir (7,19). Bizim çalışmamızda da PFS'nin median 12 ay OS'nin de median 39 ay olması bizim hasta grubumuzda da adjuvan kemoterapinin faydalı olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubumuzun %32.5'i ekstremitelerde dışı yumuşak doku sarkom hastalarıdır. Bu hastaların adjuvan tedaviden fayda görebileceğini düşünüyoruz. Zaten NCCN yumuşak doku sarkomları kılavuzu özellikle Evre 3 ve rezektabl Evre 4 hastalıkta hasta bazlı olarak yerleşim yerine bakmaksızın adjuvan kemoterapi önermektedir.

Çalışmanın retrospektif olması, patoloji raporlarının bir kısmında cerrahi sınır ve tümör gradenin belirtilmemiş olması, bazı hastaların düzensiz takiplere gelmesi ve hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Yumuşak doku sarkomları oldukça nadir görülen, temel tedavinin cerrahi olduğu bir malignitedir. Yaptığımız çalışma ile adjuvan tedavinin hem hastalısız hem de total sağkalıma katkı sağlayabileceğini ve bu katkının hem ekstremitelerde hem de ekstremitelerde dışı yumuşak doku sarkomlarında olabileceğini, ama kesin bir kanıya varmak için daha geniş hasta sayıları ile yapılacak prospektif çalışmaların yol gösterici

olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca hangi hasta alt gruplarında adjuvan tedavi ile daha fazla yarar sağlanabileceği konusunda yine daha geniş hasta sayıları ile yapılacak prospektif çalışmalar faydalı olabilir.

Teşekkür

Yok

Yazar Katkı Beyanı

Çalışmanın dizaynı: **Metin Pehlivan, Meltem Ekenel, Mert Başaran**, Veri Toplama: **Metin Pehlivan**, Verileri Yorumlama: **Metin Pehlivan, Ayça İribaş, Bilge Bilgiç, Mert Başaran, Metin Pehlivan**, Makalenin Yazımı: **Metin Pehlivan**.

Çıkar Çatışması

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek söz konusu değildir.

Etik Kurul Onayı

İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan etik kurul onayı alınmıştır. (İstanbul Tıp Fakültesi 27.07.2021 E-29624016-050.99-364262 tarihli yazı).

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlanmaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

- Poon E, Quek R. Soft tissue sarcoma in Asia. *Chin Clin Oncol*. 2018;7(4):46.
- Galy-Bernadoy C, Garrel R. Head and neck soft-tissue sarcoma in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2016;133(1):37-42.
- Schuetze SM, Patel S. Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist*. 2009;14(10):1003-12.
- Byerly S, Chopra S, Nassif NA, Chen P, Sener SF, Eisenberg BL, Tseng WW. The role of margins in extremity soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 2016;113(3):333-8.
- Dei Tos AP, Bonvalot S, Haas R. The key role of pathology, surgery and radiotherapy in the initial management of soft tissue sarcoma. *Future Oncol*. 2018;14(10s):15-23.
- Abaricia S, Van Tine BA. Management of localized extremity and retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2019;43(4):273-282.
- 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 1;113(3):573-81.
- Fukushima T, Ogura K, Akiyama T, Takeshita K, Kawai A. Soft tissue sarcoma in adolescent and young adult patients: a retrospective study using a nationwide bone and soft tissue tumor registry in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 1;51(7):1080-1087.
- Büttner M, Singer S, Hentschel L, Richter S, Hohenberger P, Kasper B, Andreou D, Pink D, Taylor K, Arndt K, Bornhäuser M, Schmitt J, Schuler MK, Eichler M. Financial toxicity in sarcoma patients and survivors in Germany: results from the multicenter PROSa study. *Support Care Cancer*. 2022;30(1):187-196.
- Graham DS, van Dams R, Jackson NJ, Onyshchenko M, Eckardt MA, DiPardo BJ, Nelson SD, Chmielowski B, Shabason JE, Singh AS, Eilber FC, Kalbasi A. Chemotherapy and Survival in Patients with Primary High-Grade Extremity and Trunk Soft Tissue Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2020 24;12(9):2389.
- Zhang L, Akiyama T, Fukushima T, Iwata S, Tsuda Y, Takeshita K, Kawai A, Tanaka S, Kobayashi H. Prognostic factors and impact of surgery in patients with metastatic soft tissue sarcoma at diagnosis: A population-based cohort study. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 28;51(6):918-926.
- Nakayama R, Mori T, Okita Y, Shiraishi Y, Endo M. A multidisciplinary approach to soft-tissue sarcoma of the extremities. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020 ;20(10):893900.
- Jang WY, Kim HS, Han I. Impact of surgical margin on survival in extremity soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 22;100(3)
- Bonvalot S, Wunder J, Gronchi A, Broto JM, Turcotte R, Rastrelli M, Papai Z, Radaelli S, Lindner LH, Shumelinsky F, Cubillo A, Rutkowski P, Demaire C, Strens D, Nalbantov G. Complete pathological response to neoadjuvant treatment is associated with better survival outcomes in patients with soft tissue sarcoma: Results of a retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(8):2166-2172.
- Yang X, Zhang L, Yang X, Yu W, Fu J. Oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in Resectable soft tissue sarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol*. 2020 23;15(1):158.
- Scalas G, Parmeggiani A, Martella C, Tuzzato G, Bianchi G, Facchini G, Clinca R, Spinnato P. Magnetic resonance imaging of soft tissue sarcoma: features related to prognosis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021 ;31(8):1567-1575.
- Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin*. 2004 ;54(2):94109.
- Abugideiri M, Janopaul-Naylor J, Switchenko J, Tian S, Read W, Press R, Oskouei S, Reimer N, Ferris M, Cassidy RJ, Behera M, Monson D, Landry J, Godette KD, Patel PR. Impact of Metastasectomy and Aggressive Local Therapy in Newly Diagnosed Metastatic Soft Tissue Sarcoma: An Analysis of the NCDB. *Ann Surg Oncol*. 2022 ;29(1):649-659.
- Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001419.