



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YUMUŞAK DOKU SARKOM TANILI HASTALARIN
KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Halime EREN

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKİR

Şubat - 2021

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YUMUŞAK DOKU SARKOM TANILI HASTALARIN
KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Halime EREN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR**

Şubat - 2021

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Tezin adı Yumuşak doku sarkom tanılı hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi

Dr. Halime EREN

03.03.2021

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof.Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Tez Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi. Havva YEŞİL ÇINKIR

TEZ JÜRİSİ:

Prof.Dr. Murat Taner GÜLŞEN

Dr. Öğr.Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR

Dr.Öğr.Üyesi Nimet YILMAZ

Doç.Dr. Abdullah Emre YILDIRIM

Prof.Dr. Vahap OKAN

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerimi, fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Murat Taner GÜLŞEN'e, tüm yoğunluğuna rağmen çalışmam sırasında her zaman bana vakit ayıran tez danışmanım sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKİR'a, ayrıca deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli hocalarıma en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Sıcak bir ortamı paylaştığım, birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve tez çalışmam sırasında hoşgörü ve sabırları ile beni her zaman destekleyen, bugünlere gelmeme vesile olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Halime EREN

Gaziantep-2021

II. İÇİNDEKİLER

II. İÇİNDEKİLER	III
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. ETİYOLOJİ.....	2
2.3. HİSTOPATOLOJİ VE ALT TIPLENDİRME.....	3
2.4. KLİNİK BULGULAR.....	7
2.5. TANI.....	10
2.5.1. Moleküler tanı yöntemleri	10
2.5.2. Radyolojik tanı yöntemleri	11
2.5.3. Biyopsi.....	15
2.6. EVRELEME.....	15
2.7. PROGNOTİK FAKTÖRLER	16
2.8. TEDAVİ.....	17
2.8.1. Cerrahi tedavi.....	17
2.8.2. Radyoterapi	18
2.8.3. Kemoterapi.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI VE HASTA ÖZELLİKLERİ	21
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	22
4. BULGULAR.....	24
4.1. GENEL ÖZELLİKLER.....	24
4.2. SAĞKALIM ANALİZLERİ.....	28
4.2.1 Genel Sağkalım Analizleri.....	28
4.2.2 Hastalısız Sağkalım Analizleri.....	39
4.2.3 Progresyonsuz Sağkalım Analizleri.....	43
5.TARTIŞMA	44
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	49
7. KAYNAKLAR	52

III. ÖZET

Yumuşak doku sarkom tanılı hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin retrospektif değerlendirilmesi

Dr. Halime EREN

Tıpta Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKİR

Şubat 2021, 58 sayfa

Giriş ve amaç: Yumuşak doku sarkomu (YDS), 50'den fazla heterojen alt tip içeren nadir bir mezenkimal neoplazm grubunu temsil eder. Bu çalışmamızda, merkezimizde takip edilen YDS tanılı hastaların klinik ve patolojik özelliklerini retrospektif olarak inceledik.

Gereç ve yöntem: 2010-2019 yılları arasında YDS tanısı alan 60 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı tarihi, laboratuvar sonuçları, operasyon tarihi, patolojik alt tip, cerrahi sınır pozitifliği, metastaz varlığı, adjuvan tedavi, tedavi rejimleri ve tedavi bitiş tarihi, nüks varlığı, nüks sonrası aldığı tedavi, ölüm durumu kaydedildi. Hastalısız ve genel sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile belirlendi. İstatistik analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 49.5 ± 16.1 yıl, 36'sı (%60) erkek, 24'ü (%40) kadın cinsiyette idi. En sık görülen hastalık alttipi liposarkomdu ($n=20$). En sık başvuru şekli kitle idi. Tanıda 48 hasta (%80) lokal evrede, 12 hasta (%20) metastatik evrede idi. Hastalarda medyan genel sağkalım süresi 44 ay olarak bulundu. Beş yıllık genel sağ kalım olasılığı %45.6 olarak belirlendi. Cinsiyete, yaşa, hastalık evresine, tümör derecesine, çapına ve mitotik indekse göre genel sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tümör nekrozu ve metastazı olmayan hastalarda genel sağkalım süreleri anlamlı olarak daha fazla idi ($p < 0.05$).

Sonuç: Ağrısız kitle ile başvuran hastalarda benign nedenler dışında YDS olma ihtimali akılda tutulmalıdır ve doku örnekleme yapılmalıdır. Hastalık süresince oluşan metastaz gelişimi sağkalımı olumsuz yönde etkilemiştir. Hastalar, tanı konulması ve erken dönemde uygulanan tedaviler sonrası düzenli olarak takiplerine önem vermelidir.

Anahtar kelimeler: yumuşak doku sarkomu, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım

IV. ABSTRACT

Retrospective evaluation of the clinical and pathological features of patients with soft tissue sarcoma

Halime EREN, MD

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Thesis Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Havva YEŞİL ÇINKIR

February 2021, 58 pages

Introduction and aim: Soft-tissue sarcoma (STS) represents a rare group of mesenchymal neoplasms comprising more than 50 heterogeneous subtypes. In this study, we retrospectively evaluated the clinical and pathological features of patients with STS who were followed up in our center.

Materials and method: The medical records of 60 patients diagnosed with STS between 2010-2019 years were investigated retrospectively. Patients' age, gender, date of diagnosis, laboratory results, operation date, pathological subtype, surgical margin positivity, presence of metastasis, adjuvant therapy, treatment regimens and treatment end date, presence of relapse, treatment received after recurrence, and death status were recorded. Disease-free and overall survival analyzes were determined by the Kaplan-Meier method. In statistical analysis, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The mean age of the patients was 49.5 ± 16.1 years, 36 (60%) were male and 24 (40%) were female. The most common subtype was liposarcoma ($n = 20$). The most common presentation was mass. At diagnosis, 48 patients (80%) were at the local stage and 12 patients (20%) were at the metastatic stage. Median overall survival time in patients was found to be 44 months. The 5-year overall survival probability was determined as 45.6%. There was no statistically significant difference between the overall survival times according to gender, age, disease stage, tumor grade, diameter and mitotic index ($p > 0.05$). Overall survival times were significantly higher in patients without tumor necrosis and metastasis ($p < 0.05$).

Conclusion: Apart from benign causes, the possibility of STS should be kept in mind in patients presenting with a painless mass and tissue sampling should be performed. The development of metastasis negatively affected the survival during the disease. Patients should be careful about regular follow-up after diagnosis and early treatments.

Keywords: soft tissue sarcoma, overall survival, progression-free survival

V. KISALTMALAR LİSTESİ

- AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
- AYKS: Alveolar yumuşak kısım sarkomu
- BHS: Berrak hücreli sarkomu
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- GİST: Gastrointestinal stromal tümör
- GS: Genel Sağlıkım
- HS: Hastaliksız Sağlıkım
- İHB: İmmünohistokimyasal boyama
- İPS: İndiferansiye pleomorfik sarkom
- LMS: Leiomyosarkom
- MFH: Malign fibröz histiyositom
- MPSKT: Malign periferel sinir kılıfı tümörleri
- MSKKM: Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi
- RMS: Rabdomyosarkom
- SFT: Soliter fibröz tümör
- SSS: Santral sinir sistemi
- TNM: Tümör-Nod-Metastaz evrelemesi
- YDS: Yumuşak doku sarkomu

VI. TABLOLAR LİSTESİ

TABLO 1. YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA SPESİFİK KROMOZOMAL TRANSLOKASYONLAR	10
TABLO 2. YUMUŞAK DOKU SARKOMUNUN AJCC TNM EVRELEMESİ.....	16
TABLO 3. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	24
TABLO 4. HASTALARIN KLİNİK VE PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ	25
TABLO 5. HASTALARIN TÜMÖR ÖZELLİKLERİ	26
TABLO 6. HASTALARIN METASTAZ ÖZELLİKLERİ	27
TABLO 7. METASTATİK EVREDE OLAN HASTALARA UYGULANAN TEDAVİLER	28



VII. ŐEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 1. YUMUŞAK DOKU SARKOMU OLAN YETİŞKİN HASTALAR İÇİN HİSTOLOJİYE GÖRE DAĞILIM.....	4
ŞEKİL 2. TÜM HASTALARIN GENEL SAĞKALIM SÜRESİ.....	29
ŞEKİL 3. YAŞA GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ	29
ŞEKİL 4. CİNSİYETE GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ.....	30
ŞEKİL 5. PATOLOJİK ALTTİPLERE GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ	31
ŞEKİL 6: TÜMÖR YERLEŞİM YERİNE GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ.....	32
ŞEKİL 7. TÜMÖR ÇAPINA GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ	33
ŞEKİL 8. MİTOTİK İNDEKSE GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ.....	33
.ŞEKİL 9. GRADE DERECESİNE GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ	34
ŞEKİL 10. NEKROZ GRUPLARINA GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ	35
ŞEKİL 11. TANI ANINDA HASTALIK EVRESİNE GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ.....	35
ŞEKİL 12. METASTAZ DURUMUNA GÖRE GENEL SAĞKALIM SÜRESİ.....	36
ŞEKİL 13. BİRİNCİ SERİ KEMOTERAPİ SONRASI GENEL SAĞKALIM SÜRESİ	37
ŞEKİL 14. İKİNCİ SERİ KEMOTERAPİ SONRASI GENEL SAĞKALIM	37
ŞEKİL 15. ÜÇÜNCÜ SERİ KEMOTERAPİ SONRASI GENEL SAĞKALIM SÜRESİ	38
ŞEKİL 16. DÖRDÜNCÜ SERİ KEMOTERAPİ SONRASI GENEL SAĞKALIM SÜRESİ	38
ŞEKİL 17. YAŞ GRUPLARINA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ	39
ŞEKİL 18. CİNSİYETE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ	39
ŞEKİL 19. TÜMÖR YERLEŞİM YERİNE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ	40
ŞEKİL 20. TÜMÖR ÇAPI GRUPLARINA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ.....	40
ŞEKİL 21. TÜMÖR GRADE DERECESİNE GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ.....	40
ŞEKİL 22. MİTOTİK İNDEKS AÇISINDAN HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ	41
ŞEKİL 23. TÜMÖR NEKROZ DURUMUNA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ	42
ŞEKİL 24: HASTALARIN ADJUVAN KEMOTERAPİ DURUMUNA GÖRE HASTALIKSIZ SAĞKALIM SÜRESİ..	42
ŞEKİL 25. METASTATİK EVRE BİRİNCİ SERİDE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ	43
ŞEKİL 26. METASTATİK EVRE İKİNCİ SERİDE PROGRESYONSUZ SAĞKALIM SÜRESİ	43

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yumuşak doku sarkomları (YDS) yağ, kas, bağ dokusu dahil olmak üzere herhangi bir mezenkimal hücreden kaynaklanabilir. Tüm erişkin malignitelerin %1'i ve insidansı yaklaşık olarak 100.000'de iki oranındadır (1,2). Mortalitesi yaklaşık % 60 oranındadır. Her yaş grubunda görülmekle birlikte 55 yaş üzerinde ve erkek cinsiyette daha sık görülür. Elliden fazla farklı histopatolojik alt tipi tanımlanmıştır. En sık görülenler leiomyosarkom (%40), indifferansiye pleomorfik sarkom (%30) ve liposarkomdur (%20) (1,2). Tümörün yerleşim yeri sıklıkla, gövde ve retroperiton (%62), ekstremiteler (%30) ve baş-boyun bölgesidir (%7).

Hastalar genellikle büyüyen bir şişlik şikayeti ile başvurmaktadır. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme; YDS'nin tanısal ayrımında, evrelemesinde ve tedavi planında tercih edilen yöntemdir. En önemli prognostik faktörler; histolojik derece, tümör boyutu ve tanı anındaki evredir (3). Literatürde, yaş, cinsiyet, başvuru anındaki semptomlar, anatomik yerleşim, histolojik tip, tedavi süreci ve cerrahi yöntem gibi klinik ve müdahale ölçütlerini içeren birçok prognostik değişken yaygın olarak araştırılmıştır (4).

Cerrahi, lokalize hastalığın tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Metastatik evrede olan vakaların çoğunda tedavi palyatif amaç ile uygulanmaktadır. Destek tedavi ile birlikte kemoterapi tedavinin temelini oluşturmaktadır (5).

Bu çalışmada, 2010-2019 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi'ne başvuran YDS tanılı hastaların retrospektif olarak klinik ve patolojik özelliklerinin incelenmesi, tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi ve ulaşılan verilerin mevcut literatür bilgileriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Sarkomların yaklaşık %80'i yumuşak dokudan, geri kalanı ise kemik dokusundan kaynaklanmaktadır (1). Histopatolojik spektrumu geniştir, çünkü köken aldıkları embriyonik mezenkimal hücreler, çizgili ve düz kas hücrelerine, adipoz ve fibröz dokulara, kemik ve kırıkdağa olgunlaşma kapasitesine sahiptir. Ektodermal kökenli olmasına rağmen, klinik özellikleri ve yönetimindeki benzerlikler nedeniyle periferik sinirleri etkileyen malign tümörler de bu gruba dahil edilmiştir.

2.1. Epidemiyoloji

Sarkomlar, tüm yetişkin kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluşturan nispeten nadir görülen tümörlerdir (6). Tarihsel olarak, bu tümör grubunun heterojenliği nedeniyle, gerçek insidansı genellikle eksik rapor edilmiştir. Yaşa bağımlı değişim göstermekle birlikte Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda YDS'nin yıllık insidansı 1.8-6/100000, kemik sarkomlarının ise 0.6-2/100000 olarak bildirilmektedir (7). Ülkemizde ise Türkiye Ulusal Kanser Merkezi tarafından sağlanan verilere göre YDS'nin görülme oranı 1.9/100000'un altındadır (8). Her yaşta ortaya çıkabilir, çoğunlukla orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlerde görülür, 14-29 yaş grubunda önemli bir ölüm nedenidir (9). Orta veya yüksek dereceli tümörü olan tüm YDS hastalarının yaklaşık yarısında sistemik tedavi gerektiren metastatik hastalık gelişmektedir (10) ve 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık %55'tir (11).

2.2. Etiyoloji

Tümörün etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir, fakat çeşitli faktörler ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında çeşitli kimyasallar, radyasyon hasarı, genetik faktörler ve bu faktörlerin kombinasyonu yer almaktadır.

Kimyasal Karsinojenler: Sarkom gelişimi, klinik prezentasyondan yıllar önce birkaç kimyasal maddeye maruz kalma ile ilişkilendirilmiştir. İsveç (12,13) ve Amerika Birleşik Devletleri'nden (14,15) raporlanan bir dizi vakada, fenoksi asitlere veya klorofenollere maruz kalma ile demiryolunda çalışan işçiler arasında YDS'nin gelişmesi arasında nedensel bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Vaka kontrollü bir çalışmada, fenoksi

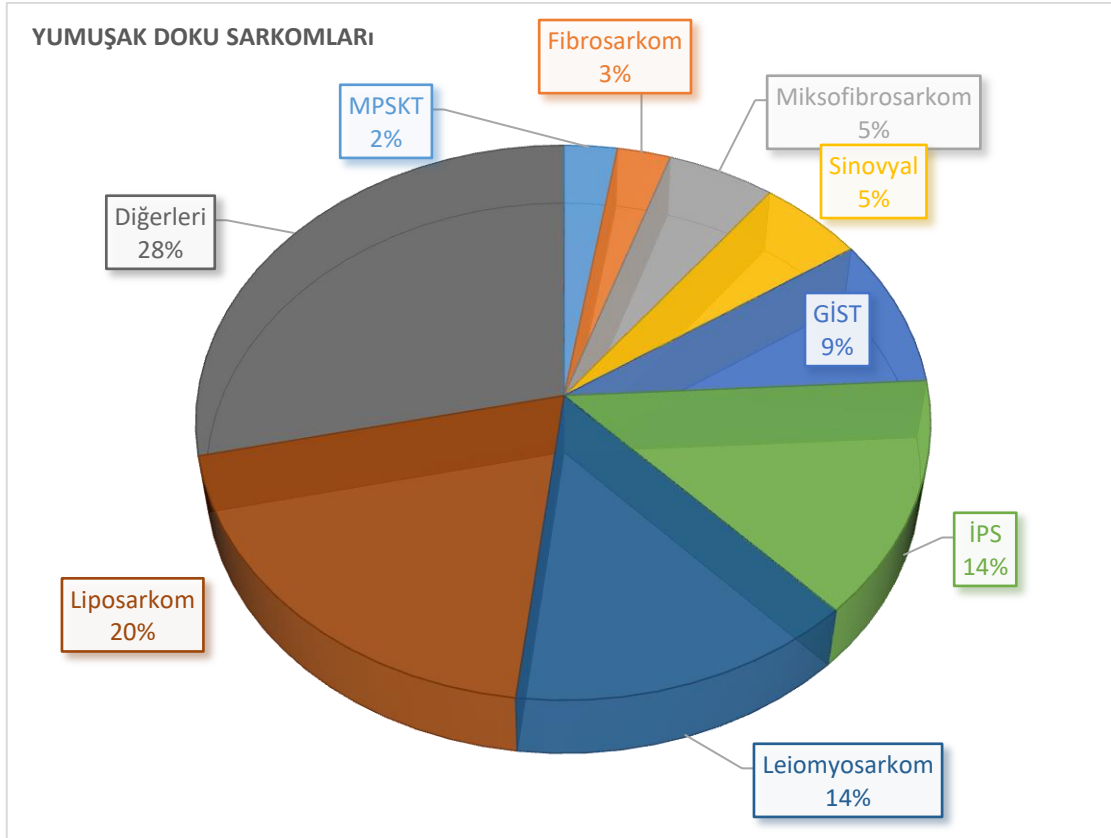
asitlere maruz kaldıktan sonra YDS geliştirme riski, daha önce maruz kalmayan kontrollere göre 6.8 kat ve klorofenollere maruz kaldıktan sonra 3.3 kat daha fazlaydı (16). Polivinil klorür (yaygın olarak kullanılan bir sentetik plastik) oluşturmak üzere polimerize edilen vinil klorür gazına uzun süre maruz kalan işçilerde hepatik anjiyosarkom geliştiği rapor edilmiştir. Bunun dışında, birkaç hepatik anjiyosarkom vakası androjenik-anabolik steroidlerle tedavi ile ilişkilendirilmiştir (17).

Radyasyon: Başka bir malignansi tedavisi için radyasyona maruz kalmış dokularda ilerleyen zamanlarda sarkom geliştiği gözlenmiştir. Yüksek dozlarda radyasyona maruz kalan bölgelerde geliştiği belirtilse de 2000 ila 10000 raddoz aralığı rapor edilmiştir (18). Radyasyon maruziyeti sonrası kemik sarkomları dahil her tür sarkom geliştiği bildirilmiştir (19). Osteosarkomlar, meme radyasyonunu takiben, skapula ve klavikula dahil birçok olağan dışı yerde bildirilmiştir (20); radyasyona bağlı olmayan osteosarkomların çoğu ergenlerde ve genç yetişkinlerde görülürken genellikle yaşlı hastalarda ortaya çıkarlar. Fibrosarkomlar, ışınlamadan sonra ortaya çıkan en yaygın yumuşak doku sarkomudur.

Genetik Faktörler: Nörofibromatozis-1 (NF-1) geninde mutasyona bağlı olarak ailesel nörofibromatozisli bireylerde yaşam boyu %10 oranında malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSKT) gelişme riski bildirilmiştir. Fakat, MPSKT vakalarının büyük çoğunluğunda etiyoloji bilinmemektedir (21). Ailesel retinoblastomu olan hastalarda retinoblastom (RB) genindeki kalıtsal mutasyonların neden olduğu artmış hem kemik hem de yumuşak doku sarkom riski vardır. Benzer şekilde, TP53 tümör baskılayıcı geninde kalıtsal mutasyonların neden olduğu Li-Fraumeni sendromlu ailelerde de sarkom ve diğer kanserler için artmış risk vardır (22).

2.3. Histopatoloji ve alt tiplendirme

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sınıflandırıldığı üzere, 100'den fazla farklı histolojik alt tip mevcuttur (23). Yetişkinlerde ortaya çıkan en yaygın alt tipler şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Yumuşak doku sarkomu olan yetişkin hastalar için histolojiye göre dağılım. MPSKT: Malign periferel sinir kılıfı tümörleri; GİST: Gastrointestinal stromal tümör; İPS: İndiferansiye pleomorfik sarkom

DSÖ yumuşak doku neoplazmalarının çoğunu, tümörün köken aldığı dokuya (yani, tümörün en çok benzediği normal dokulara) göre sınıflandırmaktadır (23). Örnekler arasında liposarkom, sinovyal sarkom, leiomyosarkom (LMS), rabdomyosarkom (RMS), fibrosarkom ve anjiyosarkom bulunur. Bazı durumlarda, histogenez belirsizdir ve isimlendirme histolojik modeli yansıtmaktadır. Örnek olarak, alveolar yumuşak kısım sarkomu (AYKS), epitelooid sarkom ve berrak hücreli sarkomu (BHS) gösterilmektedir.

Histolojik olarak YDS'nin teşhisi, morfolojik patern temelinde yapılır. İmmünohistokimyasal boyama (İHB), genellikle, tümörün köken aldığı dokunun belirlenmesine yardımcı olur. Bazı İHB belirteçleri diğlerlerinden daha karakteristiktir ve histolojik alt türü belirleyen, incelenen belirteçlerin spektrumudur. Örnek olarak:

- Desmin, miyojenik farklılaşmanın tanımlanmasında özellikle değerlidir: RMS ve daha az ölçüde leiomyosarkomda bulunur.

- S100 antijeni ve nörofilamentlerin varlığı, nöral kılıftan kaynaklanan tümörleri düşündürür, ancak bunlar aynı zamanda melanositik farklılaşmaya sahip tümörlerde de bulunur. Sarkomlar arasında BHS ve perivasküler epitelooid hücre tümörlerinde (PEComa) bulunur.
- Sitokeratin, çoğu sarkomda nadiren eksprese edilir, ancak sinovyal veya epitelooid sarkom (her ikisi de sitokeratin içerir) ve fibrosarkomlar (sitokeratin içermeyen) arasında ayırıcı tanı yapmaya yardımcı olabilir.
- Faktör VIII ile ilişkili antijen, endotel kaynaklı tümörlerde bulunur.

Yetişkinlerde görülen en yaygın YDS alt tipleri, liposarkom (üç farklı alt tipi vardır), leiomyosarkom, indiferansiye pleomorfik sarkom (İDS) ve gastrointestinal stromal tümörlerdir (GIST).

Liposarkomlar: Adipositlerin öncülerinden ortaya çıkar ve daha çok ekstremitelerde ve retroperitonda bulunur. Üç ana morfolojik alt grubu vardır: iyi farklılaşmış/farklılaşmamış, miksoid/yuvarlak hücreli ve pleomorfik liposarkomlar (24). Bu alt tipler farklı biyolojik davranışlara sahiptir. İyi diferansiye liposarkomlar düşük metastatik potansiyele sahip iken, yuvarlak hücreli veya pleomorfik tip sarkomlar ise yüksek metastatik potansiyele sahiptir (25). Ekstremitelerde ve gövdede ortaya çıkan bazı iyi diferansiye liposarkomlardan "atipik lipomlar" veya atipik lipomatöz tümörler olarak bahsedilir ve retroperiton, mediasten ve spermatik kord lokalizasyonu ile karşılaştırıldığında bu bölgelerde eksizyonun genellikle küratif olduğu düşünülür (26). Liposarkomların metastaz paternleri de farklıdır. Yumuşak doku bölgeleri ve kemik iliği metastazları (miksoid/yuvarlak hücre liposarkomu, dediferansiye liposarkom), akciğer ve karaciğer metastazlarına göre daha yaygındır. Miksoid ve yuvarlak hücre liposarkomlarında, CHOP geninde t(12; 16)(q13; p11) translokasyonu görülür. İyi diferansiye/dediferansiye liposarkomlarda spesifik kromozomal translokasyonlar tanımlanmamışken, MDM2 ve CDK4'ün amplifikasyonu bu alt tiplerde çok siktir ve bunların tanımlanması teşhis açısından faydalı olabilir. Ayrıca, MDM2 ve CDK4 genlerinin aşırı ekspresyonu da tedavi amacı ile kullanılmaktadır (27). Pleomorfik liposarkomlar genetik olarak farklılaşmamış/sınıflandırılmamış sarkomların pleomorfik varyantına benzemektedir.

Leiomyosarkomlar (LMS): Düz kas farklılaşması ile karakterizedir, retroperiton dahil vücudun tüm bölgelerinde görülebilir. Tipik olarak inferior vena kavanın bir dalından, gastrointestinal sistemden ve uterustan kaynaklanır. Uterustan kaynaklanan LMS'lar, non-uterin olanlara kıyasla farklı gen ekspresyon paternlerine sahip oldukları için farklı bir tümör alt grubudur. Yüzeyel ve derin tümörlerin aksine, kutanöz LMS tipik olarak daha yavaş bir seyir gösterir ve metastaz yapma olasılığı daha düşüktür (28).

Farklılaşmamış/sınıflandırılmamış yumuşak doku sarkomu: Bu alt grup daha önce, YDS'nin en yaygın alt tipi olan malign fibröz histiyositom (MFH) olarak adlandırılan kategorisine dahil edilmişti (10). Bununla birlikte, daha önce MFH olarak tanımlanan birçok sarkom, histoloji ve İHB kullanılarak yeniden analiz edildiğinde birçok patoloğ tarafından diğer alt tipler olarak yeniden sınıflandırılmıştır (23). Farklılaşmamış/sınıflandırılmamış YDS terimi, artık spesifik farklılaşma hatları olmayan sarkomlar için ayrılmıştır (29). Farklılaşmamış/sınıflandırılmamış yumuşak doku sarkomlarının alt kümeleri, histolojik morfolojiyi basitçe tanımlayan pleomorfik (farklılaşmamış pleomorfik sarkom), yuvarlak hücre ve iğsi hücre varyantlarını içerir.

Sinovyal sarkom: Adını sinovyal hücrelere olan histolojik benzerlikten almıştır, ancak kökeni bilinmemektedir. Monofazik ve bifazik olmak üzere iki morfolojik alt tipi vardır. En yaygın prezentasyon şekli, genç erişkinlerde ekstremitelerin yumuşak doku tümörüdür. Çoğu kromozomal translokasyon t(X; 18)(p11; q11) ile karakterizedir.

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri: Ektodermal kökenlidir ve periferik sinirlerden kaynaklanır. Bu tümörlerin yaklaşık %50'si nörofibromatozis tip I hastalarında ortaya çıkar ve pleksiform nörofibromların dejenerasyonundan kaynaklanır. MPSKT'ler genellikle gövde, ekstremiteler ve baş ve boyunda bulunur. MPSKT'lerin teşhisi, değişken histomorfoloji nedeniyle zor olabilir. Karakteristik kromozomal translokasyonlar yoktur. S100 proteininin varlığı tanıya yardımcı olabilir.

Anjiyosarkom: Tipik olarak baş ve boyun veya meme olmak üzere vücudun birçok bölgesinin subkutan dokusunda ortaya çıkan nadir tümörlerdir. Tedavi amaçlı radyasyonun neden olduğu en yaygın tümörlerden biridir, genellikle meme kanseri veya Hodgkin lenfoma tedavisinden sonra görülür ve ortalama gelişim süresi 8-10 yıldır. İHB'da tümör hücreleri, CD31 ve faktör VIII gibi vasküler markerler için pozitif boyanır.

Soliter fibröz tümör (SFT): En sık olarak plevra, pelvis veya dura materea ortaya çıkar ve zaman içindeki yavaş gelişimleri nedeniyle tespit edilmeden önce çok büyük bir boyuta ulaşabilir. Pek çok SFT metastaz riski çok düşük olan iyi huylu tümörler olarak sınıflandırılırken, bazıları hipersellülarite, fokal sitolojik atipi, tümör nekrozu, çok sayıda mitoz ve/veya infiltratif sınırlar nedeniyle malign olarak sınıflandırılır (29). Bu lezyonlar, genellikle birkaç yıllık bir aralıkta, en yaygın olarak kemik, karaciğer ve akciğere daha fazla metastaz yapma kabiliyetine sahiptir. Tümör hücreleri, kök hücre markeri CD34 için pozitif boyanır. Nadiren hastalar, insülin benzeri büyüme faktörü 2'nin (IGF-2) bir formunun aşırı ekspresyonu nedeniyle hipoglisemi ile kendini gösterir. Bu bulgu tümörün rezeksiyonu ile düzelir. Bu tümörler genel olarak bir kimerik transkripsiyon faktörü olarak işlev gören bir NAB2-STAT6 füzyon geni ile ilişkilidir.

Desmoid tümör: Aynı zamanda agresif veya derin fibromatozis olarak da adlandırılan desmoid tümörler sarkom değildir, ancak metastaz yapma kabiliyetinden yoksun fibroblastik doku neoplazmlarını temsil ederler. Bununla birlikte, desmoid tümörler, tam rezeksiyondan sonra bile lokal rekürrens eğilimindedir ve nadir vakalarda lokal morbidite ve ölüme neden olma kapasitesine sahiptirler. Desmoid tümörler tipik olarak sporadik vakalarda ekstremitede veya gebelikle ilişkili olarak (genellikle doğum sonrası düzelirler) karın duvarında ortaya çıkar ve ailesel adenomatöz polipozis (FAP) vakalarında görülebilir. FAP, APC geninin ifade kaybı ile karakterize edilir. Mezenterik desmoidler en yüksek ölüm oranına sahiptir. CTNNB1 gen mutasyonları çoğu sporadik desmoidde bulunur, bunun yerine bazıları APC geni kaybına sahiptir. Spesifik CTNNB1 mutasyonu tipi, nüks riskini tahmin edebilir.

2.4. Klinik bulgular

YDS'dan şüphelenilen bir hastanın ilk değerlendirmesi, kitlenin ilk ne zaman fark edildiği, ne kadar hızlı büyüdüğü ve distal nörovasküler yayılımı düşündüren semptomların olup olmadığının sorgulanması ile başlar. Fizik muayenede kitlenin boyutuna ve derinliğine, bitişik yapılara fiksasyona ve ilişkili ödem veya sinir sıkışması belirtilerine odaklanılmalıdır. Teşhis konulmasında gecikme yaygındır. Hastalar, tümörün ağrısız doğası nedeniyle sıklıkla acil tıbbi yardım istemezler ve hekimler de benign olduğu varsayımları nedeniyle tanıda gecikmelere neden olabilirler (30).

Yumuşak doku kitlesinin ayırıcı tanısı, lipom gibi benign yumuşak doku tümörleri ile beraber sarkom, metastatik karsinom, melanom veya lenfoma gibi malign hastalıkları da kapsmalıdır. Benign yumuşak doku kitlelerinin malign yumuşak doku sarkomlarından en az 100 kat daha yaygın olduğu düşünüldüğünde (29), hangi yumuşak doku kitlelerinin daha ileri değerlendirmeyi gerektirdiğini belirlemek zor olabilir.

YDS'nun en yaygın başvuru şikayeti, giderek büyüyen, ağrısız bir kitledir. Bu tümörler, özellikle uyluk ve retroperitonda oldukça büyük boyuta ulaşabilir. Bazı hastalarda, bir ekstremitede parestezi veya ödem dahil olmak üzere kitle tarafından basıya bağlı ağrı şikayeti olabilir. Nadiren, hastalar ateş ve kilo kaybı gibi B semptomları ile başvurabilir.

Vücudün tüm anatomik bölgelerinde meydana gelir, ancak çoğu ekstremitelerde olur. Amerikan Cerrahlar Koleji tarafından incelenen 4550 yetişkinde anatomik dağılımı şu şekildedir (18):

- Uyluk, kalça ve kasık: %46
- Gövde: %18
- Üst ekstremiteler: %13
- Retroperitoneum: %13
- Baş ve boyun: %9

YDS'nun bazı histolojik tipleri, belirli anatomik bölgelerde daha çok görülür. Örnek olarak, tüm YDS'lerinin sadece %13'ü üst ekstremitelerde bulunurken, tüm epitelooid sarkomların %40-50'si ön kol ve parmaklarda ortaya çıkar. Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümörler adölesan/genç yetişkin erkeklerde görülmektedir ve esas olarak karın boşluğunu ve pelvisi tutmaktadır (31). Liposarkomlar, karın duvarındaki büyük yağ birikintilerinde sık görülmezken, sık bir bölge olan uylukta subkutan yağdan ziyade kas kitlesinin derinliklerinde ortaya çıkarlar.

YDS'ları tümörün agresifliğine bağlı olarak çeşitli oranlarda büyür. Tümörler doku düzlemleri boyunca büyüme eğilimindedir ve sadece nadiren majör fasiyal düzlemleri veya kemiği geçerler.

Genel olarak, bölgesel lenf nodlarına yayılım nadirdir. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezindeki (MSKMM) veri tabanında 1772 sarkom hastasının analizi sonucu, lenf nodu metastazı hastaların %2.6'da tespit edilmiştir (32). Bununla birlikte, bazı

histolojik alt tipler diğerlerinden daha yüksek oranda nodal metastaz riskine sahiptir. En büyük lenf nodu metastazı riski taşıyan histolojiler RMS, sinoviyal sarkom, epitelioid sarkom, BHS ve vasküler sarkomlardır (anjiosarkomlar dahil) (33). Lenf nodu metastazları kötü prognozla ilişkilidir (34).

YDS nüksü lokal nüks veya metastatik hastalık olarak ortaya çıkabilir (35). Lokal rekürrens insidansı anatomik lokalizasyona, rezeksiyonun kapsamına, perioperatif radyasyon tedavisinin kullanımına ve tümör histolojisine bağlıdır.

Genel olarak, hastaların yaklaşık %25'de, primer tümörlerinin başarılı bir şekilde tedavi edilmesinden sonra uzak metastatik hastalık gelişir; boyutu > 5 cm, fasyaya kadar derin olan ve orta veya yüksek dereceli tümörlerde rekürrens insidansı %40-50'dir (36).

En yaygın yayılma paterni hematojendir. Ayrıca, metastaz paterni spesifik sarkom histolojisine bağlı olarak değişir. İlk tanı anında uzak metastatik hastalık varlığı nadirdir, ancak büyük, derin, yüksek dereceli sarkomlarda ve spesifik histolojilerde daha olasıdır. Vakaların %70-80'inde metastatik hastalık akciğerlerdedir (37). Retrospektif bir çalışmada 7.5 yıllık bir dönem boyunca 1170 hasta takip edilmiş ve aşağıdaki bulgular kaydedilmiştir (38):

- Tanı anında uzak metastatik hastalık insidansı %10'du ve metastazların %83'ü akciğerlerde bulunuyordu.
- Fasyaya kadar derin olan tümörlerde daha yüksek akciğer metastazı riski vardı (%9'a karşı %4).
- Tanı anında akciğer metastazı olma riski, yüksek histolojik farklılaşma derecesiyle de artmıştı (yüksek dereceli, orta dereceli ve düşük dereceli tümörler için sırasıyla %12, %7 ve %1.2).
- Akciğer metastazları ile ortaya çıkması en olası histolojik alt tipler yumuşak doku Ewing sarkomu, MPSKT ve iskelet dışı kondrosarkomdu (sırasıyla %25, %16.2 ve %13.6).

Nadir metastatik hastalık yayılım alanları arasında deri, yumuşak dokular, kemik, karaciğer ve beyin bulunur (39).

Tipik metastatik hastalık paterni için bazı istisnalar vardır:

- Yuvarlak hücreli/miksoid liposarkomlarda retroperiton, karın, kemik (özellikle omurga) ve paraspinal yumuşak dokuya ekstrapulmoner metastazlar yaygın görülür (40).
- Retroperitoneal sarkomlar, özellikle leiomyosarkomlar sıklıkla karaciğere ve akciğerlere metastaz yapar.

2.5. Tanı

2.5.1. Moleküler tanı yöntemleri

Bir dizi histolojik alt tip, spesifik kromozomal translokasyonlarla ilişkilidir (**tablo 1**) ve moleküler teknikler (floresans in situ hibridizasyon [FISH] ve ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu [RT-PCR]) bu tümörlerin teşhisine yardımcı olabilir. Prospektif bir çalışmada, moleküler yöntemlerin belirli sarkomlarda histolojik tanıları değiştirebileceği gösterilmiştir ve bu tür testlerin zorunlu olarak kabul edilmesi gerektiği tartışılmıştır (41).

Taze sarkom örneklerindeki rutin sitogenetiklerin yerini büyük ölçüde, parafine gömülü materyal üzerinde gerçekleştirilebilen FISH probları almıştır. FISH testi, ayırıcı tanının daraltıldığı, ancak histoloji ve İHB'ninyetersiz kaldığı durumlarda sarkom alt tipini belirlemede yardımcı olabilir. Bununla birlikte, translokasyonla ilişkili bir tümörden klinik prezentasyona (örn., Ewing sarkomu) bağlı olarak yüksek oranda şüphelenildiğinde, biyopsi sırasında patoloğa danışarak sitogenetik analiz için taze doku göndermek mantıklıdır.

Tablo 1. Yumuşak doku sarkomlarında spesifik kromozomal translokasyonlar

Translokasyon	Gen	Füzyon gen tipi
Ewing sarkomu t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(2;22)(q35;q12) t(16;21)(p11;q24)	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG EWSR1-ETV1 EWSR1-FEV FUS-ERG	Transkripsiyon faktörü Transkripsiyon faktörü Transkripsiyon faktörü Transkripsiyon faktörü Transkripsiyon faktörü
Berrak hücreli sarkom t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1	Transkripsiyon faktörü
Miksoid kondrosarkom		

t(9;22)(q22-31;q11-12)	EWSR1-NR4A3	Transkripsiyon faktörü
Miksoïd liposarkom t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-CHOP EWSR1-CHOP	Transkripsiyon faktörü Transkripsiyon faktörü
Alveolar rabdomyosarkom t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	PAX3-FOXO1A* PAX7-FOXO1A*	Transkripsiyon faktörü Transkripsiyon faktörü
Sinovyal sarkom t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1, SSX2, SSX4	Transkripsiyonu değiştirmek için kromatin remodellingi
Dermatofibrosarkom t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB	Büyüme faktörü
Konjenital fibrosarkom t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3	Transkripsiyon faktör reseptörü
Alveolar yumuşak kısım sarkomu t(X;17)(p11.2;q25)	ASPL-TFE3	Transkripsiyon faktörü
Soliter fibröz tümör 12q13 inversiyonu	NAB2-STAT6	Transkripsiyon faktörü
Epiteloid hemanjiöendotelyoma t(1;3)(p36;q25)	WWTR1-CAMTA1	Transkripsiyon faktörü
İndiferansiye yuvarlak hücreli sarkom t(X;X)(p11;p11) t(4;19)(q35;q13)	BCOR-CCNB3 CIC-DUX4	Hücre siklüsü progresyonu Transkripsiyon faktörü

2.5.2. Radyolojik tanı yöntemleri

Yumuşak doku kitlesinin etiyojisinin tanımlanmasına, cerrahi rezeksiyon için birincil tümörün boyutunun belirlenmesine ve metastatik hastalığın varlığının veya yokluğunun belirlenmesine yardımcı olmak için kullanılır.

Direkt Radyolojik Görüntüleme: Kas ile benzer dansitede olması nedeniyle direkt radyolojik incelemede kontrast rezolüsyonu çok zayıftır (42). Ancak direkt radyolojik inceleme ile elde olabilecek bazı bulgularayırıcı tanıda yol gösterici olabilir. Kitle içinde kalsifikasyon veya komşu kemikte invazyon saptanması önemli bulgulardır. Bir çok benign lezyonun yanı sıra sinoviyal sarkom, AYKS ve epiteloid sarkomda tümör içinde kalsifikasyon görülebilir (43).

Ultrason (US): Kolay yapılabilen, hızlı ulaşılabilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olup daha çok yüzeysel yerleşimli yumuşak doku tümörlerinin ilk değerlendirme yöntemidir. Ultrason lezyonun iç yapısının kistik/solid ayrımında en hızlı bilgilendirici yöntemdir. Bu özelliği ile US rehberliğinde lezyonun solid kısmından biyopsi yapmak mümkündür (42). Ayrıca renkli Doppler US ile tümör damarlanmasını değerlendirmek veseçilmiş olgularda tedavi takibi yapmak mümkündür. Postoperatif sıvı birikimleri de US ile değerlendirilebilir (44).

Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme: Multiplan görüntüleme yeteneği, üstün yumuşak doku rezolüsyonu ile tanı, evreleme ve tedavi takibinde önemli bilgiler vermektedir (45). Yumuşak doku tümörlerinde MR görüntüleme endikasyonları şunlardır:

- Lezyon saptanması
- Lezyonun karakterizasyonu ve ayırıcı tanısı
- Tümörün lokal evrelemesi
- Tedavi takibi
- Biyopsi planlaması

YDS'de MR görüntüleme ile tümörün sinyal özellikleri, sinyal homojenitesi, boyut ve sınır özellikleri değerlendirilmelidir. Bu özelliklerin doğru bir biçimde tanımlanması tedavi planlaması için yol göstericidir. Yumuşak doku tümörleri geniş ve heterojen bir grup olup farklı sinyal özellikleri göstermektedir. Sinyal özelliklerinin değerlendirilmesinde T1-ağırlıklı (A) ve T2-A sekanslar esas alınmaktadır. T1-A sekansta lezyonun sinyal özelliği cilt altı yağ dokusuna göre değerlendirilir. Yağ dokusu bu sekansda hiperintens, kas dokusu ara sinyalde, kortikal kemik, tendonlar ise hipointens olarak izlenmektedir. T2-A sekanslarda yağ dokusunun baskılandığı (YB) teknik kullanılır ve kas dokusuna göre değerlendirme yapılır. Kas dokusundan daha parlak olan lezyonlar hiperintens görünümde olup, sıvı içeren tüm yapılar bu gruptadır. Bu özelliklere göre T1-A görüntülerde yağ dokusu, methemoglobin ve kitle içindeki yüksek proteinöz içerik hiperintens görünümündedir. T2-A da hipointens olan lezyonlar, kalsifikasyon, fibrozis ve hemosiderindir. T2-A da solid kitleler, miksoid lezyonlar, granülasyon dokusu ve sıvı hiperintens olarak izlenir. Bu sinyal özellikleri ile lipom, hemanjiyom, gangliyon, Baker kisti, hematoma, bursit ve anevrizma gibi lezyonlara

diğer yapısal özellikleri de dikkate alınarak MR ile tanı koymak mümkün olabilir. Ancak yumuşak doku sarkomları ve bazı benign tümörler (agresif fibromatozis gibi) T1-A sekansta hipointens, T2-A sekansta heterojen hiperintens yapı gösterirler (42).

Tümörün boyutu ve sınırları tedavi planlaması için önemlidir. Benign tümörler çoğunlukla 5 cm'den küçük ve düzgün sınırlı iken malign tümörler 5 cm'den büyük ve düzensiz sınırlıdır. Ayrıca malign tümörlerin çevresinde T2-A YB sekansta peritümöral ödemin olması önemli bir bulgudur. Ancak sinyal özelliklerinde olduğu gibi her iki grup arasında çakışmalar da olabilir (46).

Tümörün anatomik yerleşimi de doğru tanımlanmalıdır. Ekstremitte tümörlerinde lezyon cilt altı yağ dokusunda, kas içinde (intramuskuler), kasplanları arasında (intermuskuler), eklem çevresinde veya eklem içinde olabilir. Ayrıca fasya invazyonları da iyi tanımlanmalıdır. Yumuşak doku tümörlerinde T2-A sekansta izlenen heterojen hiperintens görünüm içinde solid tümör alanları, yanında nekroz ve kanama komponentleri de mevcuttur. Bu alanların ayrımı lezyonun karakterizasyonu ve biyopsi planlaması için önemlidir. İntravenöz paramanyetik kontrast madde kullanımı ile de bu ayrımı yapmak mümkündür. Tümör görüntülenmesinde kontrast madde sonrası hızlı veseri çekimlerin yapıldığı dinamik MR (D-MR) da kullanılmaktadır. D-MR fizyolojik bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde, kontrast madde uygulanmasından önce, uygulama sırasında ve uygulamayı takiben ilk 5 dakika içinde seri görüntüler elde olunmaktadır. Dinamik inceleme ile doku perfüzyonu, doku vaskülarizasyonu, kapiller geçirgenlik ve interstisyel aralığın volümü hakkında bilgi sağlanmaktadır (47).

Lokal tümör evrelemesinde lezyonun kompartmanı içi veya dışında yerleşimi ve komşu olduğukemik, eklem ve damar-sinir paketine invazyonu göz önüne alınmaktadır. Lokal tümör evrelemesinde tedavi planında en etkili faktörler damar-sinir paketi ve kemik invazyonudur. Rutin MR inceleme ile damar-sinir paketi invazyonu kuşkusu olan vakalarda MR anjiyografiden de faydalanılabilir (43).

Kardiyak anjiyosarkom ve AYKS'nun santral sinir sistemi (SSS) metastaz riski yüksek olduğu için bu vakalarda beyin MR görüntülemesi önerilir (48). Kardiyak olmayan anjiyosarkomlar ve diğer yumuşak doku sarkomlarında, nörolojik belirti veya semptomlar olmadıkça SSS görüntülemesi önerilmiyor.

Yuvarlak hücreli/miksoid liposarkomlu hastalarda rutinvertebra MR görüntülemesi için yeterli kanıt olmasa da, bazı klinisyenler kemik metastazı riskini göz önüne alarak tarama yapılmasını önermektedirler.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Akciğer metastazı eğilimi göz önüne alındığında, ekstremiteler/gövdede yumuşak doku sarkomu olan tüm yeni tanı konmuş hastalarda pulmoner metastatik hastalığı değerlendirmek için göğüs görüntülemesi önerilir (49). Pulmoner metastaz riski yüksek olan hastalarda (örn. tümörler > 5 cm veya derin yayılmış veya orta veya yüksek derece) akciğer radyografisi (CXR) yerine akciğer BT'si öneriliyor. Küçük akciğer nodüllerini tespit etmede daha yüksek duyarlılığı nedeniyle BT taraması sıklıkla tercih edilirken, bunun tek başına CXR'ye göre fayda sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir. Amerikan Radioloji Koleji (ACR) tarafından her iki modalitenin de bu amaç için oldukça uygun olduğu düşünülmektedir (50).

Yuvarlak hücreli/miksoid liposarkomlarda karın ve retroperitoneuma metastazların araştırılması, batin ve pelvisin BT görüntülemesi önerilir (51). Bazı klinisyenler bu yaklaşımı, lenf nodu metastazı riski taşıyan, alt ekstremiteleritutan ve seçilmiş histolojileri (örneğin, anjiyosarkomlar, epitelooid sarkom ve berrak hücreli sarkom) olan hastalara da önerebilir (52).

Kemik invazyonunun teşhisi en iyi, düz radyografilerde veya kemik pencere BT'de kortikal kemik kaybının gösterilmesiyle konur (53).

PET-BT (Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi): F-18 izotopu ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (F-18 FDG) PET ve BT kombinasyonu sarkomların evrenmesi ve ileri hastalıkta tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır (42). Ancak kemoterapi sırasında kullanılan ifosfamidin tümör içinde inflamatuvar yanıtı arttırdığı bilinmektedir. Bu nedenle de ifosfamid kombinasyonunun kullanıldığı tedavilerde neoadjuvan tedaviyi takiben SUV değerinde yükselme yanılılıkla kötü yanıtlar yorumlamaya neden olabilmektedir, özellikle büyük ve iç yapısı heterojen tümörlerde budurum daha belirgin olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada neoadjuvan tedavi sonrası SUV değerinde %35 ve üzerindeki azalmanın iyi yanıtı belirlemede %100 duyarlılık, %67 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (54).

2.5.3.Biyopsi

YDS şüphesi olan lezyonlarda biyopsi teknik olarak zor olmasa da, yapılması ve planlanması dikkatlice, nihai rezeksiyon gözönünde bulundurularak yapılmalıdır (42). Yumuşak doku kitlelerinin çoğunda tru-cut biyopsi minimal invaziv olarak ayaktan uygulanabilir. İnce iğne biyopsisinin aksine tru-cut biyopside doku yapısı korunur. Tru-cut biyopsisinin %84-90 oranında tanısal doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ayaktan yapılabilmesi nedeniyle eksizyonel biyopsiye göre hasta ve sağlık sistemi için maliyet avantajına sahiptir (55).

Sinoviyal sarkom, epiteloidsarkom, RMS ve BHS'da lenf nodu metastazının daha sık görüldüğü akılda bulundurulmalıdır. Lenf nodu metastazları yaklaşık %6 olarak tahmin edilmektedir. Biyopsi sonucu bu tanılardan biri gelen hastalarda dikkatli bir fizik muayene ve görüntülemelerin büyümüş lenf nodları açısından tekrar gözden geçirilmesi gerekir. Eğer büyümüş lenf nodu saptanırsa rezeksiyon sırasında sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmekle birlikte, bunun uzun dönem sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır (56).

Derin yerleşimli tümörlerde BT veya US eşliğinde biyopsiler alınmalıdır. Perkütanöz yolla tanı için yeterli materyal alınamadığı durumlarda veya kitlenin çok küçük olduğu ve eksizyonel biyopsi ile cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde tam olarak eksize edilebileceği tümörlerde ise açık biyopsi tercih edilmelidir (57).

2.6. Evreleme

En yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi, Uluslararası Kanser Savaş Örgütü ve AJCC'nin ortak çalışmasıyla geliştirilen tümör, nod, metastaz (TNM) sistemidir. AJCC TNM sisteminde, yumuşak doku sarkomlarının evrelerini belirlemek için tümör boyutu (T), lenf düğümü tutulumu (N), uzak metastazların varlığı veya yokluğu (M) ve histolojik derece (G) kullanılır. TNM evreleme sınıflandırmasının en yeni versiyonu tablo 2'de gösterilmiştir (58).

Tablo 2. Yumuşak doku sarkomunun AJCC TNM evrelemesi

Primer tümör (T)	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör kanıtı yok
T1	Tümörün en büyük boyutu 5 cm veya daha küçük
T2	Tümörün en büyük boyutu 5 cm'den büyük ve 10 cm veya daha küçük
T3	Tümörün en büyük boyutu 10 cm'den büyük ve 15 cm veya daha küçük
T4	Tümörün en büyük boyutu 15 cm'den büyük
Bölgesel lenf nodları (N)	
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
Uzak metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Histoloji derecesi (G)	
Gx	Histolojik derece değerlendirilemiyor
G1	Toplam farklılaşma, mitotik sayım ve nekroz skoru 2 veya 3
G2	Toplam farklılaşma, mitotik sayım ve nekroz skoru 4 veya 5
G3	Toplam farklılaşma, mitotik sayım ve nekroz skoru 6, 7 veya 8

2.7. Prognostik faktörler

En önemli prognostik faktörler histolojik derece, tümör boyutu ve tanı anındaki patolojik evredir. TNM sınıflamasına göre evre I, II ve III hastalık için beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %86, %72 ve %52 olarak saptanmıştır. Histolojik derece, malignite derecesinin ve uzak metastaz ve sarkomdan ölüm olasılığının bağımsız bir göstergesidir. Ancak, lokal nüksü predikte etme özelliği zayıftır. Tümör boyutu arttıkça lokal rekürrens ve uzak metastaz geliştirme riski önemli ölçüde artar (59). Yapılan bir çalışmada yüksek dereceli tümörlerde uzak metastaz sıklığı (60):

- Tümörler ≤ 2.5 cm: % 6
- Tümörler 2.6-4.9 cm: % 23
- Tümörler 5-10 cm: % 38
- Tümörler 10.1-15 cm: % 49
- Tümörler 15.1-20 cm: % 58
- Tümörler > 20 cm: % 83

2.8. Tedavi

2.8.1. Cerrahi tedavi

Lokalize hastalık için cerrahi standart tedavidir ve sarkom tedavisinde uygun eğitimi almış bir cerrah tarafından yapılmalıdır. Cerrahinin birincil amacı, tümörü normal doku sınırı ile tamamen çıkarmaktır. Kabul edilebilir bir normal doku sınırı genel olarak 1 cm yumuşak doku veya eşdeğeri (örneğin bir fasya tabakası) olarak kabul edilir. Bununla birlikte, bazen anatomik kısıtlamalar, kritik anatomik yapıların (ana sinirler veya kan damarları gibi) feda edilmeden gerçek bir geniş rezeksiyonun mümkün olmadığı anlamına gelir ve bu durumda planlı bir mikroskopik pozitif cerrahi sınır bırakmak kabul edilebilirdir (61). Düşük lokal rekürrens ve metastaz riskine sahip bir grup düşük dereceli tümör olduğu bilinmektedir (örn. atipik lipomatöz tümörler) ve bunlara planlı marjinal eksizyon yapılabilir. Bazı durumlarda ise amputasyon en uygun cerrahi seçenek olabilir. Net sınırlar elde etmek için kompartmanektomi veya önemli kas rezeksiyonunun gerekli olduğu durumlarda, serbest işleyen rekonstrüksiyon veya pediküllü, birincil cerrahi sırasında kas transferi düşünülebilir. Bu, hasta için tek bir ameliyat seansı avantajına sahiptir, ancak histolojik olarak net sınırlar doğrulanmadan önce kesin bir rekonstrüktif işlem gerçekleştirme riski vardır. Ameliyat geçirmiş ve planlanmamış cerrahi sınırı pozitif olan hastalar için, kabul edilebilir morbidite ile yeterli sınırlar elde edilebiliyorsa, yeniden eksizyon yapılmalıdır (62).

Makroskopik rezidüel hastalık kötü prognoza neden olur ve postoperatif radyoterapi eklense bile lokal kontrole ulaşılması olası değildir (63). Boyutu veya konumu nedeniyle sınırda rezektabl kabul edilen tümörlü hastalar, kemoterapi veya radyoterapi ile neo-adjuvan tedavi için düşünülmelidir (64). Yüksek yanıt oranı nedeniyle miksoid liposarkom için ameliyat öncesi radyoterapi her zaman düşünülmelidir (65).

Metastatik hastalık varlığında primer tümörün cerrahi rezeksiyonu palyatif bir işlem olarak bir seçenek olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, radyoterapi veya kemoterapi daha uygun olabilir ve karar hastanın muhtemel prognozu, semptomları (örn. ağrı veya ülserasyon), komorbidite, ameliyatın beklenen morbiditesi, histolojik alt tipi ve kapsamı gibi faktörleri dikkate alınmalıdır (62).

2.8.2. Radyoterapi

Hem ameliyat öncesi hem de sonrası radyoterapi, çoğu orta veya yüksek dereceli YDS için standart yaklaşım olarak kabul edilir (66). Düşük dereceli tümörlü hastaların çoğuna radyoterapi uygulanmamaktadır. Bununla birlikte, yakın veya eksik eksizyon sınırlarına sahip büyük, derin tümörleri olanlarda, özellikle ileride daha fazla cerrahi sınırlayabilecek hayati yapılara komşu ise yeniden eksizyonun mümkün olmadığı hastalar için düşünülmelidir. Kompartman rezeksiyonu veya amputasyon geçirmiş hastalar, sınırların net olduğu varsayılarak adjuvan radyoterapiye ihtiyaç duymazlar. Önerilen postoperatif radyasyon dozu 1.8-2 Gy fraksiyonlarında 60–66'dır (67). Ekstremitte sarkomları için daralan bir alan kullanan iki fazlı bir teknik yaygın olarak kullanılmaktadır, başlangıçta daha büyük hacme 50 Gy, ardından daha küçük hacme 10-16 Gy olarak uygulanır. Alan kritik yapılar içeriyorsa (örneğin, brakial pleksus) bu dozun azaltılması gerekebilir. Tedavi hacmini optimize etmek, doz uyumluluğunu artırmak ve toksisiteyi azaltmak için yoğunluk ayarlı radyasyon tedavisi (IMRT) düşünülmelidir (68).

Tümörün yerleşim yeri, lokal invazyon veya rezeksiyonun kabul edilemez morbiditeye veya kötü fonksiyonel sonuca yol açması nedeniyle unrezektabl olarak kabul edilebilir. Bu durumlarda radyoterapi, lokal nüks oranları yüksek olmasına rağmen, zaman zaman kalıcı bir remisyon sağlayabilir. Tedavi yanıtları tümör boyutu, derecesi ve radyasyon dozu ile ilişkili gibi görünmektedir; 60 Gy'in üzerindeki dozlar kullanılmaktadır. Yaşamı sınırlayan önemli komorbiditeleri olan hastalarda daha düşük dozda palyatif radyoterapi bir tedavi seçeneği oluşturmaktadır (62).

2.8.3. Kemoterapi

Çoğu YDS için adjuvan kemoterapinin rolü kanıtlanmamıştır. Nükseden hastalığın tedavisi palyatiftir ve bu nedenle iyileşmenin en iyi şansı birincil tedavidir. Nüks için kurtarma tedavisinin zor olacağı kardiyak sarkom gibi özellikle kötü prognozlu alt tiplerde, adjuvan kemoterapi başlanması düşünülmelidir. Lokal nüksün tedavi edilemeyeceği veya komşu yapıların, örneğin omuriliğin hassasiyeti nedeniyle yeterli radyoterapinin uygulanmadığı diğer durumlarda da düşünülmelidir. 1997'de yayınlanan bir meta-analizde, adjuvan kemoterapi ile lokal kontrol ve progresyonsuz

sağkalımda bir gelişme bildirdi; ancak, genel sağkalım yararına doğru bir eğilim olmasına rağmen, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (69).

YDS için en büyük adjuvan kemoterapi çalışması olan EORTC'den elde edilen son verilerde tedavi alan hastalarda lokal kontrol, relapssız sağkalım veya genel sağkalımda kemoterapiden herhangi bir net fayda olmadığı saptanmıştır (70). Bununla birlikte, ilginç bir şekilde, belki de gelişmiş cerrahi teknikler ve adjuvan radyoterapi kullanımının artması nedeniyle, önceki çalışmalara kıyasla her iki çalışma kolunda da iyileşmiş sağkalım göstermiştir. Şimdiye kadar yapılan adjuvan tedavi denemelerindeki sorunlardan biri, tüm sarkomlar için standart bir kemoterapi kombinasyonunun kullanılmasıdır. Spesifik sarkom alt tipleri için daha etkili tedaviler geliştirildikçe, bunların adjuvan ortamında daha büyük bir fayda sağlanacağı umulmaktadır(62).

Neo-adjuvan kemoterapiyi destekleyen veriler, esas olarak retrospektif seriler ve faz 2 çalışmalarla sınırlıdır (71). Bununla birlikte, sınırda rezeke edilebileceği düşünülen büyük ve yüksek dereceli tümörleri olan hastalar için ameliyat öncesi kemoterapi veya kemoradyoterapi düşünülebilir (72). Hastanın yaşı ve herhangi bir komorbiditesi, tümörün histolojisi ile birlikte dikkate alınmalıdır. Farklı histolojik alt tipler arasında kemosensitivitede geniş bir varyasyon vardır. Tümör kemosensitif ise ve kritik organlara komşuysa, kemoterapi potansiyel olarak tümörü konservatif cerrahi için uygun hale getirebilirken, aksi takdirde daha radikal cerrahi gerekli olacaktır (62).

Metastatik YDS'da hastaların ilk basamak tedavinin bir parçası olarak antrasiklin kullanılması gerekip gerekmediğini veya histolojiye göre ilk olarak başka ajanların düşünülmesi gerekip gerekmediğini ölçmek için doksorubisine potansiyel yanıtları açısından değerlendirilmelidir.

Performans durumu iyi olan, komorbiditeleri az olan ve antrasiklinlere duyarlılığı olduğu bilinen bir YDS histolojisine sahip hastalar için birinci basamak tedavi ifosfamidsiz veya ifosfamidle birlikte doksorubisindir. Eğer hasta semptomatik ise ve acil tümörün küçülmesi sağlanmak isteniyorsa o zaman tek başına doksorubisin yerine doksorubisin artı ifosfamid kullanılır (73).

Antrasiklinlere duyarlı olmayan ileri veya metastatik YDS histolojisine sahip hastalar için, başlangıç tedavisi olarak başka seçenekler sunulabilir:

Alveolar yumuşak kısım sarkomu ve ekstraskletal miksoid kondrosarkom gibi histolojileri olan hastalar için, sistemik tedavinin başlatılmasından ziyade gözlem öneriliyor. Semptomatik veya ilerleyici hastalığı olanlar için ise araştırma seçeneği yoksa pazopanib veya sunitinib kullanılabilir.

Hemanjiyoperisitoma için, dakarbazin, temozolomid ve bevasizumab kombinasyonu, pazopanib veya sunitinib tercih edilebilir.

Rekürren veya rezeke edilemeyen tenosinoviyal dev hücreli tümörü olan hastalar için seçenekler, peksidartinib veya klinik araştırmalardır.

Rezeke edilemeyen, tekrarlayan veya metastatik dermatofibrosarkom protuberans için ise imatinib endike olabilir (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hasta Özellikleri

Çalışmaya, 2010-2019 yılları arasında Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Onkoloji Hastanesi'nde yumuşak doku sarkomu tanısı alan 18 yaş ve üstü 60 hasta dahil edilmiştir. Retrospektif olarak dosya taraması yapılmıştır. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığının 04.11.2020 tarihli ve 2020/323 karar no'lu etik kurul onayı başlatıldı. Hastaların bilgilerine dosya kayıtlarından veya hastane otomasyon sisteminden ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Patolojik olarak konfirme edilmiş yumuşak doku sarkomu alan hastalar
- 18 yaş ve üzeri hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Uterus sarkomları ve gastrointestinal stromal tümör tanılı hastalar
- Dosya verileri yetersiz olan hastalar

Değerlendirilen parametreler:

- Yaş,
- Cinsiyet,
- Ek hastalık durumu
- Patolojik alt tip,
- Tanı anında hastalığın evresi,
- Tanı tarihi,
- Metastaz tarihi,
- Cerrahi sınır durumu,
- Metastaz varlığı,
- Adjuvan tedavi durumu,

- Adjuvan tedavi rejimleri,
- Tedavi başlangıç ve bitiş tarihi,
- Nüks durumu,
- Nüks tarihi,
- Nüks yeri,
- Nüks sonrası aldığı tedavi,
- Son durumu,
- Son kontrol tarihi,
- Ölüm tarihi kaydedilmiştir.

Hastaların evrelemedesinde Uluslararası Evreleme Komitesi tarafından yayınlanan son Tümör-Nod-Metastaz (TNM) evrelemesi kullanılmıştır. Tedavi yanıtı değerlendirilmesinde RECIST kriterleri kullanılmıştır (75). RECIST kriterlerine göre, tam yanıt tüm hedef lezyonların kaybolması; parsiyel yanıt tedavi almadan önceki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %30 azalma olması; stabil hastalık hedef lezyon parsiyel yanıt kadar küçülmemiş, progresif hastalık kadar büyümemiş; progressif hastalık tedavi almadan önceki hedef lezyonlarının çaplarının toplamında en az %20 artış olması ve/veya bir ya da daha fazla yeni lezyonun oluşmasıdır. Tedaviye yanıt olarak tam yanıt, parsiyel yanıt veya stabil yanıt saptanması kabul edildi (75)

Ölüm tarihleri hastane otomasyon sistemi ile onkoloji kliniğine ait hasta dosyalarından ve telefonla ulaşılan hasta yakınlarından elde edilmiştir. Yaşayan hastalar için son kontrol tarihleri esas alınmıştır.

3.2. İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma ile kategorik değişkenler için frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Genel Sağkalım (GS) için tüm hastalarda tanı tarihinden ölüm tarihine kadar olan süre; hastaliksız sağkalım (HS) için tanı anında metastazı olmayan hastalar için tanı tarihinden metastaza kadar geçen süre; progresyonsuz sağkalım (PS) için tüm hastalarda metastaz gelişenler için kemoterapi başlangıç tarihinden bitiş veya ölüm tarihine kadar olan süre olarak hesaplanmıştır. Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım analizleri yapılmıştır ve grupların karşılaştırılmasında Log-rank testi kullanılmıştır. Analizler

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık seviyesi seçilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya yumuşak doku sarkomu tanısı ile hastanemizde tedavisi ve takibi yapılan 60 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 49.5 (22-83) idi ve 50'si (%83.3) 65 yaşından küçük idi. Hastaların 36'sı (%60) erkek (E) ve 24'ü (%40) kadın (K) cinsiyette olup E/K oranı: 1.5 idi. Hastaların %45'inde sigara kullanım öyküsü vardı. Ondört hastada ek hastalık mevcuttu. En sık diyabetes mellitus (9 hasta) ve hipertansiyon (8 hasta) mevcuttu. Tablo 3'te hastaların demografik özellikleri gösterildi.

Tablo 3.Hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellik	Hasta sayısı (n=60) n (%)
Yaş (yıl) (ortalama)	49.5±16.1
Yaş grubu	
<65	50 (83.3)
≥65	10 (16.7)
Cinsiyet	
Erkek	36 (60)
Kadın	24 (40)
Sigara kullanımı	
Var	27 (45)
Yok	33 (55)
Ek hastalık durumu	
Var	14 (23.3)
Yok	46 (76.7)

Hastaların klinik ve patolojik özellikleri tablo 4'te gösterildi. Hastaların başvuru sırasındaki semptomları sırasıyla; şişlik-kitle (46 hasta, %76.6), karın ağrısı (6 hasta, %10) ve dispne (5 hasta, %8.3) idi. Kırk hastaya (%66.7) total kitle eksizyonu ve 20 (%33.3) hastaya ise yalnızca kitleden biyopsi işlemi ile tanı konulmuştu.

Tümör yerleşim yerlerine göre hastaların 13'ünde (%21.7) intraabdominal ve retroperiton; 47'sinde (%78.3) ekstremitel/baş-boyun ve diğer vücut bölgelerinde idi. Patolojik alt tiplere göre analiz edildiğinde hastaların 20'si (%33.3) liposarkom; 12'si

(%20) undiferansiye pleomorfik sarkom; 11'i (%18.3) Ewing sarkom, 11'i (%18.3) sinovyal sarkom; 3'ü (%5) fibrosarkom ve 3'ü (%5) anjiosarkom tanısı mevcuttu. Tanı anında hastaların 48'i (%80) lokal evrede ve 12'si (%20) metastatik evrede idi.

Tablo 4.Hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Klinik ve patolojik özellikler	Ortalama Hasta sayısı (n=60) n (%)
Başvuru semptomu	
Kitle	46 (76.7)
Karın ağrısı	6 (10)
Dispne	5 (8.3)
Diğer semptomlar	10 (16.7)
İlk tanı şekli	
Total eksizyon	40 (66.7)
Subtotal eksizyon	0 (0)
Biyopsi	20 (33.3)
Tümör yerleşim yeri	
Ekstremitte/baş-boyun ve diğer vücut	47 (78.3)
İntraabdominal ve retroperiton	13 (21.7)
Patolojik alttip	
Liposarkom	20 (33.3)
Undiferansiye pleomorfik sarkom	12 (20)
Ewing sarkomu	11 (18.3)
Sinovyal sarkom	11 (18.3)
Fibrosarkom	3 (5)
Anjiosarkom	3 (5)
Tanı anında evre	
Lokal	48 (80)
Metastatik	12 (20)

Hastaların tümör çapı ortalama 11.7 ± 10.6 cm idi. Kırkdört hastanın tümör çapı 5 cm'in üzerinde idi. On dört hastada düşük grade, 22 hastada orta grade, 24 hastada yüksek

grade tümör saptandı. Hastaların 14'ünde tümör nekrozu ve 3'ünde lenf nodu tutulumu mevcuttu. Tablo 5'de tümör özellikleri gösterildi.

Tablo 5. Hastaların tümör özellikleri

Tümörün Özellikleri	Hasta sayısı (n=60) n (%)
Tümör çapı grubu	
<5 cm	16 (26.7)
≥5 cm	44 (73.3)
Cerrahi sınır	
R0	32 (55.2)
R1	18 (31.1)
R2	0 (0)
Bilinmiyor	4 (6.9)
Mitotik indeks, /10 HPF	
0-9 mitoz	14 (23.3)
10-19 mitoz	23 (38.3)
>20 mitoz	23 (38.3)
Grade	
Düşük	14 (23.3)
Orta	22 (36.7)
Yüksek	24 (40)
Tümör nekrozu	
Var	14 (23.3)
Yok	39 (65)
Bilinmiyor	7 (11.7)
Lenf nodu tutulumu	
Var	3 (5)
Yok	57 (95)

R:Rezeksiyon HPF:High power field

Tablo 6'da hastaların metastaz özellikleri özetlendi. İlk metastaz gelişme yerine göre analiz yapıldı. Onaltı (%26.7) hastada ekstremitte, 17 (%28.3) hastada akciğer, 8 (%13.3) hastada kemik bölgesinde idi. Hastaların takipleri sürecinde metastaz gelişme bölgelerine göre değerlendirildi. Yirmibir (%35) hastada ekstremitte, 21 (%35) hastada akciğer, 11 (%18.3) hastada kemik ve 29 (%48.3) hastada diğer organ metastazları saptandı. Metastaz cerrahisi işlemi 26 hastaya uygulandı.

Tablo 6.Hastaların metastaz özellikleri

Metastaz Özelliği	Hasta sayısı (n=60) n (%)
İlk metastaz yeri	
Ekstremitte	16 (26.7)
Akciğer	17 (28.3)
Kemik	8 (13.3)
Diğer	23 (38.3)
Son metastaz bölgesi	
Ekstremitte	21 (35)
Akciğer	21 (35)
Kemik	11 (18.3)
Diğer	29 (48.3)
Metastaz cerrahisi	
Yapıldı	26 (43.3)
Yapılmadı	34 (56.7)

Tanı anında lokal evrede olan 48 hastanın 31'ine (%64.5) adjuvan tedavi uygulandı. Yirmi dört (%77.4) hasta adjuvan KT aldı ve hastaların hepsine IMA protokolü uygulandı. Onaltı (%51.6) hasta adjuvan RT aldı. Adjuvan tedavi alan 18 hastada metastaz saptandı.

Tanı anında metastatik evrede olan 12 hasta ve lokal evrede iken takiplerinde metastaz gelişen 35 hasta mevcuttu. Tablo 7'de hastalara metastatik evrede uygulanan tedaviler özetlendi.

Hastaların 38'ine (%80.2) 1. seri KT uygulandı. Ondört (%36.8) hastaya IMA ve 10 (%26.3) hastaya gemitabin+dosetaksiel kombinasyon tedavileri verildi. Hastaların 11'inde uygulanan tedaviye yanıt olduğu saptandı.

Yirmidört (%63.2) hastaya metastatik evrede 2. seri tedavi uygulandı. Dokuz (%37.5) hastaya pazopanib ve 5 (%20.8) hastaya IMA tedavileri verildi. Yedi hastada tedavi yanıtı mevcuttu.

Metastatik evrede olan 13 (%54.2) hastaya 3. seri tedavi uygulandı. En sık olarak (%30.7) gemcitabin+doksetaksel kombinasyon tedavisi uygulandı. 3 hastada tedaviye yanıt mevcuttu.

Altı (%46.2) hastaya ise metastatik evrede 4.seri tedavi verildi. Hastaların 5'inde (%83.3) tedaviye yanıtızsızlık mevcuttu.

Yirmibir (%35) hastaya metastatik evrede vücudun çeşitli bölgelerine palyatif RT uygulandı.

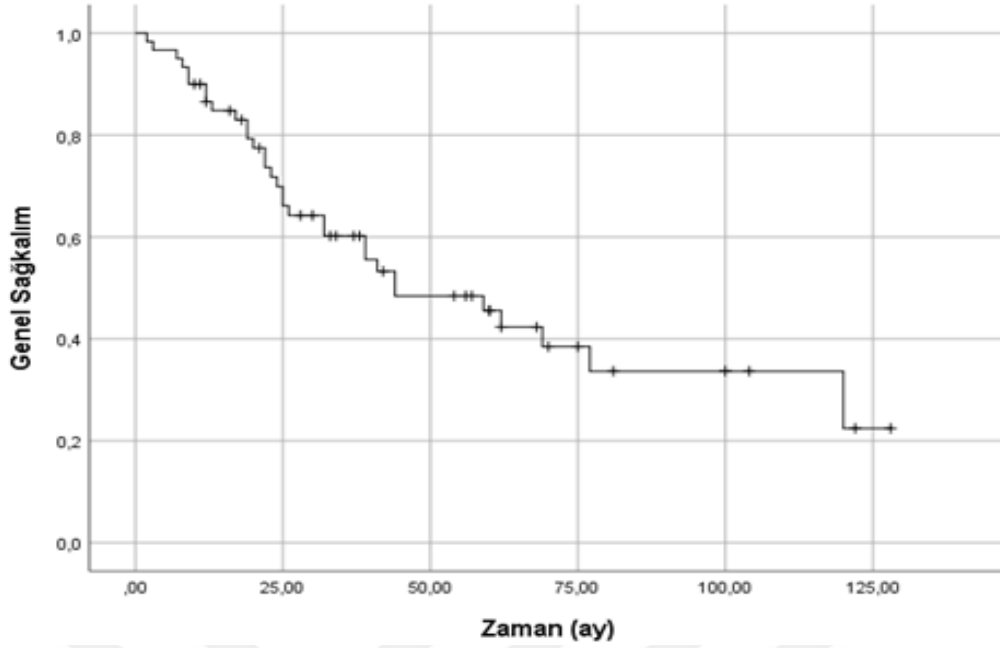
Tablo 7.Metastatik evrede olan hastalara uygulanan tedaviler

	1.seri Tedavi (n/%)	2. seri tedavi (n/%)	3. seri tedavi (n/%)	4. seri tedavi (n/%)
Tedavi durumu				
Tedavi aldı	38 (80.2)	24 (63.2)	13 (54.2)	6 (46.2)
Tedavi almadı	9 (19.1)	14 (36.8)	11 (45.8)	7 (53.8)
KT protokolü				
İMA	14 (36.8)	6 (25)	0 (0)	-
Gemcitabin+Docetaxel	10 (26.3)	4 (16.7)	4 (30.7)	-
Pazopanib	2 (5.3)	9 (37.5)	3 (23.1)	-
Diğer	12 (31.6)	5 (20.8)	6 (46.2)	-
Tedavi yanıtı				
Var	11 (28.9)	7 (29.2)	3(23.1)	1 (16.7)
Yok	27 (71.1)	17 (70.8)	10 (76.9)	5 (83.3)

4.2. Sağkalım analizleri

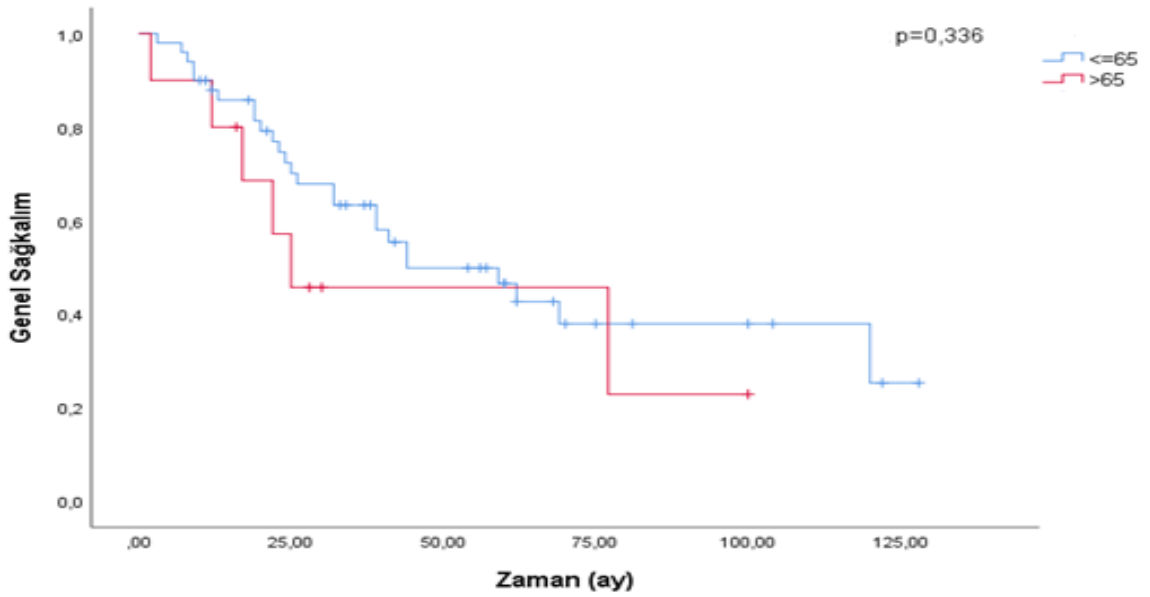
4.2.1 Genel Sağkalım Analizleri

Analiz sırasında 32 (%53.3) hastanın ölmüş olduğu tespit edildi. Yirmi sekiz (%46.7) hasta yaşamaktaydı. Hastaların ortanca genel sağkalım (GS) süresi 44 (%95 GA;19,7-68,2) ay idi (Şekil 2). Hastaların 5 yıllık GS olasılığı %45.6 olarak saptandı.



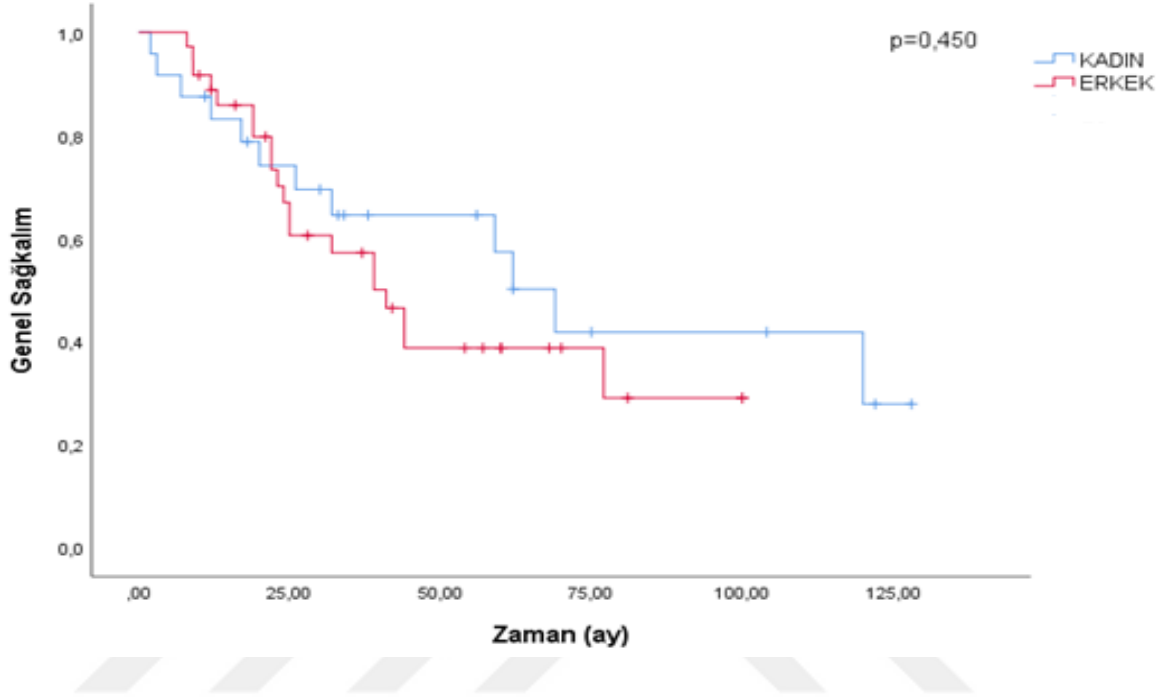
Şekil 2. Tüm hastaların genel sağkalım süresi

Yaş grubuna göre değerlendirdiğimizde <65 yaş hasta grubunda ortalama GS süresi 44 ay (%95 GA; 18.95-69.04) iken ≥ 65 yaş hastalarda ise 25 aydır (%95 GA; 0-77.2). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.336$) (Şekil 3). 5 yıllık GS oranı <65 yaş hasta grubunda %42.7, ≥ 65 yaş hastalarda ise %22.9 olarak hesaplandı.



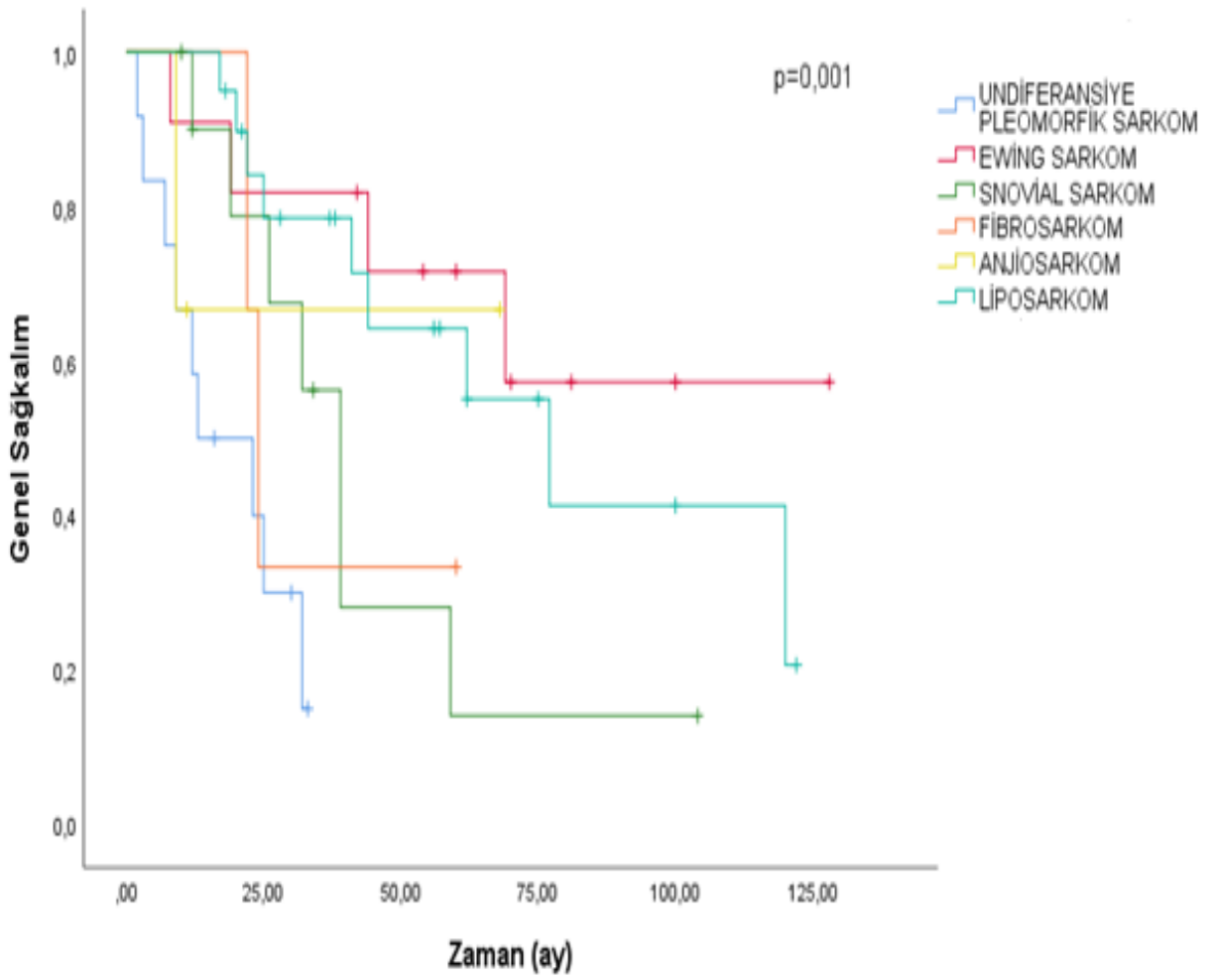
Şekil 3. Yaşa göre genel sağkalım süresi

Cinsiyete göre analiz yapıldı. Ortanca GS süresi kadınlarda 69 ay (%95 GA;53.18-84.82) iken erkeklerde ise 41 ay (%95 GA;29.50-52.50) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.450$). 5 yıllık GS oranı kadınlarda %50.2 ve erkeklerde %38.7 idi (Şekil 4).



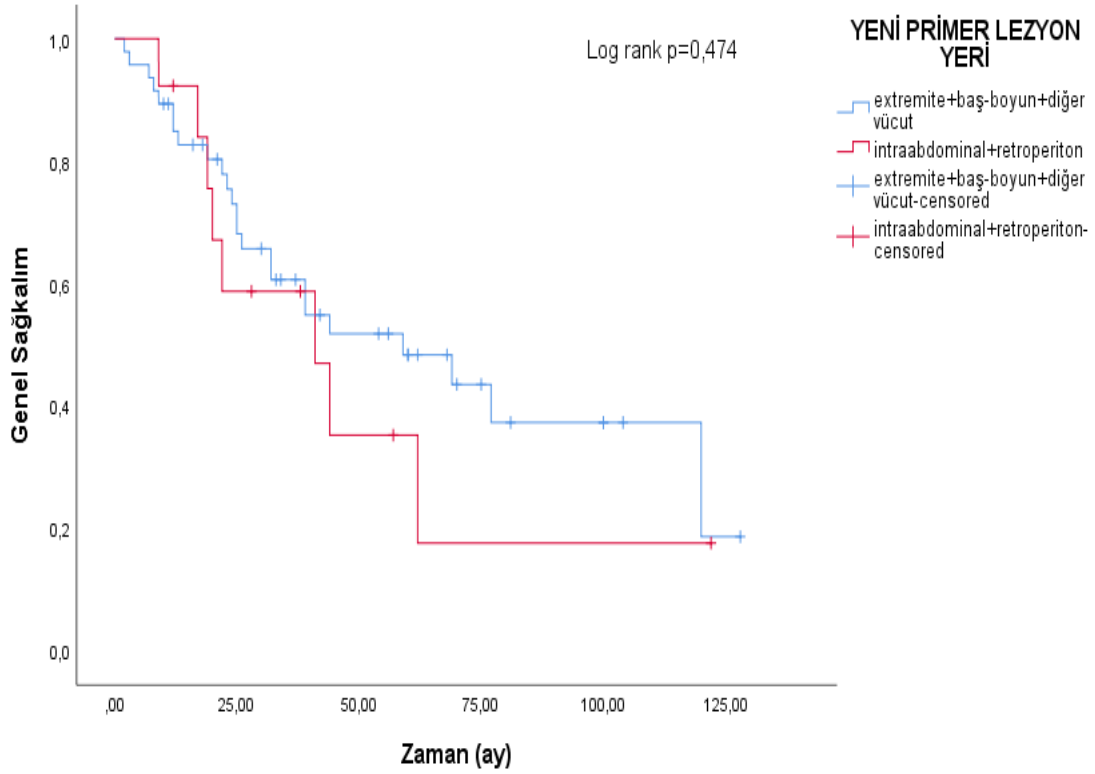
Şekil 4. Cinsiyete göre genel sağkalım süresi

Hastaların patolojik alttiplerine göre sağkalım analizi yapıldı. Ortanca GS süresi sırasıyla; undiferansiye pleomorfik sarkomda 13 ay, sinovyal sarkomda 39 ay, fibrosarkomda 24 ay, liposarkomda 77 ay olarak bulundu. Ewing sarkom ve anjiosarkomda hasta sayıları yetersiz olduğundan ortanca GS süresi hesaplanamadı (Şekil 5).



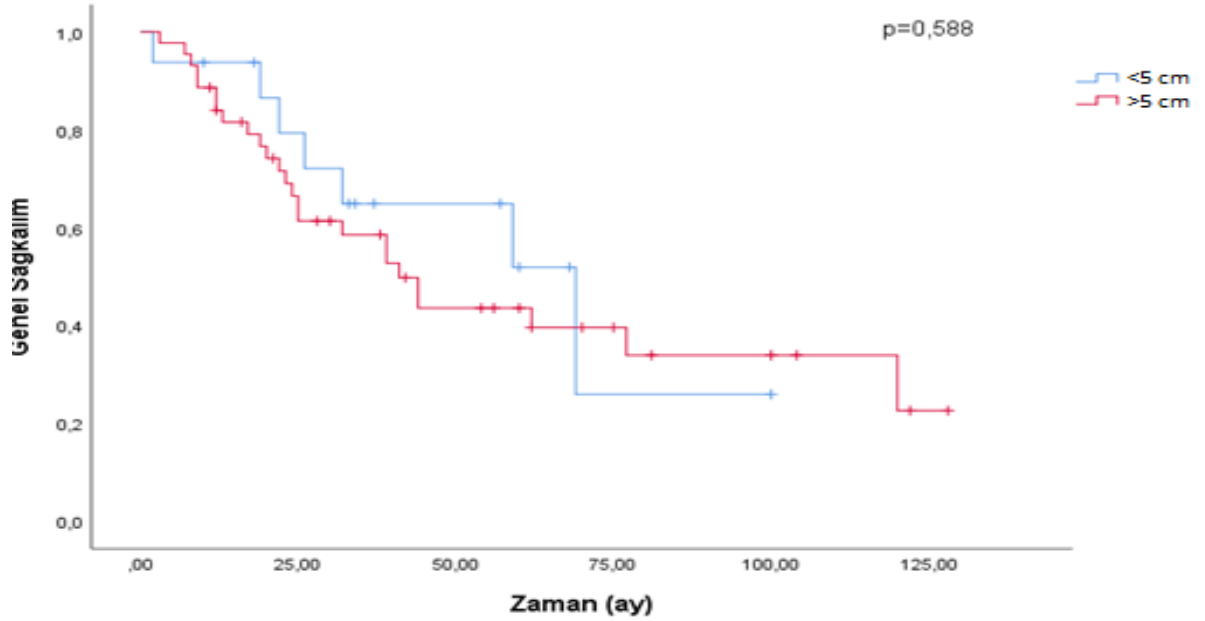
Şekil 5. Patolojik alttiplere göre genel sağkalım süresi

Tümör yerleşim yerine göre sağkalım değerlendirmesi yapıldı. Ortanca GS süresi extremitte+baş-boyun+diğer vücut bölgesi yerleşimi olanlarda 59 ay iken intraabdominal+retroperiton yerleşimli olanlarda ise 41 ay idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p=0.474$) (Şekil 6). 5 yıllık GS oranları ise sırasıyla % 48.4 ve % 17.6 idi.



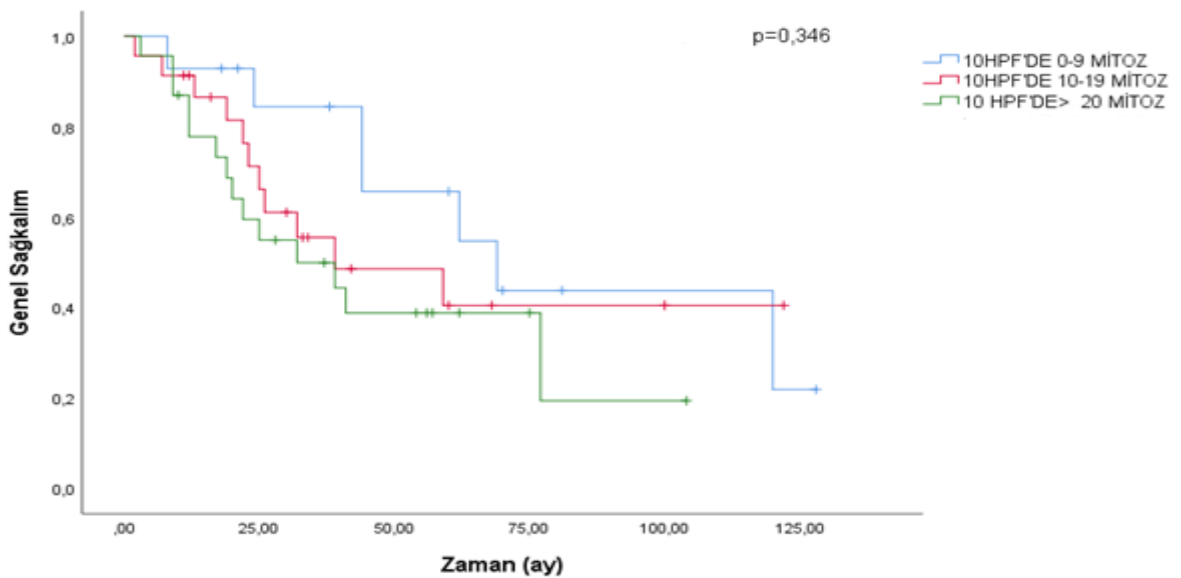
Şekil 6:Tümör yerleşim yerine göre genel sağkalım süresi

Tümör çapı grubuna göre GS süreleri karşılaştırıldığında; tümör çapı ≤ 5 cm olan hastalarda 69 ay (%95 GA;31.91-106.08), >5 cm olan hastalarda ise 41 ay (%95 GA;28.31-53.68) idi. Tümör çapı gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.588$). 5 yıllık GS oranı tümör çapı <5 cm olan hasta grubunda %51.9, tümör çapı >5 cm olan hasta grubunda ise %39.6 idi (Şekil 7).



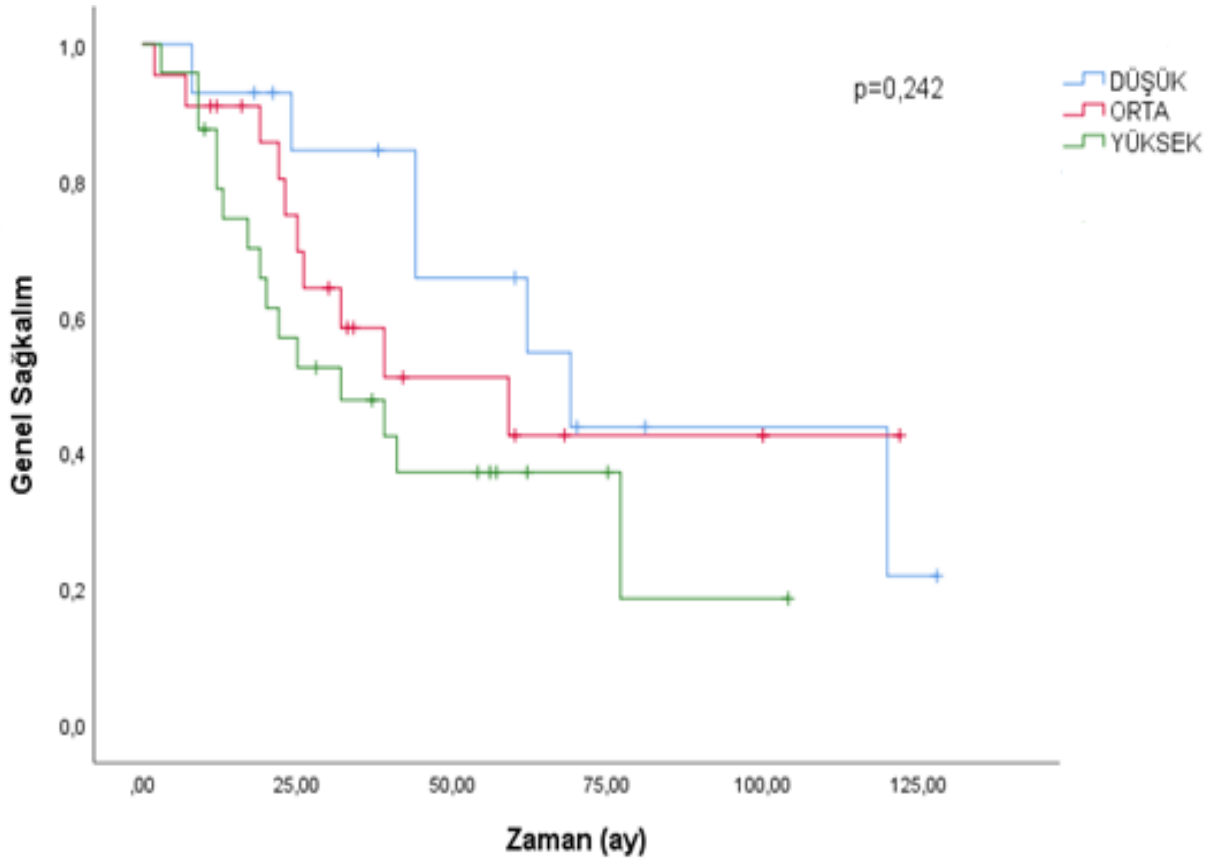
Şekil 7. Tümör çapına göre genel sağkalım süresi

Mitotik indeks gruplarına göre sağkalım analizi yapıldı. Ortanca GS süresi mitoz oranı 0-9/10 HPF olan hasta grubunda 69 ay; 10-19/10 HPF mitoz olan hasta grubunda 39 ay ve >20/10HPF mitoz hasta grubunda 22 ay idi. Mitotik indeks gruplarına göre GS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,346$) (Şekil 8). Beş yıllık GS oranı ise sırasıyla; 0-9/10 HPF’de %54,7, 10-19/10 HPF’de %40,5 ve >20/10 HPF mitoz hasta grubunda ise %19,4 olarak hesaplandı.



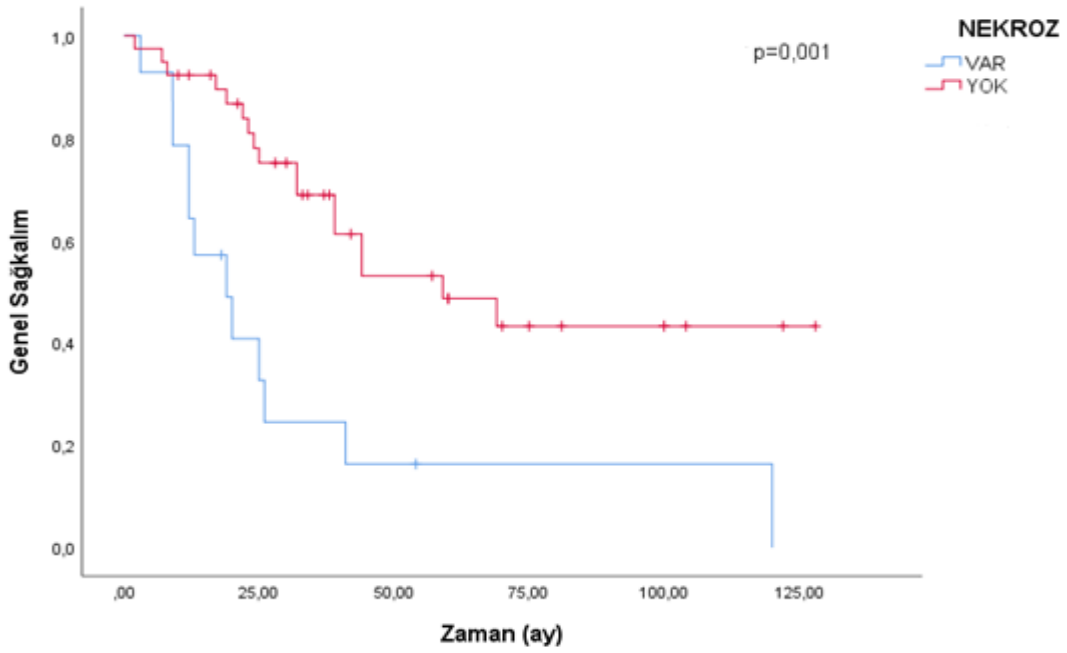
Şekil 8. Mitotik indekse göre genel sağkalım süresi

Tümör grade düzeyine göre sağkalım hesaplandı. Ortanca GS süresi düşük gradeli hastalarda 69 ay (%95 GA; 33.71-104.28), orta gradeli hastalarda 59ay (%95 GA; 16.41-101.58) ve yüksek gradeli hastalarda 32 ay(%95 GA; 7.79-56.20) idi. Gruplara arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.242$). 5 yıllık GS oranları düşük grade hastalarda %54.7, orta grade hastalarda %42.5 ve yüksek grade hastalarda %37.1 olarak bulundu (Şekil 9).



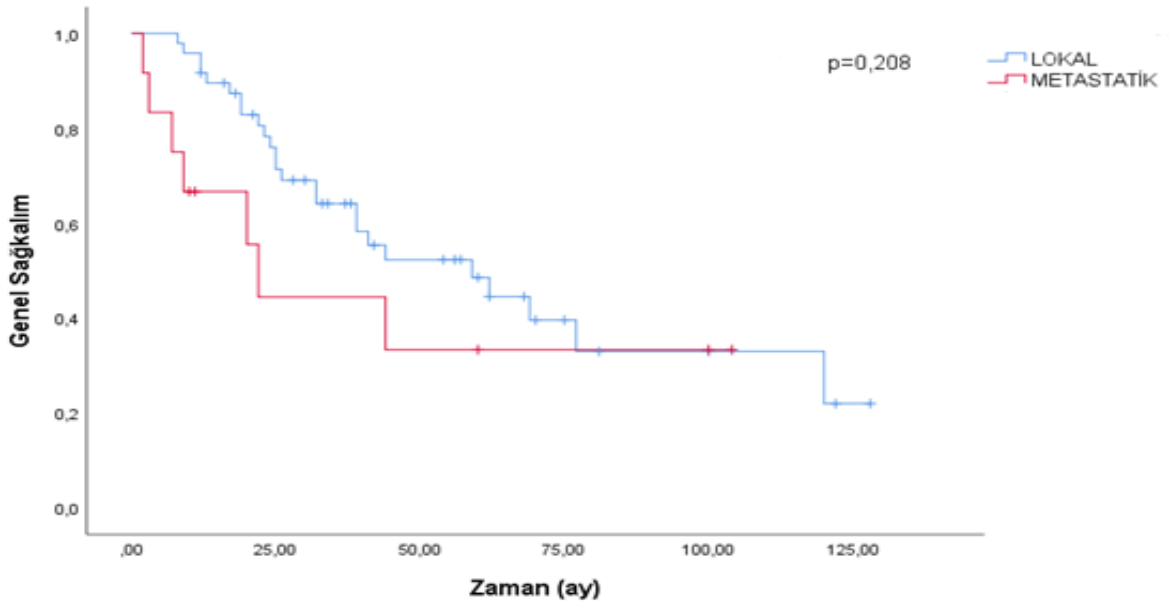
.Şekil 9. Grade derecesine göre genel sağkalım süresi

Ortanca GS süresi tümör nekrozu olan hastalarda 19 ay (%95 GA; 7.55-30.45) ve nekrozu olmayan hastalarda 59 ay (%95 GA; 28.09-89.90) idi. Tümör nekrozu olmayan hastalarda genel sağkalım sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı olarak olduğu saptandı ($p=0.001$) (Şekil 10).



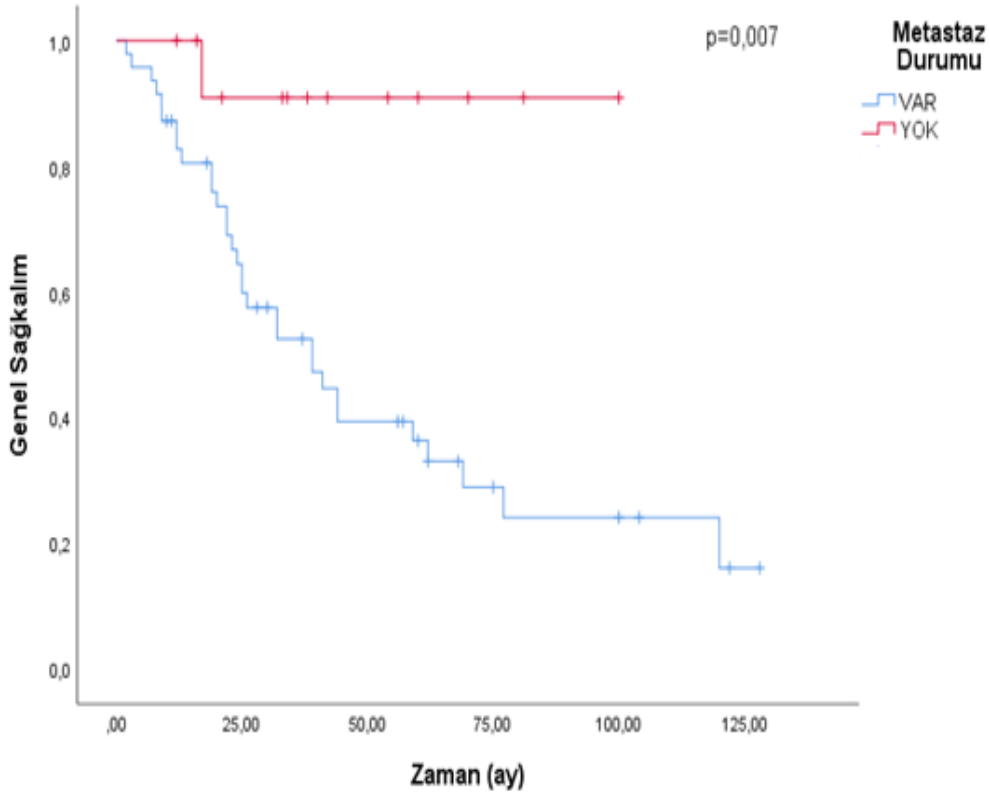
Şekil 10. Nekroz gruplarına göre genel sağlık süresi

Tanı anında hastalık evresine göre ortanca GS süresini değerlendirdiğimizde; lokal evre hastalarda 59 ay (%95 GA;27.82-90.17) ve metastatik evrede olan hastalarda 22 ay (%95 GA;16.45-27.54) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.208$) (Şekil 11). 5 yıllık GS oranı lokal evre hastalarda %44.5 ve metastatik evre hastalarda %33.3 olarak bulundu.



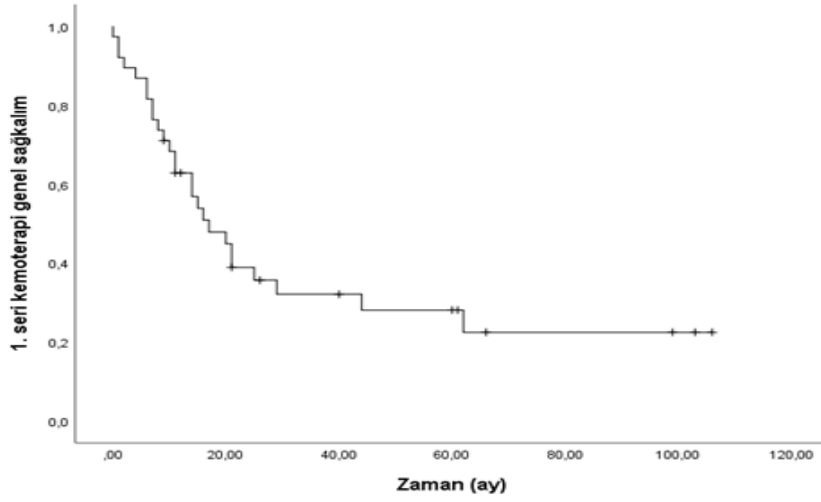
Şekil 11. Tanı anında hastalık evresine göre genel sağlık süresi

Ortanca GS süresi metastaz gelişen hastalarda (tanı anında metastatik olan ve tanıda lokal evre iken takibinde metastaz gelişen) 39 ay iken metastazı olmayan hastalarda ise 92 ay idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.007$). 5 yıllık GS oranı metastazı olan hastalarda %33.1, metastazı olmayan hastalarda %90.9 olarak hesaplandı (Şekil 12).



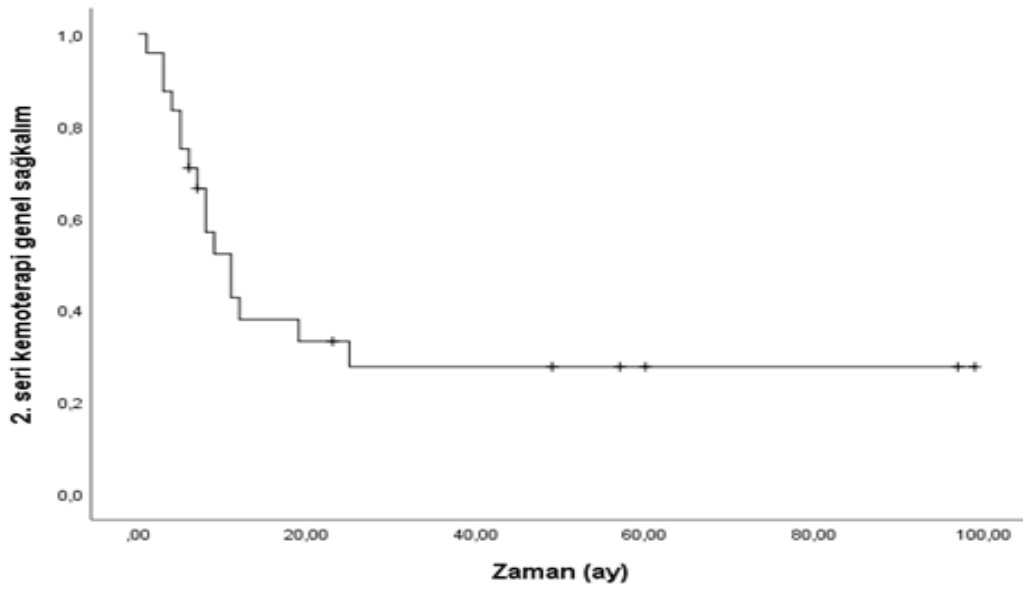
Şekil 12. Metastaz durumuna göre genel sağkalım süresi

Hastalarda metastatik evrede birinci seri KT sonrası ortalama GS süresi 17 aydır (%95 GA;8.77-25.23) (Şekil 13). 5 yıllık GS oranı %22.5 olarak belirlendi.



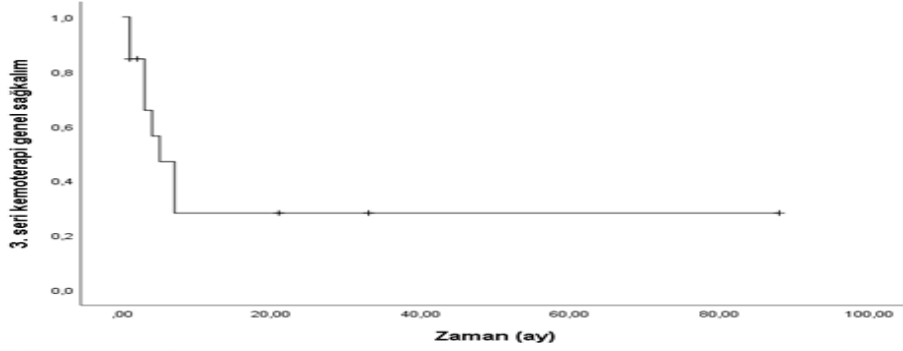
Şekil 13. Birinci seri kemoterapi sonrası genel sağkalım süresi

Hastalarda ikinci seri KT sonrası ortalama GS süresi 11 ay (%95 GA;6.64-15.36) idi (Şekil 14).

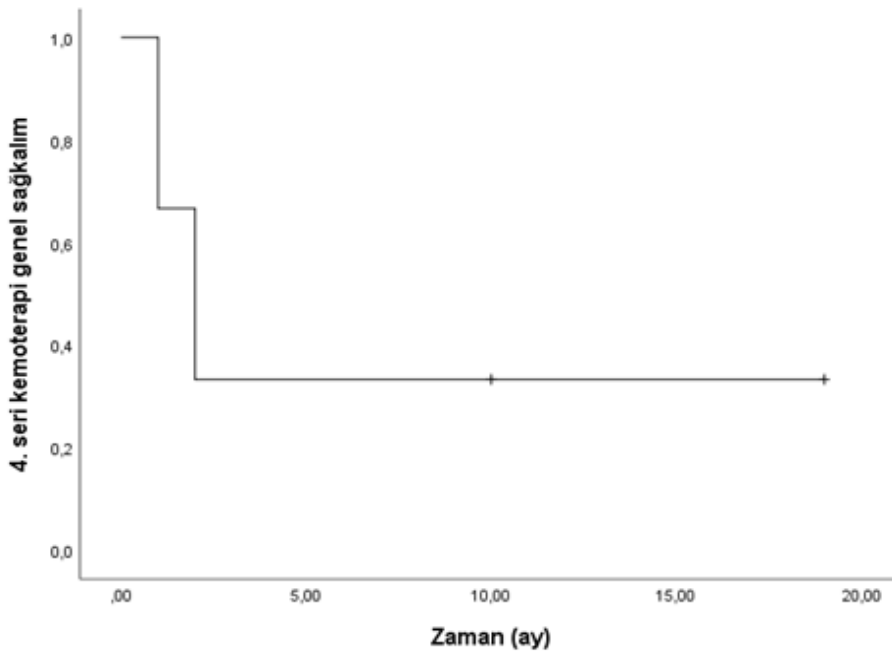


Şekil 14. İkinci seri kemoterapi sonrası genel sağkalım

Ortanca GS süresi üçüncü seri KT sonrası 5 ay (%95 GA;1.86-8.14) (Şekil 15) ve dördüncü seri KT sonrası 2 ay olarak hesaplandı (Şekil 16).



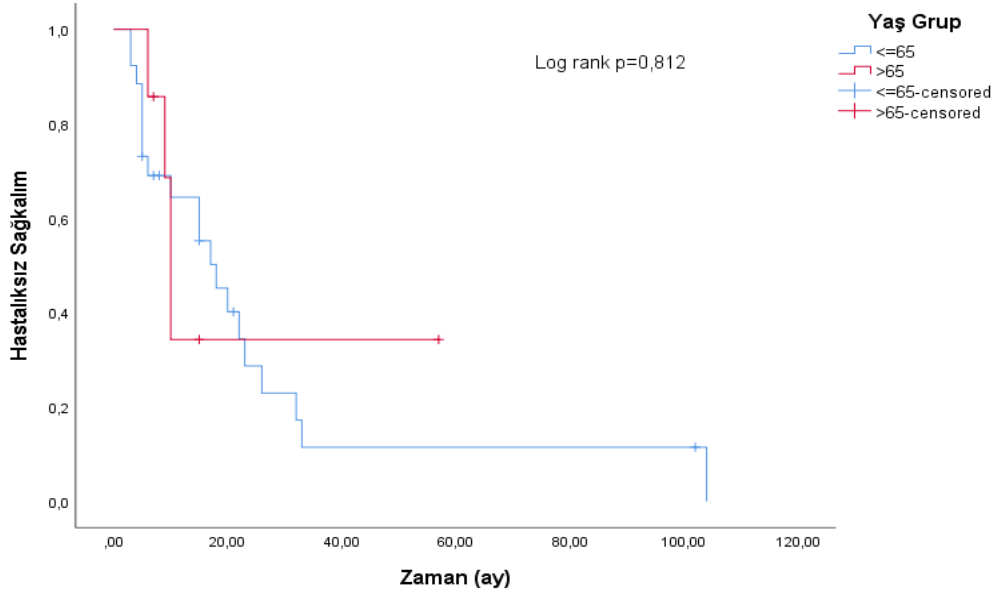
Şekil 15. Üçüncü seri kemoterapi sonrası genel sağkalım süresi



Şekil 16. Dördüncü seri kemoterapi sonrası genel sağkalım süresi

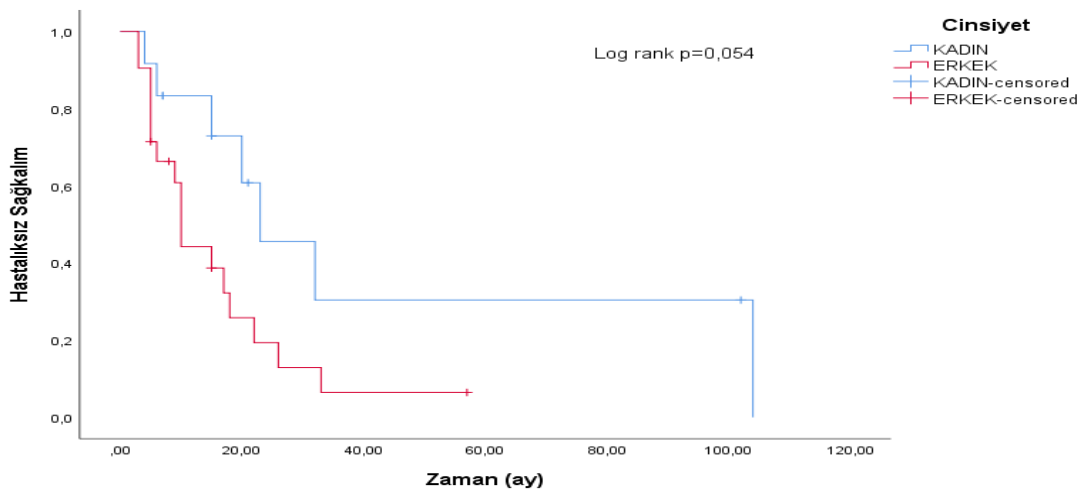
4.2.2 Hastaliksız Sağkalım Analizleri

Tanı anında lokal evre olan hastaların HS süresi 17 (7.6-26.3) ay idi. Yaş grubuna göre değerlendirildiğinde ortanca HS süresi <65 yaş olan hastalarda 18 ay, ≥65 yaş olanlarda ise 10 ay idi. Gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.812$) (Şekil 17).



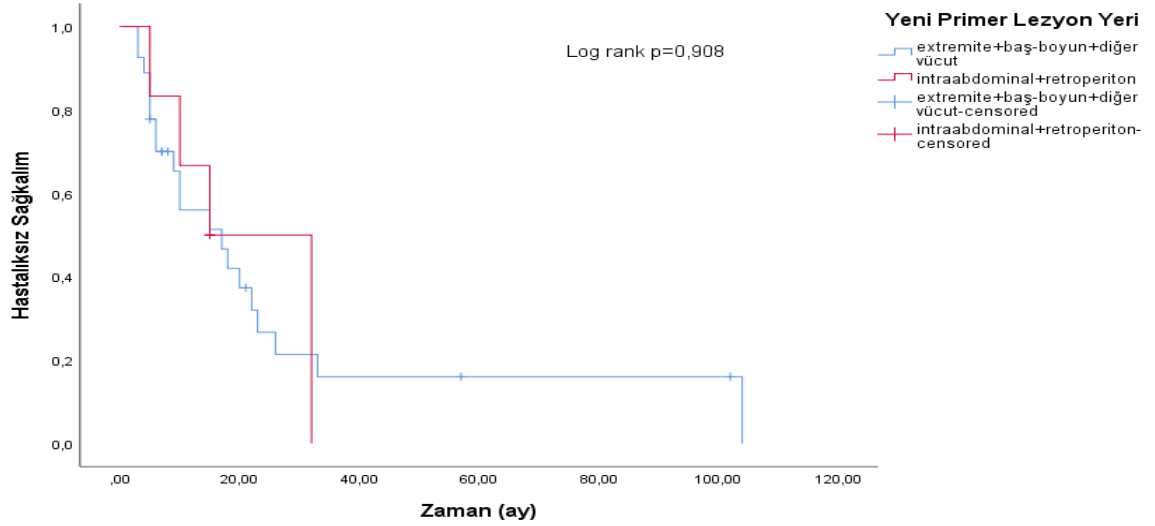
Şekil 17. Yaş gruplarına göre hastaliksız sağkalım süresi

Ortanca HS süresi kadınlarda 23 ay, erkeklerde ise 10 ay idi. Gruplar arasında rakamsal olarak farklılık mevcut olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.054$) (Şekil 18).



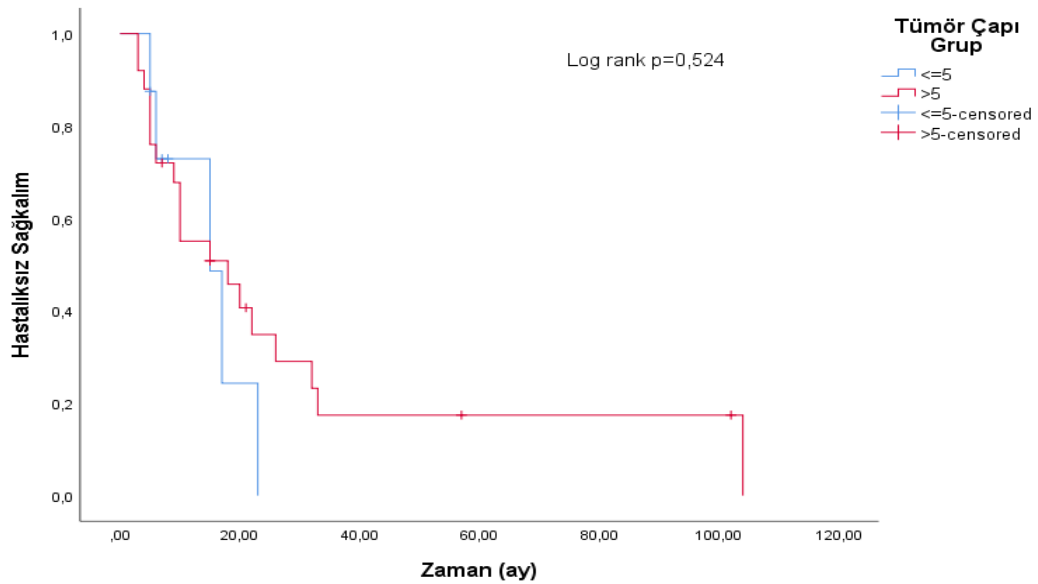
Şekil 18. Cinsiyete göre hastaliksız sağkalım süresi

Tümör yerleşim yerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.908$). Ortanca HS süresi ekstremiteler+baş-boyun+diğer vücut yerleşimli olan hastalarda 17 ay iken intraabdominal+retroperiton yerleşimlilerde 15 ay idi (Şekil 19).



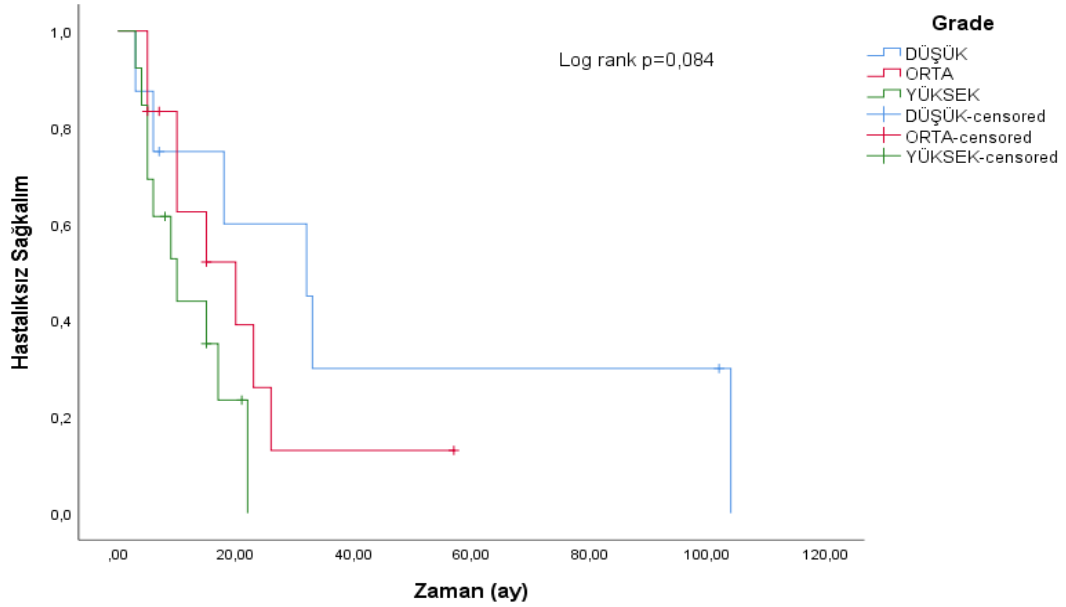
Şekil 19. Tümör yerleşim yerine göre hastaliksız sağkalım süresi

Hastalarda tümör çapı açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ($p=0.524$) (Şekil 20). Ortanca HS süresi tümör çapı ≤ 5 cm olanlarda 15 ay iken >5 cm olanlarda 18 ay idi.



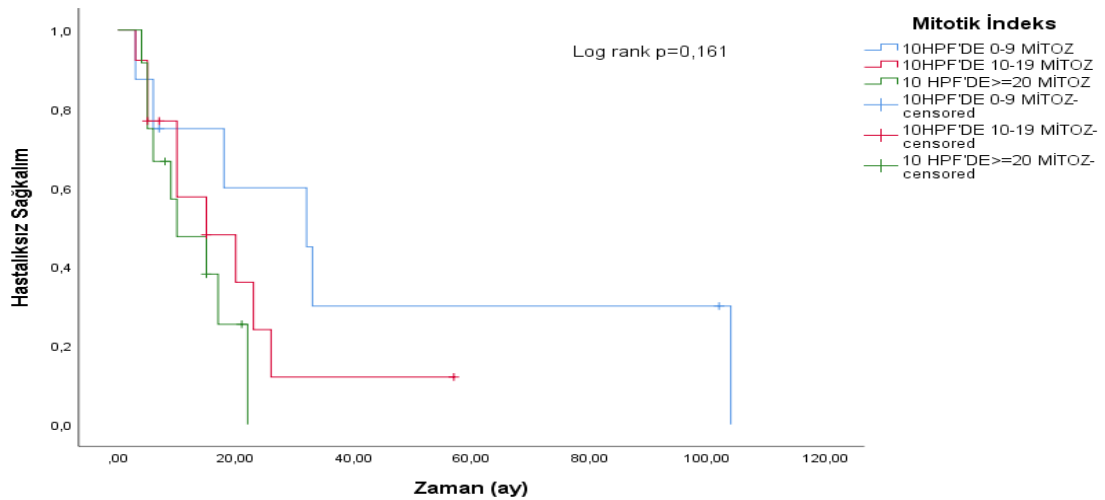
Şekil 20. Tümör çapı gruplarına göre hastaliksız sağkalım süresi

Tümör grade derecesine göre gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.084$), fakat rakamsal olarak farklılık mevcuttu (Şekil 21). Ortanca HS süresi düşük gradeli hastalarda 32 ay, orta gradeli hastalarda 20 ay ve yüksek gradeli olanlarda 10 ay idi.



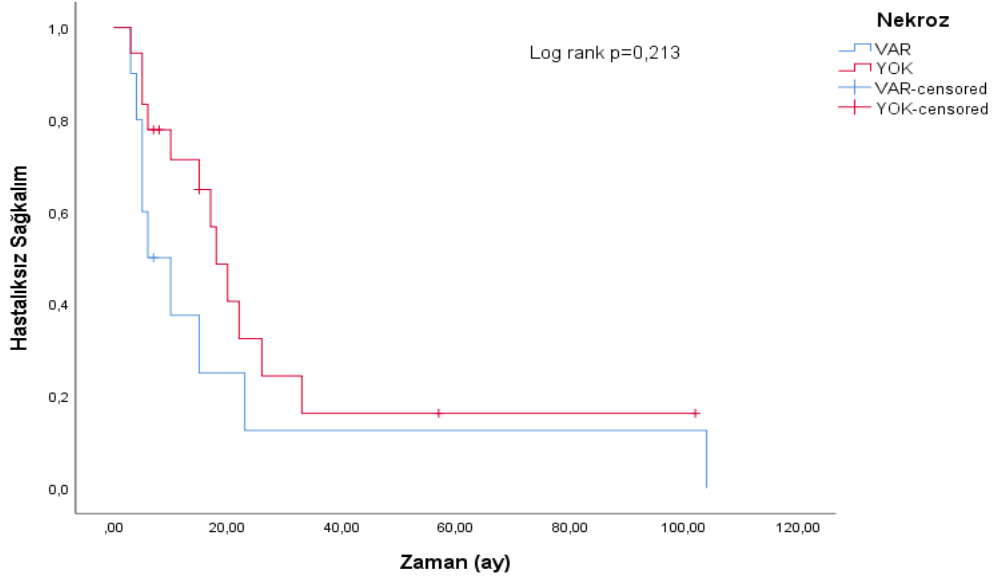
Şekil 21. Tümör grade derecesine göre hastaliksız sağkalım süresi

Gruplar arasında mitotik indeks açısından farklılık saptanmadı ($p=0.161$) (Şekil 22). Ortanca HS süresi mitotik indeks 0-9/10 HPF'de 32 ay, 10-19/10 HPF'de 15 ay ve $\geq 20/10$ HPF'de ise 10 ay idi.



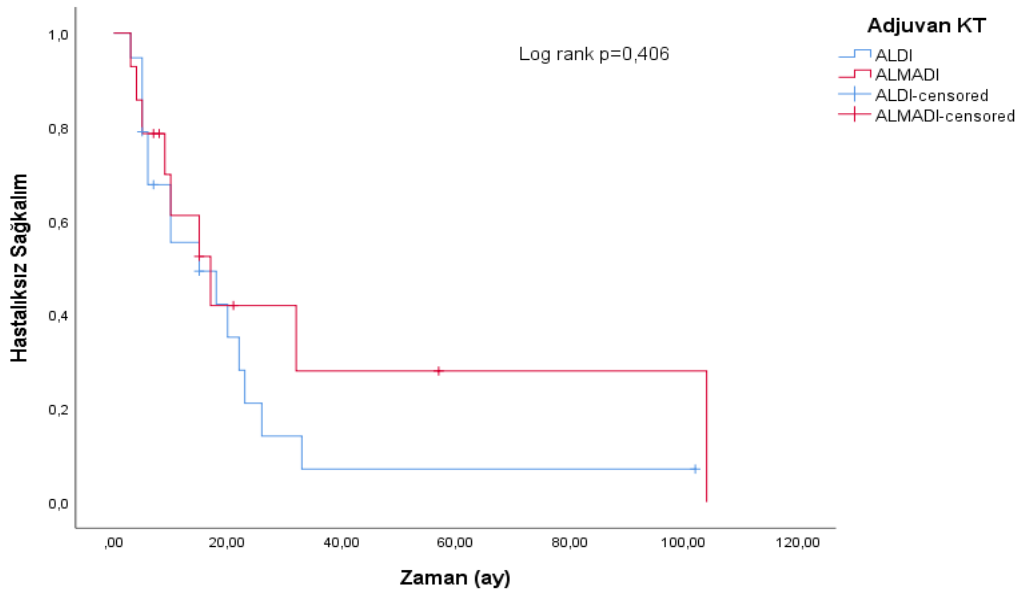
Şekil 22. Mitotik indeks açısından hastaliksız sağkalım süresi

Ortanca HS süresi tümör nekrozu olan hastalarda 6 ay iken nekroz olmayanlarda 18 ay idi. Gruplar arasında tümör nekrozu olmayanlar lehine farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.213$) (Şekil 23).



Şekil 23. Tümör nekroz durumuna göre hastaliksız sağkalım süresi

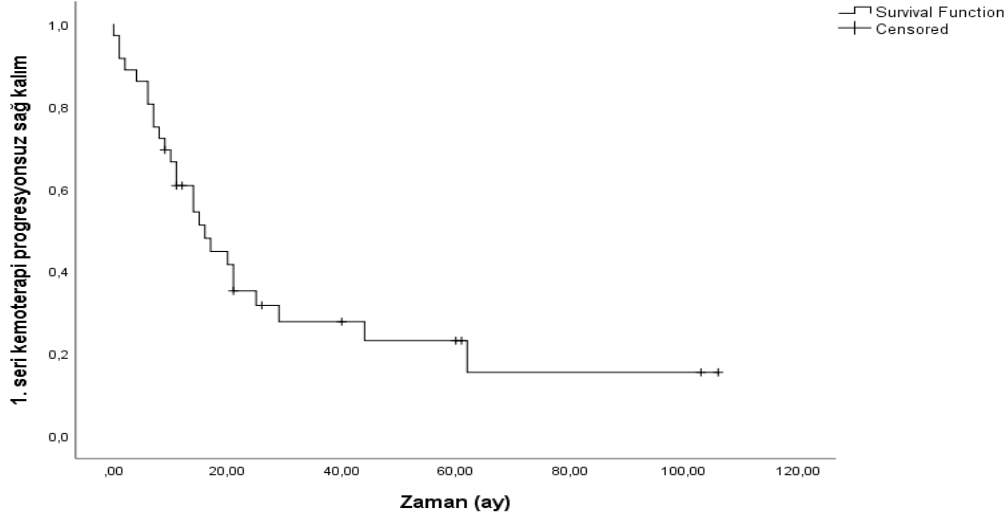
Adjuvan KT alan hastalarda ortanca HS süresi 15 iken almayanlarda 17 ay idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 24).



Şekil 24: Hastaların adjuvan kemoterapi durumuna göre hastaliksız sağkalım süresi

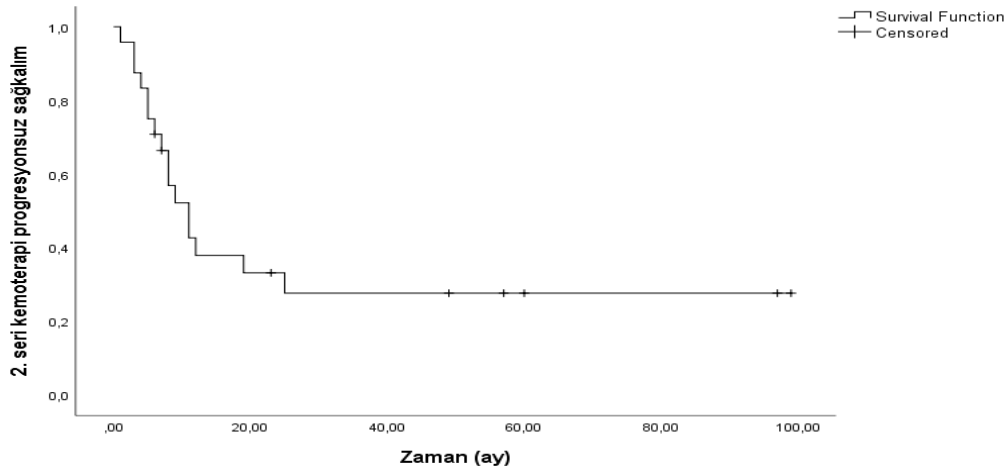
4.2.3 Progresyonsuz Sağkalım Analizleri

Hastalarda metastatik birinci seri tedavide PS süresi 16 (9.6-22.3) ay idi (Şekil 25). 5 yıllık PS oranı %15.4 idi.



Şekil 25. Metastatik evre birinci seride progresyonsuz sağkalım süresi

İkinci seri kemoterapi alan hastalarda PS süresi 11 (6.6-15.3) ay idi (Şekil 26).



Şekil 26. Metastatik evre ikinci seride progresyonsuz sağkalım süresi

Üçüncü ve dördüncü seri tedavi alan hastalarda ortanca PS süresi sırasıyla; 5 (1.8-8.1) ay ve 2 (0.8-3.1) ay idi. Tüm tedavi basamaklarında gruptaki hasta sayısının yetersiz olması nedeni ile parametreler (cinsiyet, yaş grubu, tanın anında evre...) için alt grup analizi yapılamadı.

5.TARTIŞMA

YDS'ları Dünya genelinde nadir görülen tümörlerdendir. Yaşa bağımlı değişim göstermekle birlikte Amerika ve Avrupa çalışmalarında yumuşak doku sarkomlarının yıllık insidans 1.8-6/100000 olarak bildirilmektedir (76). Ülkemizde de benzer şekilde yumuşak doku sarkomlarının görülme oranı 1.9/100000'un altındadır (8). Biz bu çalışmada 2010-2019 yılları arasında kliniğimizde takip edilen yumuşak doku sarkomu tanılı hastaların klinik, tedavi ve sağkalım özelliklerini literatürdeki mevcut verilerle karşılaştırmayı amaçladık.

Bu tümörlerin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Tanı anındaki ortalama yaş 60'tır. Hastaların %25'i 75 yaş üzerinde olup hastalık insidansı 50 ve 80 yaşında olmak üzere 2 pik yapar (77). Bizim çalışmamızda hastaların tanı anındaki ortalama yaşı 49.5±16.1 idi. Hastaların %83.3'ü ≤65 yaş iken %16.7'si 65 yaş üzerinde idi. Yapılan çalışmalar YDS sıklığının erkeklerde hafif daha yüksek olduğunu göstermektedir (78,79). E/K oranının 15-19 yaş arası hastalarda 1.7:1, 55 yaş ve üzeri hastalarda 1.6:1, 85 yaş ve üzeri hastalarda 1.9:1 olduğu bildirilmiştir (79). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak E/K oranı 1.5:1 olarak bulundu.

YDS'nin risk faktörleri arasında radyasyon, kimyasal karsinojenler ve genetik faktörler yer almaktadır (77). Yapılan çalışmalarda YDS'nin kronik hastalıklarla ilişkisi gösterilememiştir. Ancak, Trautmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada YDS hastalarında komorbid hastalık oranlarının kanseri olmayan popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (80). Komorbid hastalıklardan özellikle bronşiyal astım, kardiyovasküler hastalıklar ve psikiyatrik bozukluklar daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda YDS hastalarının %23'de ek komorbid hastalıklar (daha çok diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar) mevcuttu.

Sigara kullanımının YDS riskini artırıp artırmadığı net bilinmemektedir. Ancak Zahm ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada özellikle genç yaşta tütün kullanmaya başlayan hastalarda YDS riskinin anlamlı olmasa da daha fazla olduğu gösterilmiştir (81). Bizim çalışmamızda YDS hastalarının %45'inde sigara kullanım öyküsü vardı.

Hastaların en sık başvuru şekli giderek büyüyen, ağrısız kitledir. Bazı hastalar kitleden dolayı basıya bağlı gelişen ağrı şikayeti ile başvurmaktadır (82). Nadiren

hastalar ateş ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar ile başvururlar. Bazı çalışmalarda hastaların üçte birinde başvuru anında ağrı şikayeti olduğu gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık başvuru şekli ağrısız kitle (%77) idi.

YDS'nin görülme sıklığı az olduğundan hastalarda bazen benign lezyon düşünülerek sıklıkla ameliyat öncesi herhangi bir görüntüleme yapılmadan plansız marjinal eksizyon veya kontamine sınırla yetersiz rezeksiyonlar yapılabilmekte ve bu durum sonradan hastalık nüksüne veya progresyonuna neden olabilmektedir (83). YDS hastalarında önerilen tanısal metod ise görüntüleme eşliğinde biyopsidir (84). Bizim çalışmamızda da hastaların %66.7'si total eksizyon sonrası, %33.3'ü biyopsi ile tanı almıştır.

YDS'de hastalık tanı anında çoğunlukla lokal evrededir. Bir çalışmada YDS hastalarının %10'unda tanı anında uzak metastaz olduğu gösterilmiştir (38). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tanı anında hastaların %80'inde lokal hastalık ve %20'sinde metastatik hastalık mevcuttu.

Amerikan Cerrahi Derneğinin yaptığı bir çalışmada YDS'nin %46 kalça ve alt ekstremitte, %13 üst ekstremitte, %18 gövde, %13 retroperitoneal, %9 baş-boyun lokalizasyonunda yerleştikleri görülmüştür (18). Bir başka çalışmada ise YDS'nin lokalizasyonu dikkate alındığında %65 oranında alt ekstremitte, %13 oranında üst ekstremitte, %10 oranında gövde ve %12 oranında baş-boyunda yerleştikleri görülmektedir (85). Bizim çalışmamızda hastalarda %35 oranında kalça ve alt ekstremitte, %6.7 üst ekstremitte, %13.4 gövde ve %5 baş-boyun bölgesi yerleşimli idi.

R sınıflandırması, ameliyatta rezeksiyon sınırlarının hem makroskobik hem de mikroskobik değerlendirmesine dayanmaktadır (86). Bu sınıflandırmaya göre R0 mikroskobik olarak negatif, R1 mikroskobik olarak pozitif, R2 büyük ölçüde pozitif olarak kategorize edilir. Bir çalışmada R sınıflandırması ile 5 yıllık lokal nüks oranları R0, R1 ve R2 için sırasıyla %6, %17 ve %38 olarak saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda hastaların %55.2'si R0, %31.1'i R1 cerrahi sınırlara sahipti.

YDS hastalarında tümör çapı arttıkça uzak metastaz riski artmaktadır. Bir çalışmada hastalarda tanı anında ortalama tümör çapı 10 cm olarak bulunmuştur (88). Bizim

çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastaların ortalama tümör çapı 11.7 ± 10.6 cm olup %26.7'sinde tümör çapı 5 cm'den küçük, %73.3'ünde ise 5 cm'den büyük idi.

Genel olarak, YDS için bölgesel lenf nodu tutulumu nadirdir. Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezinin veri tabanında 1772 sarkom hastasının sadece %2.6'sında lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (32). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların sadece %5'inde lenf nodu tutulumu saptandı.

YDS hastalarında en yaygın yayılım paterni hematojendir, özellikle de daha çok akciğer metastazı görülmektedir. Ancak metastatik paternler genelde spesifik sarkom histolojisine bağlıdır. Bir çalışmada hastaların %83'ünde akciğer metastazı saptanmıştır (38). Bizim çalışmamızda ise hastaların %35'inde akciğer metastazı, %35'inde ekstremitte metastazı, %18.3'ün'de kemik metastazı bulundu.

Yapılan çok merkezli bir çalışmada YDS hastalarının 5 yıllık genel sağkalım olasılığının %50'ye yakın olduğu gösterilmiştir (89). Trautmann ve ark.'nın yapmış oldukları başka bir çalışmada ise 5 yıllık sağ kalım %66.4 olarak saptanmıştır (80). Amerikan Kanser Cemiyetinin verilerine göre ise YDS hastalarında 5 yıllık GS olasılığı %65'tir (90). Bizim çalışmamızda YDS hastalarında ortanca GS süresi 44 ay ve 5 yıllık GS olasılığı %45.6 olarak bulunmuştur.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada YDS hastalarında cinsiyete göre 5 yıllık GS olasılığı karşılaştırılmış ve erkeklerde %56, kadınlarda %62 olarak saptanmıştır (91). Bizim çalışmamızda ise 5 yıllık GS olasılığı erkeklerde %39, kadınlarda %50 olarak bulundu. Rakamsal olarak kadınların daha uzun yaşadığı görülse de cinsiyete göre GS süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.450$).

Torigoe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YDS hastaları genç (70 yaş altı) ve yaşlı hastalar (70 yaş ve üzeri) olarak gruplandırılmıştır (92). Yaşlı hastalarda 5 yıllık GS olasılığının daha düşük olduğu görülmüştür (%35 vs %65). Bizim çalışmamızda hastalar Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre genç (65 yaş altı) ve yaşlı (65 yaş ve üzeri) olarak gruplandırıldı. Yaşlı ve genç hastalarda genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%22.9 vs %42.7).

Kaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YDS hastalarının tanı anındaki evrelerine göre sağkalım oranları karşılaştırılmış ve lokal hastalıkta metastatik hastalığa göre

sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (%63 vs %19) (91). Amerikan Kanser Cemiyetinin verilerine göre 5 yıllık sağkalım oranı tanı anında lokal evre olan hastalarda %81, metastatik evre olanlarda ise %15'tir (90). Bizim çalışmamızda tanı anında lokal ve metastatik evre hastalarda 5 yıllık GS olasılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (%44.5 vs %33.3). Bu durumda hasta sayısının az olmasının etken olabileceği düşünüldü.

YDS alt tiplerinde sağkalım süreleri hastalığın tanı anındaki evresine, tümör çapına, histolojik derecesine ve mitotik indekse göre değişmektedir (93). Bizim çalışmamızda YDS hastaları patolojik alttiplere göre değerlendirildi. Ortanca GS süresi undiferansiye pleomorfik sarkomda 13 ay, sinovyal sarkomda 39 ay, fibrosarkomda 24 ay, liposarkomda 77 ay olarak saptandı. Ewing sarkom ve anjiosarkomda hasta sayıları yetersiz olduğundan medyan sağkalım süresi hesaplanamadı.

Harati ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık GS olasılığının tümör çapı <5 cm olan hastalarda, tümör çapı ≥5 cm olan hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (%80.9 vs %57.6) (94). Bizim çalışmamızda tümör çapına göre rakamsal açıdan genel sağkalım süreleri arasında farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanmadı (%51.9 vs %39.6).

Andreou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık GS olasılığı mitotik indeksi düşük olan YDS hastalarında %86.1, mitotik indeksi orta olanlarda %76.9 ve yüksek olanlarda %33.3 olarak bulunmuştur (95). Bizim çalışmamızda mitoz oranlarına göre 5 yıllık GS olasılığı sırasıyla; %54.7, %40.5 ve %19.4 idi. Literatür ile uyumlu olarak mitoz oranı yüksek olan hastalarda sağkalım süresi daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçta hasta sayısının az olmasının etkili olduğu düşünüldü.

El-Jabbour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YDS hastalarında histolojik derecenin tek başına risk faktörü olmayabileceği, mitotik indeks ve tümör nekrozunun sağkalıma etkilerinin olduğu gösterilmiştir (96). Bizim çalışmamızda grade gruplarına göre 5 yıllık genel sağkalım oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Düşük grade: %54.7, orta grade: %42.5, yüksek grade: %37.1). Tümör nekrozu olmayan hastalarda ise GS süresinin istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü (19 ay vs 59 ay, p=0.001).

YDS hastalarının yaklaşık yarısında uzun dönemde metastaz gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda metastatik YDS hastaları için ortalama GS süresi 12 ila 18 ay arasındadır (97). Bizim çalışmamızda takip süresince metastaz durumu değerlendirildiğinde ortalama GS süresi metastazı olan hastalarda 39 ay iken metastazı olmayan hastalarda 92 ay olarak saptandı. Metastazı olmayan hastalarda genel sağkalım süreleri istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu. Beş yıllık GS oranı metastazı olan hastalarda %33.1, metastazı olmayan hastalarda ise %90.9 idi.

YDS tedavisinde doksorubisin ve ifosfamid en etkili kemoterapi ilaçları olmaya devam etmektedir. İlerlemiş hastalığı olan hastalarda rutin olarak tekli ajanları sırayla mı yoksa kombinasyon halinde mi almaları gerektiği konusundaki tartışma sürmektedir. Adjuvan tedavi için meta-analizler kullanımını desteklemesine rağmen benzer şekilde tartışmalı olmaya devam etmektedir. YDS'nin güncel tedavisi, rutin olarak son 15 yılda mevcut olan ek tedavi yöntemlerini içerir. Dosetaksel ile birlikte veya tek başına sabit doz oranlı gemcitabin, standart bir ikinci basamak tedavidir. Hedefe yönelik tedavi olarak pazopanib, adipositik olmayan tüm sarkomlar için onaylanmıştır (98). Bir çalışmada 1. seri tedavi olarak YDS hastalarının %41'nin doksorubisin, %19'unun İMA (doksorubisin+ifosfamid), %9'unun gemcitabin+dosetaksel tedavisi aldığı görülmüştür (99). Bizim çalışmamızda hastaların %63.3'ü kemoterapi almıştı. Kemoterapi alan hastalar birinci seri tedavi olarak %36.8'i İMA protokolü, %26.3'ü gemcitabin+dosetaksel, %5.3'ü pazopanib tedavisi almıştı.

Nagar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada YDS hastalarında ortalama GS süresi 1. seri tedavi sonrası 17.6 ay, 2. seri tedavi sonrası 15.6 ay, 3. seri tedavi sonrası 11.2 ay olarak bulunmuştur (99). Bizim çalışmamızda ise YDS hastalarında ortalama GS süresi 1. seri tedavi sonrası 17 ay, 2. seri tedavi sonrası 11 ay, 3. seri tedavi sonrası 5 ay, 4. seri tedavi sonrası 2 ay olarak bulundu. Hastalarımızda 2. seri tedavi sonrası GS süresi çok kısa idi.

SABINE çalışmasında, 213 YDS hastası değerlendirilmiş ve progresyonsuz sağkalım süresi 1. seri kemoterapi sonrası 8.7 ay, 2. seri kemoterapi sonrası 6.6 ay, 3. seri kemoterapi sonrası 4.4 ay olarak bulunmuştur (100). Çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla; 16 ay, 11 ay ve 5 ay idi. İleri evrede olan hastalarda literatür ile uyumlu olarak sağkalım süreleri kısa idi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları yumuşak doku sarkomu hasta sayısının az olması, klinik özelliklerinin, ortanca sağkalım sürelerinin (GS, HS ve PS) hastalık alttiplerine göre değil de tüm YDS hastalarına göre belirlenmesidir. Yeterli sayıda hasta olması durumunda her alttipe göre daha detaylı analiz yapılması ile daha detaylı bilgilere ulaşılabileceği düşünüldü.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 60 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 49.5 (22-83) idi ve 50'si (%83.3) 65 yaşından küçük idi.
2. Hastalarda E/K oranı:1.5/1' idi.
3. Hastaların %45'inde sigara kullanım öyküsü vardı. Ondört hastada ek hastalık mevcuttu.
4. Hastaların başvuru sırasındaki semptomları sırasıyla; şişlik-kitle (46 hasta, %76.6), karın ağrısı (6 hasta, %10) ve dispne (5 hasta, %8.3) idi.
5. Tümör yerleşim yerlerine göre hastaların 13'ünde (%21.7) intraabdominal ve retroperiton; 47'sinde (%78.3) ekstremiteler/baş-boyun ve diğer vücut bölgelerinde idi.
6. Patolojik alt tiplere göre analiz edildiğinde hastaların 20'si (%33.3) liposarkom; 12'si (%20) undiferansiyel pleomorfik sarkom; 11'i (%18.3) Ewing sarkom, 11'i (%18.3) sinovyal sarkom; 3'ü (%5) fibrosarkom ve 3'ü (%5) anjiosarkom tanısı mevcuttu.
7. Tanı anında 48 (%80) hasta lokal evrede ve 12 (%20) hasta ise metastatik evrede idi.
8. Hastaların tümör çapı ortalama 11.7 ± 10.6 cm idi. Kırkdört hastanın tümör çapı 5 cm'in üzerinde idi.
9. Hastaların 38'ine (%80.2) 1. seri KT uygulandı. Ondört (%36.8) hastaya IMA ve 10 (%26.3) hastaya gemsitabin+doksetaksel kombinasyon tedavileri verildi.
10. Yirmibir (%35) hastaya metastatik evrede vücudun çeşitli bölgelerine palyatif RT uygulandı.
11. Hastaların ortanca genel sağkalım (GS) süresi 44 (%95 GA;19,7-68,2) ay idi. Hastaların 5 yıllık GS olasılığı %45.6 olarak saptandı.
12. Yaş grubuna, cinsiyete, hastalığın patolojik alttiplerine, tümör yerleşim yerine, tümör çapına, mitotik indekse, tümör grade düzeyine, tanı anında hastalık evresine göre 5 yıllık GS açısından anlamlı fark saptanmadı.
13. Tümör nekrozu ve metastazı olmayan hastalarda genel sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.
14. Hastalarda metastatik birinci seri tedavide PS süresi 16 (9.6-22.3) ay idi. 5 yıllık PS oranı %15.4 idi.

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre YDS hastalarında en sık başvuru şekli literatürde olduğu gibi ağrısız kitledir. Bu nedenle ağrısız kitle ile başvuran hastada benign nedenler haricinde malign hastalık olma ihtimali akılda tutulmalıdır ve doku örnekleme yapılmalıdır. Hastalara erken evrede tanı konulması ile sağkalım süreleri uzamaktadır. Bu nedenle erken teşhis önem taşımaktadır. Hastalık süresince oluşan metastaz gelişimi sağkalımı olumsuz yönde etkilemiştir. Hastalar, tanı konulması ve erken dönemde uygulanan tedaviler sonrası düzenli olarak takiplerine önem vermelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL, et al. Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. *Anticancer Res* 2013;33:2597-604.
3. Koniaris LG, Sola JE. Prognostication for trunk and retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg* 2010;252:201; author reply -2.
4. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al.: Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1996;14:869–877.
5. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann Oncol*. 2018;29:iv51–67.
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57(1):43–66.
7. Soft tissue sarcoma statistics. Cancer Research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/soft-tissue-sarcoma#heading-Zero>. Accessed 22 Apr 2016.
8. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>. Erişim tarihi: 01.02.2021
9. Geraci M, Birch JM, Alston RD, Moran A, Eden TOB. Cancer mortality in 13 to 29-year-olds in England and Wales, 1981–2005. *Br J Cancer*. 2007;97(11):1588–94.
10. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 91:1914.
11. Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJF, Pollock RE. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(5):282–91.
12. Axelson O, Sundell I, Andersson K, et al.: Herbicide exposure and tumour mortality. An up-dated epidemiological investigation on Swedish railroad workers. *Scand J Work Environ Health* 6:73-79, 1980.
13. Hardell L: Soft tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids-a clinical observation. *Uikartidningen* 74:2753-2754, 1977.
14. Honchar PA, Halperin WE: 2,4,5-T, trichlorophenol and soft tissue sarcomas. *Lancet* 1:268-269, 1981.

15. Johnson FE, Kugler MA, Brown SM: Soft tissue sarcomas and chlorinated phenols. *Lancet* 2:40, 1981.
16. Eriksson M, Hardell L, Berg NO, Moller T, Axelson O: Soft tissue sarcomas and exposure to chemical substances: a case-referent study. *Br J Indust Med* 38:27-33, 1981.
17. Falk H, Popper H, Thomas LB, Ishak KG: Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet* 2:1120--1123, 1979.
18. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, et al. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1987 Apr;205(4):349-59.
19. Phillips TL, Sheline GE: Bone sarcomas following radiation therapy. *Radiology* 81:992-996, 1963.
20. Hatfield PM, Schulz MD: Postirradiation sarcoma, including 5 cases after xray therapy of breast carcinoma. *Radiology* 96:593-602, 1970.
21. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive Cancer Associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):1978–86.
22. Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999;286(5449):2528–31.
23. Fletcher CD, Gustafson P, Rydholm A, et al. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol* 2001; 19:3045.
24. Conyers R, Young S, Thomas DM. Liposarcoma: molecular genetics and therapeutics. *Sarcoma* 2011; 2011:483154.
25. Ghadimi MP, Liu P, Peng T, et al. Pleomorphic liposarcoma: clinical observations and molecular variables. *Cancer* 2011; 117:5359.
26. Dei Tos AP, Pedeutour F. Atypical lipomatous tumour. In: WHO Classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds), IARC, Lyon 2013. p.33.
27. Italiano A, Bianchini L, Gjernes E, et al. Clinical and biological significance of CDK4 amplification in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15:5696.
28. Svarvar C, Böhling T, Berlin O, et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer* 2007; 109:282.
29. Fletcher CDM, Bridge JA, Lee JC. Extrapleural solitary fibrous tumour. In: World health organization classification of tumours of soft tissue and bone, 4th ed, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds), IARC, Lyon 2013. p.80.

30. Chotel F, Unnithan A, Chandrasekar CR, et al. Variability in the presentation of synovial sarcoma in children: a plea for greater awareness. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90:1090.
31. Zhang J, Xu H, Ren F, et al. Analysis of clinicopathological features and prognostic factors of desmoplastic small round cell tumor. *Pathol Oncol Res* 2014; 20:161.
32. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg* 1993; 217:72.
33. Levy A, Le Péchoux C, Terrier P, et al. Epithelioid sarcoma: need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:269.
34. Johannesmeyer D, Smith V, Cole DJ, et al. The impact of lymph node disease in extremity soft-tissue sarcomas: a population-based analysis. *Am J Surg* 2013; 206:289.
35. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1985; 3:353.
36. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003; 21:2719.
37. Billingsley KG, Lewis JJ, Leung DH, et al. Multifactorial analysis of the survival of patients with distant metastasis arising from primary extremity sarcoma. *Cancer* 1999; 85:389.
38. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, et al. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2008; 44:1841.
39. Vezeridis MP, Moore R, Karakousis CP. Metastatic patterns in soft-tissue sarcomas. *Arch Surg* 1983; 118:915.
40. Moreau LC, Turcotte R, Ferguson P, et al. Myxoid round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:1081.
41. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol* 2016; 17:532.
42. Arkun R, Argin M. Yumusak doku sarkomlarında radyolojik görüntüleme. *Türk Onkoloji Dergisi* 2015;30(Ek 1):15-21.
43. Aga P, Singh R, Parihar A, Parashari U. Imaging spectrum in soft tissue sarcomas. *Indian J Surg Oncol* 2011;2(4):271-9.
44. Kenney RJ, Cheney R, Stull MA, Kraybill W. Soft tissue sarcomas: current management and future directions. *Surg Clin North Am* 2009;89(1):235-47.

45. De Schepper AM, De Beuckeleer L, Vandevenne J, Somville J. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors. *Eur Radiol* 2000;10(2):213-23.
46. Walker EA, Fenton ME, Salesky JS, Murphey MD. Magnetic resonance imaging of benign soft tissue neoplasms in adults. *Radiol Clin North Am* 2011;49(6):1197-217.
47. Verstraete KL, Lang P. Bone and soft tissue tumors: the role of contrast agents for MR imaging. *Eur J Radiol* 2000;34(3):229-46.
48. Lin YK, Wu PK, Chen CF, et al. Alveolar soft part sarcoma: Clinical presentation, treatment, and outcome in a series of 13 patients. *J Chin Med Assoc* 2018; 81:735.
49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on May 18, 2011).
50. Mohammed TL, Chowdhry A, Reddy GP, et al. ACR Appropriateness Criteria® screening for pulmonary metastases. *J Thorac Imaging* 2011; 26:W1.
51. Smolle MA, Leithner A, Bernhardt GA. Abdominal metastases of primary extremity soft tissue sarcoma: A systematic review. *World J Clin Oncol* 2020; 11:74.
52. Thway K, Jones RL, Noujaim J, Fisher C. Epithelioid Sarcoma: Diagnostic Features and Genetics. *Adv Anat Pathol* 2016; 23:41.
53. Noble JL, Moskovic E, Fisher C, Judson I. Imaging of skeletal metastases in myxoid liposarcoma. *Sarcoma* 2010; 2010:262361.
54. Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, et al. FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(8):2856-63.
55. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):644-9.
56. Andreou D, Boldt H, Werner M, et al. Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma subtypes with a high propensity for regional lymphatic spread-results of a large prospective trial. *Ann Oncol* 2013;24(5):1400-5.
57. de Saint Aubain Somerhausen N, Fletcher CD. Soft-tissue sarcomas: an update. *Eur J Surg Oncol* 1999;25(2):215-20.
58. Raut CP, Maki RG, Baldini EH, et al. Soft tissue sarcoma of the abdomen and thoracic visceral organs. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.517.
59. Lahat G, Tuvin D, Wei C, et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:2739.
60. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, et al. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:854.

61. Gerrand CH, Wunder JS, Kandel RA, et al. Classification of positive margins after resection of soft-tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83(8):1149–55.
62. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, et al. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res* (2016) 6:20.
63. Alektiar KM, Velasco J, Zelefsky MJ, et al. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(4):1051–8.
64. Le Grange F, Cassoni AM, Seddon BM. Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(4):394–401.
65. Roberge D, Skamene T, Nahal A, et al. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2010;97(3):404–7.
66. Yang JC, Chang AE, Baker AR, 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.
67. Haas RL, Delaney TF, O’Sullivan B, 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.
68. O’Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, 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.
69. Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet.* 1997;350(9092):1647–54.
70. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):1045–54.
71. Nathanson MJ, Sausville E. Looking for answers: the current status of neoadjuvant treatment in localized soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(5):895–919.
72. Palassini E, Ferrari S, Verderio P, et al. Feasibility of preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian sarcoma Group/Grupo Espanol de Investigacion en Sarcomas Randomized Clinical Trial: three versus five cycles of full-dose epirubicin plus ifosfamide. *J Clin Oncol.* 2015;33(31):3628–34.

73. Ryan CW, Merimsky O, Agulnik M, et al. PICASSO III: A Phase III, Placebo-Controlled Study of Doxorubicin With or Without Palifosfamide in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol* 2016.
74. Smrke A, Wang Y, Simmons C. Update on systemic therapy for advanced soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol*. 2020;27(Suppl 1):25-33.
75. Schwartz LH, Litière S, de Vries E, et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016 Jul;62:132-7.
76. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, Sperl M, Windhager R. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1106–11.
77. Bourcier K, Le Cesne A, Tselikas L, et al. Basic Knowledge in Soft Tissue Sarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019 Sep;42(9):1255-1261.
78. Zhang P, Liu J, Feng F, et al. The analysis of characteristics of 1624 soft tissue sarcoma cases in 2006~2016 in Henan Province Cancer Hospital, China. *Research Square*; 2019.
79. Francis M, Dennis N, Charman J, Lawrence G, Grimer R. Bone and soft tissue sarcomas. UK incidence and survival: 1996 to 2010. Version 2.0.. National Cancer Intelligence Network, November 2013.
80. Trautmann F, Singer S, Schmitt J. Patients with soft tissue sarcoma comprise a higher probability of comorbidities than cancer-free individuals. A secondary data analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Nov;26(6).
81. Zahm SH, Heineman EF, Vaught JB. Soft tissue sarcoma and tobacco use: data from a prospective cohort study of United States veterans. *Cancer Causes Control*. 1992 Jul;3(4):371-6.
82. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1996;14:1679–1689.
83. Grimer R, Parry M, James S. Inadvertent excision of malignant soft tissue tumours. *EFORT Open Rev*. 2019;4(6):321-329.
84. Noria S, Davis A, Kandel R, et al. Residual disease following unplanned excision of soft-tissue sarcoma of an extremity. *J Bone Joint Surg Am*. 1996 May;78(5):650-5.

85. Patterson FR, Basra SK. Ewing's sarcoma. In: Schwartz HS, editor. Orthopaedic knowledge update: musculoskeletal tumors 2. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007. p. 175–83.
86. Endo M, Lin PP. Surgical margins in the management of extremity soft tissue sarcoma. *Chin Clin Oncol*. 2018 Aug;7(4):37.
87. Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, et al. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol* 2018;36:704-9.
88. Grimer RJ. Size matters for sarcomas!. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88(6):519-524.
89. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al; RARECARE Working Group. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013 Feb;49(3):684-95.
90. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2021. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2021. Available online. Last accessed January 12, 2021.
91. Kaya H, Sabah D, Keçeci B, ve ark. Kemik ve yumuşak doku sarkomları epidemiyolojisi ve genel sağ kalım özellikleri. *Ege Tıp Dergisi* 2019; 58: Ek Sayı 88-104.
92. Torigoe T, Terakado A, Suehara Y, et al. Bone versus soft-tissue sarcomas in the elderly. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2010 Apr;18(1):58-62.
93. Pisters PWT, O'Sullivan B. Clinical Presentation, Classification, and Diagnosis. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13366/>
94. Harati K, Kolbenschlager J, Bohm J, et al. Long-term outcomes of patients with soft tissue sarcoma of the chest wall: Analysis of the prognostic significance of microscopic margins. *Oncol Lett*. 2018 Feb;15(2):2179-2187.

95. Andreou D, Werner M, Pink D, et al. Prognostic relevance of the mitotic count and the amount of viable tumour after neoadjuvant chemotherapy for primary, localised, high-grade soft tissue sarcoma. *Br J Cancer*. 2015;112(3):455-460.
96. el-Jabbour JN, Akhtar SS, Kerr GR, et al. Prognostic factors for survival in soft tissue sarcoma. *Br J Cancer*. 1990;62(5):857-861.
97. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow - up. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 3):iii102 - 112.
98. Ratan R, Patel SR. Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2016 Oct;122(19):2952-60.
99. Nagar SP, Mytelka DS, Candrilli SD, et al. Treatment Patterns and Survival among Adult Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma: A Retrospective Medical Record Review in the United Kingdom, Spain, Germany, and France. *Sarcoma*. 2018;2018:5467057.
100. Leahy M, Garcia Del Muro X, Reichardt P, et al; SABINE Investigators. Chemotherapy treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic soft tissue sarcoma. The SARcoma treatment and Burden of Illness in North America and Europe (SABINE) study. *Ann Oncol*. 2012 Oct;23(10):2763-2770.