



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**12q13-15 KROMOZOMAL BAND BÖLGESİNDE YER ALAN GEN
ALTERASYONLARININ LİPOSARKOMA HASTALARININ
KLİNİK ÖZELLİKLERİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Mehmet Yağız AYDUĞAN

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin Yusuf YILDIZ**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**12q13-15 KROMOZOMAL BAND BÖLGESİNDE YER ALAN GEN
ALTERASYONLARININ LİPOSARKOMA HASTALARININ
KLİNİK ÖZELLİKLERİNDEKİ ROLÜ**

Dr. Mehmet Yağız AYDUĞAN

**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hüseyin Yusuf YILDIZ**

**ANKARA
2022**

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “12q13-15 Kromozomal Band Bölgesinde Yer Alan Gen Alterasyonlarının Liposarkoma Hastalarının Klinik Özelliklerindeki Rolü” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler tarafından, tarihinde, numaralı kararlar onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Dr. Mehmet Yağız AYDUĞAN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Gönderim Tarihi: 18-Oca-2022 08:50AM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 1743366157

Dosya adı: ya_z_29.12_son_hali.docx (14.15M)

Kelime sayısı: 23971

Karakter sayısı: 164526

GÖNDERİLDİ: 1 kez tarandı

12q13-15 KROMOZOMAL BAND BÖLGESİNDE YER ALAN GEN ALTERASYONLARININ LİPOSARKOMA HASTALARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİNDEKİ ROLÜ

Yazar Mehmet Yağız Ayduğan

12q13-15 KROMOZOMAL BAND BÖLGESİNDE YER ALAN GEN
ALTERASYONLARININ LİPOSARKOMA HASTALARININ KLİNİK
ÖZELLİKLERİNDEKİ ROLÜ

ORJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı AYDUGAN	: Dr.Mehmet Yağız	Sınav tarihi: 20/01/2022
Anabilim/Bilim Dalı Dalı	: Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. Yusuf YILDIZ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER		
Tezin Başlığı: 12q13-15 Kromozomal Band Bölgesinde Yer Alan Gen Alterasyonlarının Liposarkoma Hastalarının Klinik Özelliklerindeki Rolü		
Tezin Niteliği: <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 3	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

III. KARAR		
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak		
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne		
<input type="checkbox"/> Reddine		
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine		
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği	<input type="checkbox"/> Oy çokluğu	ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR		
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>		

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Bülent A.ERDEMLİ

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Hüseyin Yusuf YILDIZ

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Berk GÜÇLÜ

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan, başta tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Hüseyin Yusuf YILDIZ'a olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Derya DİNÇER'e, Prof. Dr. Tarık YAZAR'a, Prof. Dr. Mehmet BİNNET'e, Prof. Dr. Bahattin GÜZEL'e, Prof. Dr. Sinan ADIYAMAN'a, Prof. Dr. Ali Kemal US'a, Prof. Dr. Bülent ERDEMLİ'ye, Prof. Dr. Hakan KINIK'a, Prof. Dr. Sinan BİLGİN'e, Prof. Dr. Ramazan AKMEŞE'ye, Doç. Dr. Kerem BAŞARIR'a, Doç. Dr. Mehmet ARMANGİL'e, Doç. Dr. Mahmut KALEM'e, Doç. Dr. Hakan KOCAOĞLU'na, Doç. Dr. Abdullah MERTER'e, Uzm. Dr. Onur KARACA'ya, Uzm. Dr. Emre Anıl ÖZBEK'e ve gece gündüz mesai ve nöbetlerde beraber çalıştığımız benden önce uzman olmaya hak kazanıp giden değerli ABİLERİME ve bayrağı teslim alıp çitayı daha da yukarılara çıkaracaklarına inandığım ASİSTAN KARDEŞLERİME, poliklinik, servis ve ameliyathanede birlikte çalıştığımız hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Beni bugünlere getirmek için maddi manevi tüm olanaklarını seferber eden, hakları ödenmez, biricik annem, babam, kardeşim ve tüm aile bireylerime,

Her zaman yanımda olan, ona olan duygularımı yazıyla ifade edemeyeceğim canım eşim Temmuz'a;

Sonsuz teşekkür ederim...

Dr. Mehmet Yağız AYDUĞAN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul ve Onay	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
Resimler Dizini	xiii
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ ve AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	9
4.1. Lipomatöz Tümörler	9
4.1.1. Benign Lipomatöz Tümörler	9
4.1.1.1. Lipoma	9
4.1.1.2. Lipomatozis	10
4.1.1.3. Sinirin Lipomatozisi	11
4.1.1.4. Lipoblastoma/ Lipoblastomatozis	11
4.1.1.5. Anjiyolipoma	12
4.1.1.6. Yumuşak Dokunun Myolipomu	12
4.1.1.7. Kondroid Lipoma	12
4.1.1.8. Hibernoma	13
4.1.1.9. İşsi Hücreli Lipoma	13
4.1.1.10. Myelolipoma	14
4.1.1.11. Atipik İşsi Hücreli/ Pleomorfik Lipomatöz Tümör	14
4.1.2. Lokal Agresif/ İntermediate Lipomatöz Tümörler	15

4.1.2.1. Atipik Lipomatöz Tümör/ İyi Diferansiye Liposarkoma (ALT/ WDLS).....	15
4.1.3. Malign Yağ Dokusu Tümörleri	21
4.1.3.1 Dediferansiye Liposarkoma (DDLDS).....	21
4.1.3.2. Mikzoid Liposarkoma (MLPS).....	24
4.1.3.3. Pleomorfik Liposarkoma (PLPS).....	28
4.1.3.4. Mikzoid Pleomorfik Liposarkoma	29
4.1.3.5. Sınıflandırılmayan tipe giren liposarkomlar	30
4.2. Gen Özellikleri.....	30
4.3. Tedavi Yaklaşımları.....	34
4.3.1. Cerrahi Tedavi	34
4.3.1.1. Uygulanan eksizyon yöntemleri.....	36
4.3.1.1.1 İntralezyoner eksizyon	36
4.3.1.1.2. Marjinal eksizyon	36
4.3.1.1.3. Geniş eksizyon	36
4.3.1.1.4. Radikal eksizyon	37
4.3.2. Radyoterapi.....	38
4.3.2.1. Ameliyat Öncesi Radyoterapi.....	39
4.3.2.2 Ameliyat Sonrası Radyoterapi	39
4.3.3. Kemoradyoterapi.....	40
4.3.4. Kemoterapi.....	40
4.3.4.1. Ameliyat sonrası kullanılan Kemoterapi.....	40
4.3.4.2. Ameliyat öncesi kullanılan Kemoterapi.....	41
4.3.5. Liposarkomlarda Prognoz.....	41
5. GEREÇ VE YÖNTEM	43
5.1. İmmünohistokimyasal İncelemeler.....	48
5.1.1. FISH Analizleri	48
5.1.1.1. FRS2 FISH Analizi	48
5.1.2. MDM2 FISH Analizi.....	50
6. BULGULAR	53

6.1. FISH Bulguları (MDM2 ve FRS2 değeriendirilmesi).	60
6.1.1. MDM2 FISH Bulguları	60
6.1.2. FRS2 FISH Bulguları	62
6.2. VAKALARIMIZDAN ÖRNEKLER	66
Olgu 1. Uyluk distalinde mixoid liposarkom olgusu.....	66
Olgu 2. kruriste mixoid liposarkom olgusu	68
Olgu 3. Uylukta nüks liposarkom görüntüsü.....	69
Olgu 4. Uyluk posteromedialde mixoid liposarkom olgusu-MR	70
Olgu 5. Kolda iyi diferansiye liposarkom olgusu	71
7. TARTIŞMA	72
8. SONUÇ	84
KAYNAKLAR	86

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALT/ WDLS	: Atipik Lipomatöz Tümör/ İyi Diferansiye Liposarkoma
Amp	: Amplifikasyon
APLT	: Atipik Pleomorfik Lipomatöz Tümör
ASLT	: Atipik İğsi Hücreli Lipomatöz Tümör
ASPLT	: Atipik İğsi Hücreli/ Pleomorfik Lipomatöz Tümör
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
BT (CT).	: Bilgisayarlı tomografi
cGy	: Santigray
DDL	: Dediferansiye Liposarkoma
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü (WHO).
E/K	: Erkek/kadın oranı
FDG	: [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose
FISH	: Floresan İn-situ Hibridizasyon
FRS2	: Fibroblast Growth Faktör Reseptör Substrat 2
KT	: Kemoterapi
LPS	: Liposarkoma
MFH	: Malign fibröz histiyositom
MLPS	: Mikzoid Liposarkoma
MMT	: Malign mezenkimal tümör
MPLPS	: Mikzoid Pleomorfik Liposarkoma
MPSKT	: Malign periferel sinir kılıfı tümörü
MRI	: Magnetik rezonans inceleme
MTS	: Musculoskeletal Tumor Society
N/C	: Nükleus/ Sitoplazma

OD	: Otozomal Dominant
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PLPS	: Pleomorfik Liposarkoma
Pol	: Polizomi
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: Kromozomda bulunan iyi diferansiye liposarkom patogenezinde rol oynayan genlerin yerleşimi.	18
Şekil 2. MDM2 proteininin p53 üzerine nasıl etki ettiğinin şeması.	19
Şekil 3. CDK4 proteininin hücre siklus düzenlenmesindeki etki mekanizması.	19
Şekil 4. FUS-DDIT3 füzyon proteininin MLPS onkogenezinde nasıl rol aldığı açıklaması.	26
Şekil 5. FRS2 ailesi proteinleri.	31
Şekil 6. FRS2'nin önemli olduğu bahsedilen Reseptör Tirozin Kinaz sinyalizasyonundaki fonksiyonu ve onu dengeleyen genlerin gösterimi.	32
Şekil 7. Enneking'in tarif ettiği eksizyon bölgeleri.	37
Şekil 8. Enneking'in tarif ettiği amputasyon seviyeleri.	38
Şekil 9. Lipomatöz tümör hasta dağılım oranları.	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Lipomatöz Tümörlerin Sınıflandırılması (DSÖ 2020).	6
Tablo 2. Olguların MDM2 FISH analiz sonuçları.	60
Tablo 3. Hastaların FRS2 FISH analizine göre sonuçları.....	62
Tablo 4. Çalışmanın sonuçlarının genel görünümü	65



RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 1: H&E kesit üzerinde işaretli alandan alınan 4mm' lik kor biyopsi.....	46
Resim 2. Hazırlanan “makroarrey” blokları.	46
Resim 3. 3D Histech Panoramic 250 Slayt Scanner.	47
Resim 4. Doku makroarrey Hematoksilen-Eozin (H-E). boyalı kesiti	47
Resim 5. Slayt tarayıcı ile taranan H-E ve FISH boyalı slaytların ekran görüntüsü	48
Resim 6 (A-B). Lipoma olgusu.....	54
Resim 7. Farklı histolojik patternler sergileyen WDLS olguları.....	55
Resim 8. Farklı histolojik dereceye sahip dediferansiye komponent içeren DDLS olguları	55
Resim 9 (A-C). MLPS olgusu.....	56
Resim 10. Lipoma olgusunda FISH yöntemiyle normal MDM2 profili.	61
Resim 11 (A-C). WDLS olgularında frekansa göre MDM2 amplifikasyonu örnekleri.....	61
Resim 12. Lipoma tanısı alan bir olgunun FISH yöntemiyle normal FRS2 profili.....	63
Resim 13 (A-C). DDLS tanısı alan hastaların frekanslarına göre FRS2 amplifikasyonu örnekleri.....	63
Resim 14. Polizomi örneği.....	63
Resim 15. PLPS tanılı bir hasta (A). H&Ex400 (B). Bu olguda FISH yöntemiyle FRS2 amplifikasyonu (C). Bu olguda FISH yöntemiyle normal MDM2 profili.	64
Resim 16. Ameliyat öncesi biyopsi skarı ve kitlenin görüntüsü.....	66
Resim 17. Uyluk distalinde mixoid liposarkom-MR görüntüleri	66
Resim 18. Periostla birlikte çıkarılarak geniş rezeksiyon yapıldı, çıkan kitlenin görünümü.....	67
Resim 19. X-ray'de bariz yumuşak doku gölgesi	68

Resim 20. Kitlenin MRG görüntüleri	68
Resim 21. Uylukta nüks liposarkom-MR görüntüleri	69
Resim 22. Rezeksiyon sonrası kitlenin ve yatağın görüntüsü	69
Resim 23. Preoperatif MR görüntüleri.....	70
Resim 24. Kitlenin klinik ve T1 MR görüntüleri.....	71
Resim 25. Damar-sinir eksplorasyonu yapılarak marginal eksizyon yapıldı (kitle ve korunan nörovasküler yapıların görüntüsü).	71



1. ÖZET

12q13-15 Kromozomal Band Bölgesinde Yer Alan Gen Alterasyonlarının Liposarkom Hastalarının klinik Özelliklerindeki Rolü

Amaç: Liposarkomalar erişkinlerin en sık sarkomudur. En sık alttip, erişkinlerde Atipik lipomatöz tümör/ İyi diferansiye liposarkoma (ALT/WDLS). ve Dediferansiye liposarkoma (DDLS). iken; pediatrik çağda Mikzoid liposarkoma'dır (MLPS).. ALT/WDLS-DDLS'lar; *MDM2*, *CDK4*, *HMG2*, *YEATS4*, *FRS2* gibi çok sayıda onkogenin yer aldığı 12q13-15 amplikonlarını içeren dev halkasal/marker kromozom kazanımları ile karakterli bir grubu oluşturur. *MDM2* amplifikasyonunun hemen tüm ALT/WDLS-DDLS'larda bulunması ana sürücü gen değişikliği olduğunu düşündürmektedir. Fibroblast growth faktör reseptör substrat 2 (*FRS2*). geni; FGF, RET, ALK ve Nörotrofin reseptörü gibi çok sayıda tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak sinyal transdüksiyonunda kritik rol oynayan *FRS2* adaptör proteinini kodlar. *FRS2*'nin tümörögenezdeki rolü net değildir ancak veriler *FRS2* aktivasyonunun, reseptör tirozin kinaz onkojenik sinyalizasyonu için önemli olduğunu göstermektedir. Çalışmamızın amacı, *FRS2* alterasyonlarının ALT/WDLS ve DDLS ayırıcı tanısındaki ve histolojik progresyondaki rolünü belirlemek, klinikopatolojik özellikler ve prognoz ile ilişkisini araştırmak, lokal nüks ve/veya uzak metastazların önlenmesi ve tedavisi için biyobelirteç oluşturmaktır.

Yöntem ve bulgular: Çalışmamızda, 9 makroarrey bloğu ile temsil edilen toplam 52 vakada; immünohistokimyasal olarak iki farklı klon ile *FRS2* boyaması ve FISH yöntemiyle *MDM2* ve *FRS2* incelemesi yapılmıştır. ALT/WDLS ve DDLS olgularının tümünde *MDM2* ve *FRS2* amplifikasyonu saptanmıştır. Kontrol grubu içerisinde yalnızca 1 PLPS olgusunda *FRS2* amplifikasyonu saptanmış, bu olguda *MDM2* değerlendirilememiştir. DDLS'lerin dediferansiye komponentinin ALT/WDLS'den daha yüksek *MDM2* ve *FRS2* amplifikasyon frekansı gösterdiği belirlenmiştir. ALT/WDLS ve DDLS'lerde *MDM2* ve *FRS2* amplifikasyon frekansı ile yaş, cinsiyet, boyut, yerleşim yeri, histolojik patern ve derece açısından anlamlı ilişki saptanmamış; *MDM2* ve *FRS2* amplifikasyon frekansı ile ALT/WDLS ve DDLS'lerde lokal rekürrensiz sağkalım ve DDLS'lerde uzak metastazsız ve hastalık spesifik sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. *MDM2* ve *FRS2* ile 3 MLPS ve 1 PLPS olgusunda Kromozom12 polizomisi saptanmıştır.

Sonuçlar: Optimize ve daha iyi çalışan *FRS2* antikörlerine ihtiyaç bulunmaktadır. *MDM2*'ye alternatif olarak, *FRS2*'nin ALT / WDLS ve DDL'lerde sürekli bir şekilde amplifiye olduğunun gösterilmesi bu tümör grubunun ayırıcı tanısında sensitif bir belirteç olduğunu

desteklemektedir. DDLS'lerin dediferansiye komponentinin ALT/WDLS'den daha yüksek *MDM2* ve *FRS2* amplifikasyon frekansı göstermesi, *FRS2*'nin yüksek dereceli sarkoma transformasyonda katkıda bulunuyor olabileceğini düşündürmektedir. ALT/WDLS olgularının prognostik kategorizasyonunda *FRS2* ve *MDM2* amplifikasyon frekansının katkısı olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Atipik lipomatöz tümör, İyi diferansiye liposarkoma, Dediferansiye liposarkoma, *FRS2*, *MDM2*, in situ hibridizasyon



2. SUMMARY

The Role of Gene Alterations in the 12q13-15 Chromosomal Band Region in Liposarcoma Pathogenesis

Aims: Liposarcomas are the most common sarcoma of adults. The most common subgroups are Atypical lipomatous tumor- Well differentiated liposarcoma (ALT/ WDLS). and Dedifferentiated liposarcoma (DDLs). in adults and Myxoid liposarcoma (MLPS). in the pediatric age. ALT/WDLS-DDLS is a group characterized by giant ring/ marker chromosome gains containing amplicons of 12q13-15, which include numerous oncogenes such as MDM2, CDK4, HMGA2, YEATS4, FRS2. The presence of MDM2 amplification in almost all ALT/WDLS-DDLS suggests that it is a major driver gene change. Fibroblast growth factor receptor substrate 2 (FRS2). gene encodes the FRS2 adapter protein, which plays a critical role in signal transduction by binding to numerous tyrosine kinase receptors such as FGF, RET, ALK and Neurotrophin. The role of FRS2 in tumorigenesis is not clear, but data suggest that FRS2 activation is important for oncogenic signaling of the receptor tyrosine kinase. The aims of our study are to determine the role of FRS2 alterations in the differential diagnosis of ALT / WDLS and DDLs and in histological progression, to investigate their relationship with clinicopathological features and prognosis, and to create a biomarker for the prevention and treatment of local recurrence and / or distant metastases.

Methods and results: In our study, 9 macroarray blocks were created consisting of 52 cases. Immunohistochemical staining of FRS2 with two different clones and MDM2 and FRS2 FISH analysis were performed. Immunohistochemically, optimal staining could not be obtained with both antibodies. MDM2 and FRS2 amplification was detected in all ALT/ WDLS and DDLs cases. FRS2 amplification was detected in only 1 PLPS case in the control group, and MDM2 could not be evaluated in this case. It was determined that the dedifferentiated component of DDLs shows higher MDM2 and FRS2

amplification frequency than ALT/ WDLS. There was no significant relationship between MDM2 and FRS2 amplification frequency in ALT/ WDLS and DDLs in terms of age, gender, size, location, histological pattern and grade. There was no statistically significant correlation between MDM2 and FRS2 amplification frequency and local recurrence-free survival in ALT/ WDLS and DDLs and distant metastasis free and disease-specific survival in DDLs. Chromosome12 polysomy was detected in 3 MLPS and 1 PLPS cases with MDM2 and FRS2.

Conclusions: There is a need for optimized and better working FRS2 antibodies. As an alternative to MDM2, the demonstration that FRS2 is continuously amplified in ALT / WDLS and DDLs supports that it is a sensitive marker that can be used in the differential diagnosis of this group. The dedifferentiated component of DDLs shows higher MDM2 and FRS2 amplification frequency than ALT / WDLS, suggesting that FRS2 takes place in high-grade sarcoma transformation. It was found that FRS2 and MDM2 amplification frequency did not contribute to the prognostic categorization of ALT / WDLS cases.

Keywords: Atypical lipomatous tumor, Well differentiated liposarcoma, Dedifferentiated liposarcoma, FRS2, MDM2, in situ hybridization.



3. GİRİŞ ve AMAÇ

Yumuşak doku tümörleri, mezenkimal doku gelişimli iskelet dışı tümörlerdir (1). Vücudumuzda en çok yeri %75 ile yumuşak dokular kaplamasına rağmen, bu çoğunlukta olan dokulardan gelişen tümörler epitelyal tümörlere göre çok daha az olarak izlenmektedir. Tüm erişkin kanserlerine bakıldığında bunların $\lt;1\%$’ini, $\lt;15$ yaşta ise %6,5-15’ini oluşturan yumuşak doku tümörlerinin bilinen 50 den fazla türü vardır ve aşırı çeşitlilik göstermektedir (2). İyi huylu mezenkimal tümörler yumuşak doku sarkomlarıyla karşılaştırıldığında benignler 100 kat daha fazla görülmektedir (3). Yumuşak doku sarkomlarına bakıldığında ise sıklığına göre; en sık izlenen tümör tipleri liposarkom, undiferansiye pleomorfik sarkom (malign fibröz histiyositom (MFH).), leiomyosarkom ve miksofibrosarkomdur.

Lipomatöz tümörler diğer birçok tümör gibi kötü huylu (malign). ve iyi huylu (benign). olmak üzere ayrılırlar. Malign lipomatöz tümör denildiğinde liposarkomlar akla gelmektedir (3,4). Liposarkomlar yağ hücreleri kökenli ve ender görülen malign yumuşak doku tümörleridir. Liposarkomların kendi içlerinde gruplara ayrılmış alt sınıfları vardır. Histolojik, sitogenetik ve klinik özelliklerine göre 4 grup, 5 alttipe ayrılırlar.; iyi diferansiye, dediferansiye, miksoid/yuvarlak hücreli ve pleomorfik tiptir. Ayrıca DSÖ sınıflamasına yeni dahil edilmiş olan Mikzoid Pleomorfik Liposarkoma (MPLPS). mevcuttur (2). Erişkin dönemde görülme sıklıklarına bakılacak olursa; en sık görülen grup %64 ile iyi diferansiye gruptur. Çocukluk çağında çok sık görülmemekle beraber görüldüğünde %72-92 ile en sık görülen grup Mikzoid liposarkoma’dır. Liposarkomlar vücudun herhangi bir yerinde görülebilirler. Sıklıkla da retroperiton ve alt ekstremitede uylukta yerleşirler. Liposarkomlar yüzeysel olmayan derinde bulunan yumuşak dokulardan köken alırlar (6). Malign yağ dokusu tümörlerini gösterdiği klinik özellikler oldukça çeşitlidir. Örneğin lokal agresif olarak görülebilen bir tümörden, uzak organ metastazına kadar geniş bir spektrum gösterebilir. Benign lipomatöz tümörlerden olan lipomlar ise; olgun yağ dokusu hücrelerinden oluşmuş iyi huylu tümörlerdir. Çok sık olarak izlenirler (7). Erişkinde birinci sırada görülen mezenşimal tümör ve çocukluk çağında en sık görülen adipositik tümördür. Bazı özellikli gruplarda daha fazla görülmektedir. Örneğin obez insanlarda normal vücut kitle indeksine sahip kişilere oranla; ayrıca erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür (8).

Öncelikle lipomatöz tümörlerin sınıflandırılmasından, daha sonra sınıflandırmada yer alan tümörlerin özelliklerinden bahsedip daha sonra çalışmamızın ana unsurlarından olan genler hakkında bilgilendirme verilecektir.

Tablo 1: Lipomatöz Tümörlerin Sınıflandırılması (DSÖ 2020).

Benign

Lipoma

Lipomatozis

Sinirin lipomatozisi

Lipoblastoma/ Lipoblastomatozis

Anjiyolipoma

Myolipoma

Kondroid lipoma

Hibernoma

İğsi hücreli/ pleomorfik lipoma

Atipik iğsi hücreli/ pleomorfik lipomatöz tümör

Ekstrarenal anjiyomyolipoma

Myelolipoma

Intermediate (Lokal agresif)

Atipik lipomatöz tümör/ İyi diferansiye liposarkoma

Malign

Dediferansiye Liposarkoma

Mikzoid Liposarkoma

Pleomorfik Liposarkoma

Mikzoid Pleomorfik Liposarkoma

Liposarkoma, NOS

Etyolojide pek çok yatkınlık yaratan faktör tanımlanmıştır. Patogenezde ise çok sayıda çevresel ve kalıtsal faktörün etkili olduğu ortaya konulmuştur (9). Ekstremitelerde sarkom tanısı konan hastalar polikliniğe en çok ağrısız kitle ile başvururlar buna rağmen hastaların 1/3'ünde ağrı eşliği mevcuttur. Tanı ve tedavi öncesinde tümör radyolojik olarak mutlaka görüntülenmeli ve dökümanite edilmelidir. Bu radyolojik tetkikler bize tümörlerin ne boyutta olduğunu ve nerede yerleştiğinin tespitinde, evrelemede, yapılacaksa biyopsilere yol gösterme gibi pek çok seviyede kolaylık sağlamakta ve tanıya gidişte hayati bir önem taşımaktadır (8,10,12). Sıklıkla bir lipomatöz tümör görüldüğünde karakteri belli olur. Ancak bazen iyi huylu ve kötü huylu olanlar karışabilmektedir. Bunların ayrımı için ilk etapta biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi ile tanısı konulan liposarkomlarda baskın ve sıklıkla küratif tedavi yöntemi olarak cerrahi eksizyon ön

plana çıkmıştır (11). Gelişen tekniklerle, yapılan geniş rezeksiyonlar ve bazı hastalarda adjuvan kemoterapi, radyoterapi veya kemo+radyoterapiyle hastalığın tedavisinde ilerleme kaydedilmesine rağmen metastaz ve ölüm bu hastalarda hala önemli bir sorun olarak üst sıralarda yer almaktadır (13). Nüksten bahsetmek gerekirse, ekstremitelerde sarkom tanısı konmuş olan hastaların cerrahi sonrası ortalama 18 aylık hastalıksız döneminin ardından bu hastaların %25'inde lokal nüks gelişmektedir. Lokal nüksün yanı sıra uzak organ metastazı da malign lipomatöz tümörler açısından bir risk taşımaktadır. En sık metastaz olan yer %65-70 ile akciğerlerdir. Ayrıca, kemik, beyin, lenf nodu ve diğer organ tutulumları da nadir olarak eşlik edebilir (14).

Yumuşak doku tümörleri içerisinde en sık görülen grup %40'a yakın oranla lipomatöz tümörlerdir. Lipomatöz tümörler içerisinde ise benign olanlar çok büyük bir grubu kapsarken, malign olanlar çok daha kısıtlı sayıdadır (15). Ülkemizden bir çalışmada liposarkomların lipomatöz tümörler içindeki oranı %5 olarak gösterilmiştir (16). Tekrar etmek gerekir ve unutmamalıdır ki, liposarkom iyi huylu lipomatöz bir tümörün kötü huylu haline dönüşümü değildir. Liposarkomların en çok ekstremitelerde görüldüğünü söylemiştik. Bunun kendi içerisindeki oranı alt ekstremitelerde %35-45, üst ekstremitelerde ise %15 civarındadır (17).

Ayrıca daha azalan sıklıklarla gövdede %15-20, karın içinde veya retroperitoneumda %15 ve baş-boyun bölgesinde %8-10, paratestiküler bölgede < %3 olarak görülebilirler. Liposarkomlar yüzeysel dokuları genellikle tutmayıp derine yerleşirler (16,18). Esas olarak yüzeysel yani subkutan olarak görülen liposarkomlar bildirilmiş olsa da çok enderdir. Eğer burayı tutuyorsa da benign gruba benzeyen iyi diferansiye liposarkomlardır. Yani yüzeysel seyreden bir lipomatöz tümörün liposarkom olmayacağı söylenebilir (14,16).

Bir eksiklik olarak lipomatöz tümör grubunda immünohistokimyasal *FRS2* ifadesi ve amplifikasyonunun değerlendirildiği/ karşılaştırıldığı ve bu verilerin hasta prognozlarıyla ilişkilendirildiği çalışmalar yoktur. Bizde bu *FRS2* geninin amplifikasyonunu değerlendirerek klinik özelliklerine, prognoza katkısına, metastaz ve nüks ile ilişkisine bakmayı amaçladık. *MDM2*'ye alternatif bir genin patogenezdaki rolünün gösterilmesi ve karşılık gelen antikorun immünohistokimyasal olarak kullanılabilir olması, bu ayırıcı tanıların güvenle, teknik olarak kolay, oldukça çabuk, daha az maliyet ve insan gücüyle yapılmasını sağlayacaktır. Dolayısıyla, bu malign lipomatöz tümör grubunun ayırıcı tanısında bulunabilecek alternatif biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. *FRS2* geni bunun için iyi bir alternatif olarak diğer biyobelirteçlere göre ön plana çıkmıştır. Ayrıca ALT/WDLs ve DDLS'larda *FRS2* geninin klinik olarak prognozla ilişkisinin belirlenmesi ve bu yolla hastaların prognostik olarak kategorize edilebilmesinin sağlanması yanında, ALT/WDLs olgularında görülmesi muhtemel lokal nükslerin ve DDLS olgularında

hem lokal nüks, hem de uzak metastazların önlenmesi ve tedavisi için hedef belirlenmesinin amaçlanması bu çalışmaya değer katmaktadır.

Bu malign tümörlerin prognostik özelliklerini bilmek önemli ancak zordur. MDM2 ve FRS2 genleri lipomatöz tümörlerde eksprese olduğu yeni bulunan genlerdir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi bir tümör referans merkez olduğu için 2005-2020 arasında takip ettiğimiz lipomatöz tümörlü 52 hastada bu genlerin amplifikasyon düzeylerine bakılarak prognoz açısından yol gösterici olup olmayacağına karar vermek adına bu çalışmayı tasarladık.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Lipomatöz Tümörler

4.1.1. Benign Lipomatöz Tümörler

4.1.1.1. Lipoma

Erişkin yağ dokusu hücrelerinden köken alan iyi huylu tümör olarak tanımlanmıştır. Mezenşimal tümörlere bakıldığında; erişkinde en sık görülen türdür. Genellikle tek şekilde multipl olmadan görülür. Sendromik %5 olguda (*Bannayan-Zonana sendromu, Cowden sendromu, Proteus sendromu..gibi*). eşlik eden çok sayıda lezyonlar ortaya çıkabilir. Lipomlar ikiye ayrılırlar; Yüzeysel (subkutan). ve derin lipomalar (10).

Yüzeysel olanları vücudun her yerinde olabilirler. Sıklıkla sırt, boyun, omuz ve göbek çevresinde ortaya çıkarken; derin olanlar geniş yelpazede görülür (19). Pelvis, mediasten, paratestiküler bölgede, parosteal veya kas içi gelişebilir. Genellikle başvuruda ele gelen ağrısız şişlik şeklinde olur. Bazılarında ağrı gelişir, bu büyüyen iyi huylu tümörlerin periferik sınırları basıya uğratması ile açıklanabilir (20). Ek şikayet olarak daha derin yerleşimliler nadiren hareket kısıtlılığı, nefes darlığı ve çarpıntıya neden olabilir. Radyolojik olarak tanınması kolaydır. Subkutan yağ dokuya benzer şekilde ve homojen dansitede, küresel ve **radyolüsen** kitleler olarak görülürler.

Makroskopik olarak ise genellikle 1 ile 10 santimetre arasında değişiklik gösteren boyutlarda, sınırları düzgün, çevresinde ince bir fibröz kapsül olan, soluk renkli sarı turuncu renklere yakın lobüle lezyonlardır (10,19). Sık olmasa da bazı lipomlara mikzoid değişiklikler eşlik edebilir. Bu varsa o lezyon mikzopolipoma adını alır.

Tümöre gelen travma olması halinde yağ ya da likefaksiyon nekrozu, iskemik olanlarda ise hemoraji, nekroz ve enfeksiyon. Son zamanlarda görülen veadiposit boyutlarında belirgin değişiklik, seyrek sitolojik atipi ve p53 ekspresyonu ile karşımıza çıkan bazı lipom tipleri, “anizometrik hücre lipomu/ displastik lipoma” olarak isimlendirilmiştir (20). Bunlarda ortaya konulan *RBI* gen anomalilerinin varlığı bunların iğsi hücreli/pleomorfik lipomalar ile bir ilişkide olabileceğini göstermiştir. Olgun bir yağ dokusu hücresi immünohistokimyasal olarak S100, Leptin ve HMGA2 pozitifdir (19). Olguların 2/3’ünde; 2q35-37, 5q33, 11q13, 3q27, 1p36, 1p32-34, 2p22-24, ve 12p11-12 gibi oldukça genler ile füzyon gösterebilen **12q13-15** değişiklikleri, diğerleriyse 12q13-15 dışı genetik değişikliklere sahiptir (21). 12q13-15 ve 12q13-15 dışı değişiklikleri, *HMGAI* ve *HMG2* overekspresyonuna neden olarak lipom patogenezinde baş rolü alırlar. Olguların %15’inde 13q delesyonu vardır (10).

Lipomalar ve Atipik liposarkomları ayırt ederken; büyük boyutlu olanlar ve derine yerleşenler **MDM2 amplifikasyonu bulundurmaması** ve atipik stromal hücre varlığıyla ayrılır. Fibrolipom olarak adlandırılan tipi ise iğsi hücreli lipom ile karışır. Bunun ayırdında ise fibrolipomlarda kollajenize stroma baskındır, “Ropey” kollajenin bulunmaz ve CD34 negatifliği mevcuttur. Mikzoid stroma baskın ise mikzoid liposarkom ile karışabilir. Bunlarda mevcut olan hiperkromatik psödolipoblastların, “kümes teli” gibi olan damar yapılarının, artmış sellülaritenin ve *DDIT3 (CHOP)*. füzyonunun olmayışı ile ayrılırlar. Mikzomadan ise adipositler ile mikzoid alanlar arasında mevcut olan geçiş varlığı ile ayrılır. Diffüz tip nörofibromalar; infiltratif büyüme paterni göstermeleri ve S100 (+). iğsi hücre varlığıyla; sahip olduğu diffüz beyaz adiposit toplulukları içeren lipoma benzeyen Hibernomlar; çok sayıda vakuollü kahverenkli adipositler varlığıyla ayrılırlar (21). Küratif tedavileri cerrahi eksizyondur ve bu genellikle yeterli olmaktadır. Çok nadir olarak rekürrens gösterebilirler. Rekürrens gösterenler eksize etmenin zor olduğu derin yerleşimli vakalardır (19).

3.1.1.2. Lipomatozis

Olgun yağ dokunun diffüz büyümesi olarak tanımlanabilirler. Değişik klinik durumlarda ortaya çıkarlar ve birbirinden farklı lokalizasyonda yerleşebilirler. Genellikle pediatrik yaş grubunda görülür. Erişkinde nadirdir (4,19).

Alt tipleri; Diffüz, simetrik, pelvik, steroid ilişkili, HIV ilişkili lipodistrofi. Simetrik lipomatoziste mevcut bir karaciğer hastalığı ya da alkol tüketimine bağlı olarak özellikle baş-boyun bölgesi gibi gövde üst yarısında tümörler görülür. Simetrik lipomatoziste mitokondriyal genlerdeki tek mutasyonun patogeneze için sorumlu olabileceği ön görülmüştür. Bir başka tür olan steroid kullanımına bağlı gelişen lipomatozi ise steroid hormon (endojen veya ekzojen olabilir). artışına bağlı olarak ekseriyetle yüz, sternum ve sırt bölgesinin (bufalo hörgücü olarak tanımlanan). yağ doku ile dolmasına verilen isimdir (19).

Otozomal Dominant ailesel geçiş bazı olgularda ifade edilse de net olarak kaynaklandığı sebep bulunamamıştır.

Lipoma benzer olarak makroskopisinde matür yağ doku görünümü, sarı turuncu renkli ancak düzensiz sınırlar görülür. Tüm tiplerinde benzer morfoloji vardır. İskelet kası gibi çevre dokulara giren, tabaka ya da lobüller halindeki olgun adiposit topluluklarından meydana gelir. Tedavide cerrahi eksizyon uygulanır. Neredeyse tüm tipleri cerrahi rezeksiyondan sonra nüks etmeye meyillidir. Steroid lipomatozisi diğer tiplerden ayırmak gerekirse, steroid düzeyinin azalmasıyla ilgili lezyonlarda gerileme görülmektedir (4,20).

4.1.1.3. Sinirin Lipomatozisi

Çok kısa bahsetmek gerekirse periferik sinir epinöryumunun, fibroadipöz doku ile genişlemesine verilen addır. Sendromlara eşlik etme eğilimi vardır. En sık etkilenen sinirler; median sinir ve dallarıdır. Hızlı olmayan bir büyüme ile oluşan şişlik, parestezi ve disestezi ile ortaya çıkar. Radyolojik bakıldığında etkilenen sinirde fuziform genişleme görülür (20).

Makroskopisinde periferik siniri sararak büyüten, sarı-beyaz kesitli, sosise benzeyen kitleler görülür. Değişik boyuttadır ve 10 santimetreye çıkabilir. Uzun süreli tedavisiz durumlarda sinir liflerinde atrofi meydana gelebilir. Tedavide küçültücü cerrahi uygulanabilir. Medikal tedaviye cevap veren ve büyümeyen kitleler operasyon gerektirmeyebilir (19)..

4.4.1.4. Lipoblastoma/ Lipoblastomatozis

Embriyonel beyaz renkli yağ dokusunun, sınırlı veya daha büyük olarak gelişim gösteren iyi huylu tümördür. Sıklıkla küçük çocuklarda özellikle <3 yaş, nadiren erişkinde görülen, erkek cinsiyette kadına göre 2 kat daha sık olarak görülen tümörlerdir. Sıklıkla gövde ve ekstremitelerde subkutan dokuda yerleşir. Daha derin olan formlarına “diffüz lipoblastoma/lipoblastomatozis” ismi verilir. Benzer biçimde ağrısız kitle şeklinde görülür. Çapları 1-7 cm arasında değişebilen, sarı gri renkte, multilobüle kitlelerdir (19). Mikroskopisine bakıldığında, lobüllere ayrılmış ve bunu fibrovasküler septalarla yapan, birbirinden farklı gelişim dönemlerindeki adipositik hücrelerden oluşur. Henüz gelişmemiş preadiposit olarak adlandırılan iğsi veya yıldızlı hücrelerin daha çok lobül periferinde ve septaların etrafında; bir veya birden fazla vakuollü lipoblastlar ve olgun adipositlerinse merkezde yerleştiği zonal bir organizasyon karakterindedir. Granüler eozinofilik sitoplazmaya sahip hücreler izlenebilir. Bu kahverenkli yağ dokusunu andırır. İnce, pleksiform damarsal yapılardan zengin mikzoid stroma belirginliği göze çarpabilir. Tekrar eden neoplazilerde, matürasyon izlenebilir (20). İmmünohistokimyasal bakıldığında adipositlerin S100 ve CD34 (+) olduğu görülür. Adipositlere %80 PLAG1 (+) liği, iğsi hücrelere %90 desmin (+) liği eşliği bildirilmiştir PLAG1 geninin olduğu 8q11-13’ü içeren kromozomal yeniden düzenlemelerle karakterizedir. Alternatif tümör mekanizmasını gösteren 8. Kromozom polizomisi ve HMGA2 rearanjmanları olabilir. Küratif tedavi diğerlerinde olduğu gibi cerrahi eksizyondur. Nüks diffüz olanlarda izlenmektedir (18,20).

4.1.1.5. Anjiyolipoma

Genellikle genetik geçişi olmayan, %5 oranında ise OD ailesel geçişi olan bir tümördür. Sık olarak genç erişkinleri tutan iyi huylu lipomatöz bir tümördür. Hastalarda lezyonlar sıklıkla multipldir (18). Farklı olarak ubkutan bölgede, genelde üst ekstremitede ve ağırlı nodüller olarak semptom verir. Sınırları düzenli, sarı kırmızı görünen, genellikle 2 cm'den küçük lezyonlar olarak göze çarparlar. Tipik olarak fibrin trombüsü içerir. Değişen oranlarda matür adipositler ve subkapsüler bölgede yoğunlaşan kılcal damar toplulukları ile karakterizedir. Stromal iğsi hücreler damarsal yapılar çevresinde farklı oranlarda bulunur. Tümüyle vasküler yapılardan oluşan tipine sellüler anjiolipoma denir. İmmünohistokimyasal bakıldığında iğsi hücreler CD31 (+); adipositler ise S100 (+).tir (20).

Küratif olarak eksizyon yeterlidir. Prognozu oldukça iyidir ve nüks oranları sıfıra yakındır (18,20).

Bundan sonraki benign türlere kısa değinerek malign lipomatöz tümörlerden bahsedilecektir.

4.1.1.6. Yumuşak Dokunun Myolipomu

Olgun yağ doku ve düz kastan oluşan, nadir görülen benign uterus dışı tümörlerdir. Ağrısız kitleler olarak, kadınlarda daha sık görülür. 50-60'lı yaşlarda pik yapar (18). Büyük boyutlara ulaşabilirler. Sınırları iyidir ve kapsüllüdür. İyi Farklı oranda yağ ve kas doku içerir. Kırmızı beyaz şekilde ve girdapsı görünürler. Kalın musküler arter içermezler ancak ince duvarlı vasküler yapılar tipik olarak izlenir. Bildirilen değişiklik 12q14-15'de yer alan *HMGA2*'ya aittir. Düz kas kısmında SMA, desmin, H-caldesmon, calponin ve genellikle ER, PR ifadesi mevcutken, HMB-45, MART-1, farklı olarak CD34, S100 (-).tir.. Cerrahi eksizyon sıklıkla küratiftir. Prognozu kötü değildir ve nüks genellikle izlenmez (19,20).

4.1.1.7. Kondroid Lipoma

Orta yaş üzeri kadınlarda genellikle eklemlerin proksimalinde, daha nadir olarak eklemlerin distalinde, boyun, gövdede yerleşim gösterebilen yüzeyde veya derinde yerleşen diğerlerine benzer biçimde ağrı yapmayan ve yavaş yavaş büyüyen kitlelerdir. Oldukça nadir görülürler (19).

Sınırları düzgündür ve genelde bir kapsüle sahiptir. Sarı-krem rengi görülürler. Bu türde kondromikzoid/ hyalinize matriks içerisinde yuva oluşturan, kondrosite benzeyen epitelioid

hücreler vardır. Ayrıca lipoblastik farklılaşma göstergesi olan birden fazla vakuollü hücrelerle olgun adipositlerden oluşur. Duvarları kalındır ve damarları kavernözdür (18). Farklı olarak ossifikasyon görülebilir. S100, CD68 ve CK (+).liği gösterir. EMA (-).. Geneteki analizinde *C11orf95-MKL2* gen füzyonu yapan t (11;16). (q13;p12-13). translokasyonu karakteristiktir. Küratif tedavi eksizyondur, nüks yok denecek kadar azdır (18,20).

4.1.1.8. Hibernoma

Nadir görülen iyi huylu lipomatöz tümördür. Görülme yaşı 20-40 arasındır. Kahverenkli yağ dokusu nerede fazlaysa orada yerleşir (skapula ve interskapular bölge).. Bunun yanında uyluk, boyun, göğüs, kol ve nadiren karın içinde ya da retroperitonda da rastlanabilir (18,19).

Yavaş büyür, ağrı olmaz. Lobüle şekillidir ve sınırları iyidir. Diğer benign tümör türlerine benzer şekilde rengi krem-sarı-kahvedir. Oldukça değişken boyutları vardır (20). 25 cm'ye kadar ulaşabilir. Birden fazla morfolojik alttipler tanımlanmıştır. Bunlar; sıklıkla bir vakuole sahip adipositlerden oluşan *lipom benzeri varyant*, selülaritenin olmadığı mikzoid stromanın ön planda olduğu *mikzoid varyant* ve ipe benzeyen kollajen, iğsi ve mast hücrelerinin olduğu *iğsi hücreli varyant* gibidir (22). Bu bahsedilen alttiplerin hepsinin damarlanması klasik lipoma göre oldukça fazladır ve bu şekilde farkı anlaşılır. Ayrıca mitokondir içeriği çok fazla olduğu için kahverengi görülür (19). S100 (+). ve iğsi hücreli olan alttipte CD34 (+).liği olabilir. Genetik bakıldığında 11q13 rearanjmanı, ayrıca önemli olarak *MEN1* delesyonu ile karakterizedir. 11q13' de lokalize diğer tümör süpresör gen olan *AIP* delesyonu da bu benign tümörün patogenezinde rol aldığına dair kuvvetli çalışmalar vardır. Küratif tedavi cerrahi eksizyondur. İyi prognozludur, nüks nadirdir (23,25).

4.1.1.9. İğsi Hücreli Lipoma

Genelde orta yaşta büyük erkek hastalarda ortaya çıkan, sıklıkla omuz, boyunun arkası ve sırt bölgesinde çok nadir kas içi ancak genellikle subkutan dokuda yerleşen ağrı yapmayan maksimum 5 cm'ye ulaşan kitlelerdir (20). Sınırları düzgün, kapsülü olan ve diğer benign tümörler gibi sarı krem renkli olan oluşumlardır. Bu tümör tek bir morfolojik spektrumun farklı iki ucu olarak düşünülebilir. Bu tümörlerin oluşumunda sitolojik atipi olmayan yıldızlı uzantıları olan iğsi hücre fasikülleri, eozinofilik kollajen demetleri ("ipsi/ ropey" ismini alan). ve olgun yağ dokusu hücreleri rol alır (18,20). Mast hücrelerinin eşliği neredeyse tüm iğsi hücreli tümörlerde bulunur. İğsi ya da pleomorfik hücrelerin nadiren olduğu, genellikle olgun yağ dokudan oluşan "*yağdan zengin/ fat rich*" varyant, yağı çok daha az olan "*yağdan fakir/*

fat poor” varyant, baskın tipin mikzoid stroma olduğu “*mikzoid varyant*”, fokal kartilajinöz / osseöz metaplazisi olan “*pleksiform varyant*” ve “*ekstramedüller hematopoez gösteren varyant*” gibi morfolojik alttipleri vardır (19,21).İğsi, pleomorfik ve çelenk benzeri hücrelerde CD34 (+)., SMA ve desmin ise (-).tir. Ayrıca Rb ifade yokluğu vardır. Yağ dokusu S100 (+).’tir (20).

Genetik bakıldığında 13q14 de, *RBI* bölgesini içeren heterozigot delesyonları vardır. 13q14 delesyonunun yanında 16. kromozom delesyonu ve pleomorfik hücrelerde 12. kromozom polizomisi barındırabilirler. Bu nedenle yamasal MDM2 (+).liği olur ve FISH ile doğrulanmazsa WDLS tanısına yanlılıkla sebep olabilir. Küratif tedavi eksizyon, nüks neredeyse yoktur. Prognozu oldukça iyidir (22,24).

4.1.1.10. Myelolipoma

Olgun yağ dokusu ve üç seriye de ait hematopoetik hücrelerin fazla büyümesi ile karakterize benign tümördür. >40 yaş, sıklıkla adrenal bezde, nadiren retroperitonde yerleşen, insidental olarak ortaya çıkan, 4-8 cm boyutlu kitleler olarak görünürler (20,23). Mikzoid değişiklikler fazladır ve metaplastik bir kemik yapımı izlenebilir.

Sınırları düzenlidir, miyeloid elemanların varlığı kırmızı olarak görünmesine yağ dokusu varlığı ise sarı görünmesine neden olur. t (3;21). (q25;p11). ve X kromozom inaktivasyonu klonal olmasını destekler niteliktedir. Çıkarılması küratif tedavi modalitesidir (20).

4.1.1.11. Atipik İğsi Hücreli/ Pleomorfik Lipomatöz Tümör

2013’deki sınıflamadan sonra lipomatöz tümörlerin homojen olmayan farklı bir gruba dahil edilen “atipik düşük dereceli iğsi hücreli yağ dokusu tümörlerinin” klinik-patoloji ve genetiklerinin ortaya konması için oldukça önemli çalışmalar yapılmış ve yol alınmıştır.

Dei Tos ve ark. bu tümörler için ilk defa ‘‘iğsi hücreli liposarkom’’ ismini kullanmıştır (19,28).

Dünya Sağlık Örgütü’nün 2013 yılında yaptığı sınıflamada bu tümör grubunu iyi diferansiye liposarkomların morfolojik bir varyantı olarak kabul etmiştir. Oysa ki bu grupta iyi diferansiye liposarkomların olmazsa olmazı MDM2 gen amplifikasyonu yoktur. Ancak klinopatolojik ve morfolojik özelliklerinin benzerliği nedeniyle bu gruba dahil edilmiştir (4,27).

2013 yılında itibaren gelişmelerde ise Marino Enriquez ve ark. tarafından yeni yapılan çalışmalarda, “Atipik iğsi hücreli lipomatöz tümör” (ASLT). olarak sınıflandırılan vakalarda,

2017de Creytens ve ark. tarafından “Atipik pleomorfik lipomatöz tümör” (APLT) isminin kullanılması teklif edilmiştir (24).Zamanla bu iki tipin ileri düzeyde histolojik ve moleküler benzerlik gösterdiği görüldüğünden ASLT ve APLT’ün, aynı tümörün farklı morfolojik spektrumu olabileceği düşünülmüş; bunların İğsi hücreli/pleomorfik lipoma’dan farklı olmayacağı ifade edilmiştir (26).

Gelişiminden bahsettikten sonra; “Atipik iğsi hücreli/ pleomorfik lipomatöz tümör” (ASPLT); >35 yaş erkek cinsiyette fazlaca görülen nadiren derin, genelde yüzeysel yerleşimli, kapsülü olmayan, multinodüler, 30 cm boyutlarına ulaşabilen düzenli olmayan sınırlara sahip tümörlerdir.

Ekstremiteler, omuz, sırt gibi bölgelerde sıklıkla yerleşir. Meydana geldiği hücreler; atipili iğsi hücreler, matür yağ dokusu hücreleri, farklı vakuol tipine sahiplipoblastlar, pleomorfik hücreler ve multinükleer dev hücrelerdir. Mitoz seyrek. Nekroz izlenmez (25,26,27).

Selüler veya aselüler olabilirler. Selüler tipler (*iğsi hücreden zengin varyant*). literatürde mevcut “fibrosarkoma benzeyen lipomatöz tümör”ler olarak düşünülmektedir (27).

Pleomorfik liposarkomlar dış görünüşü ve bazı genetik benzerlikler olsa da; pleomorfizm, mitotik aktivasyona sahip olmaları ve nekroz varlığıyla bu gruptan ayrılır. Bazen heterolog farklılıklar görülebilir (düz kas, kemik veya kıkırdak doku gibi. CD34, S100 ve Desmin (+) liği olabilir. Çok zayıf sinyal olsa da MDM2 ve CDK4 ifadesi izlenebilir. Ancak amplifikasyon bulunmaz. Rb ekspresyon yokluğu olguların yarısında izlenir. Genetiğine bakıldığında 13q14 delesyonları içerirler (bunlarda *RCBTB2*, *DLEU1* ve *ITM2B* genleri vardır.). İyi diferansiye liposarkomlardan farklı olarak dediferansiyasyon yoktur. Nüks çok nadir değildir (%10-15 oranında izlenir.). Tamamen çıkarılırsa mükemmel yakın prognoz izlenebilir (19,20).

4.1.2. Lokal Agresif/ İntermediate Lipomatöz Tümörler

4.1.2.1. Atipik Lipomatöz Tümör/ İyi Diferansiye Liposarkoma (ALT/ WDLS).

En geniş subgruptur ve olguların %40-45’ini içerir. Bu iki isimlendirme benzerdir ve hep ikisi birlikte kullanılmıştır. Morfolojik ve genetik bakıldığında aynı lezyonu tanımlarlar. ALT ifadesi tümör yerleşimi ve cerrahi eksizyonun tam olarak mümkünlüğü ile belirlenir. Derin olmayan yumuşak dokularda veya ekstremitelerde yerleşim gösteren lezyonlarda genellikle bu isim kullanılmalıdır. Retroperiton, mediasten, abdominopelvik, paratestiküler bölge ve baş-boyun gibi cerrahi çıkarmanın çok geniş olamayacağı bölgelerde sıklıkla nüks,

dediferansiasyon ve mortalite görüldüğünden bu bölgelerde ALT yerine WDLS isminin tercih edilmesi tavsiye edilmiştir (29).

Genellikle orta yaşta görülmeye başlanır, pikini 60lı yaşlarda yapar. Çocuklarda görülmez, görülemsi halinde akla Li-Fraumeni sendromu gelmelidir. Erkek-kadın farkı gözetmez. Uyluk başta olmak üzere özellikle yumuşak dokuların derininde, ayrıca retroperiton, paratestiküler alan, mediastende, baş-boyunda ve subkutan dokuda (en nadir yerleşimi). konumlanabilir. Ağrı yapmayan, büyümesi hızlı olmayan ancak retroperiton gibi büyük boşluğa sahip yerlerde çok büyük boyutlara ulaşabilen kitleler şeklinde klinik verirler (4,19).

Radyolojisinde dansiy-tesi yağ dokusuyla uyumlu olan düzensiz sınırlara sahip, fibröz/sklerotik alanlar nedeniyle yüksek dansiteli septumlara sahip kitlelerdir (20).

Makroskopisine bakıldığında düzgün sınırlı da olabilen infiltratif sınırlı da olabilen, multilobüle şekilli, adipöz/fibröz/mikzoid elemanların oranına bağlı olarak rengi değişiklik gösteren ancak sıklıkla sarı-gri-krem olarak göze çarpan kitlelerdir. Yağ nekrozu olan tümörler genellikle büyük boyutlara ulaşmış tümörlerdir. Lipoma benzeri, sklerozan ve inflamatuvar olarak gruplandırılan üç ana alttipi vardır morfolojide. Bu subgruplar içerisinde lipoma+sklerozan patern birlikteliği sık görülür. “Lipoma benzeri” şeklinde ifade edilen adipositik patern, kalınlıkları farklı olan ve fibröz septalarla birbirlerinden ayrılan, olgun hücre tabakalarından oluşur. Adipositler, lipomada olanları tersine rahatlıkla fark edilebilen boyut ve çerçeve farklılıkları gösterir. Bazılarında atipik aşırı kromatinize olmuş nükleuslar bulunur. Bu hiperkromatik atipik ve işsi stromal hücreler dağınık olarak yerleşir ve farklı sıklıklarda görülebilir. En yoğun olarak fibröz septalarda ve kalın müküler arter duvarlarında yoğun olarak bulunur (19,20).

Lipoblastlar mono veya multilobüle olacak biçimde değişen oranlarda bulunabilir. Ancak lipoblastların yokluğu tanıdan uzaklaştırmayacağı gibi lipoblast varlığı da tanı koydurmaz. Yani oluşmaması tanıyı değiştirmemektedir. “Sklerozan” paternde olan fibriler kollajenize stroma adiposit topluluklarını böler. Bunlar yaygın ve geniş alan oluştururlar ve bunun için karakteristik olarak göze çarparlar.

Çekirdekleri belirgin olarak hiperkromaziye uğramış stromal hücreler dağınık olarak dururlar ve nadir olarak multivakuole lipoblastlar birlikteliği göze çarpar. “İnflamatuvar” paterne bakılacak olursa; retroperitoneale yerleşen neoplazilerde sıklıkla görülmektedir. Poliklonal lenfoplazmositer hücre toplulukları barındırır ve bunlar lipoma benzeri ve sklerozan paternlere eşlik ederler. Baskın olan kısım inflamatuvar infiltratsa bu neoplazinin yağ orijinini gizleyebilir. Böyle durumlarda tanısal ipucu için atipik stromal hücrelerin taranmalıdır. Ayrıca işsi hücreler

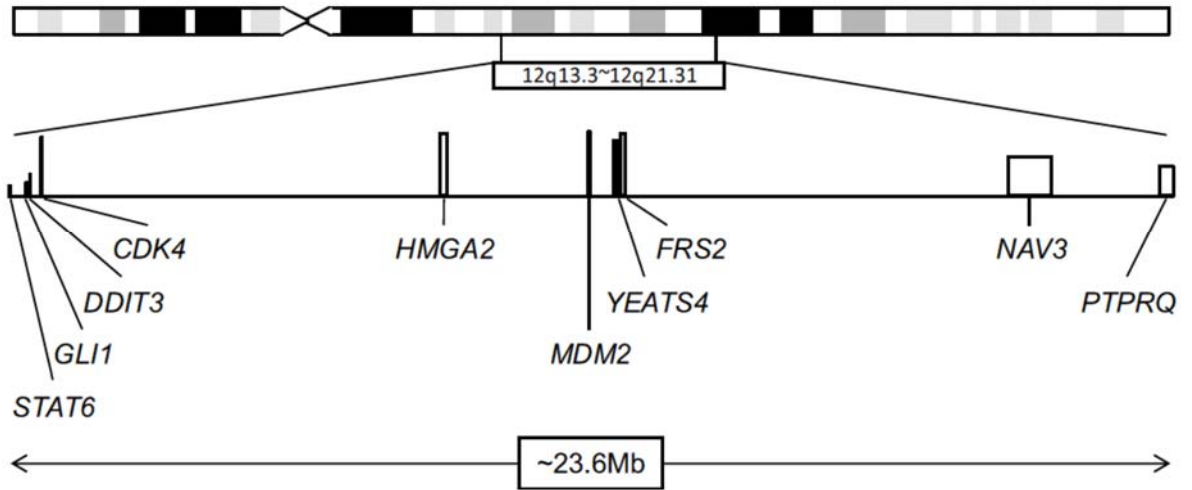
ve pleksiform vasküler yapılara sahip ve mikzoid liposarkomla karışabilen morfolojik görünüm gösterebilirler (4,20).

İmmünohistokimiyada S100 (+).dir. MDM2 ve CDK4 ifadesi diffüz nükleer olarak gen amplifikasyonu ile uyumlu bir biçimde oldukça yüksek derece mevcuttur fakat bu kili amplifikasyon intimal sarkoma, low grade osteosarkoma (parosteal ve konvansiyonel), alveolar rabdomyosarkom, periferik sinir kılıfının kötü huylu tümörüyle endometriyal stromal sarkoma gibi yağ dokusuna ait olmayan pek çok neoplazide de göze çarpmaktadır. 12q polizomisine sahip iğsi hücreli/ pleomorfik lipomalar ve ayrıca diferansiye olmayan bazı sarkomlarda da, bu ikili amplifikasyon görülebileceğinden, vakaların histopatolojik bulgular ve klinik veriler eşliğinde dikkatli bir biçimde incelenip değerlendirilmesi önemlidir. P16 proteini CDKN2A tarafında kodlanır ve CDK4'e bağlanarak hücre döngüsünü inhibe eder. Bu iyi diferansiye liposarkomlarda artış gösterir tanısal olarak yardımcı belirteçlerle birlikte kullanılabilir. Ancak unutulmamalıdır ki bu üç belirteç de yağ dokusu histiyositlerinde de ifade olur (30).

İyi diferansiye liposarkomlarda MDM2, CDK4 ve p16 proteinlerinden üçünden ikisinin %100'ünde, üçünün birden ise %68'inde ifade edildiği gösterilen çalışmalar mevcuttur. Duyarlılık ve özgüllükleri için ayrı olarak incelendiğinde; MDM2 için; % 86 ve % 74, CDK4 için % 86 ve % 89, p16 için % 93 ve % 92 olduğu ifade edilmiştir. Üçünün birlikteliği durumunda ise özgüllüğün % 71 hassasiyetin ise %98'e çıktığı belirtilmiştir. O yüzden üçlü MDM2, CDK4 ve p16 kombinasyonunun, İyi ve dediferansiye liposarkomları diğer liposarkom türlerinden ayırmada önemli olduğu ifade edilmiştir (31).

Tanı testlerine bakıldığında duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek olan testin *MDM2* amplifikasyonunun FISH ile bakılması olduğu görülmektedir.

İyi diferansiye liposarkomların genetiğine bakıldığında buna özgü olarak büyük halkasal neokromozomlarla birliktelik gösteren az olarak izlenen yapısal kromozomal anomalilerle karakterizedir. Dev halkasal veya diğer ismiyle marker neokromozom kazanımlarının, sınırsız kere aynı döngüyü sürdüren kırılma-füzyon-köprüleşme şeklinde olduğu düşünülmektedir. Bu ifade edilen neokromozomlar, 12q13-15 bölgesinde bulunan ve sürekli olmayan 100'den fazla genin kompleks olan amplikonlarını farklı sayılarda ihtiva eder. Mevcut kromozomal bandda yer alan ve yüksek amplifikasyon frekansıyla bilinen gen bölgelerinden; *MDM2*, *CDK4* ve *YEATS4* hücre siklus organizasyonunda, *HMG2*, *CPM* (12q15de bulunan), *PTPRQ* ve *DDIT3* genleri lipojenik diferansiyasyonda, *FRS2* ise çoğalma ve reseptör tirozin kinaz sinyalizasyonunda görevli onkogenlerdir.

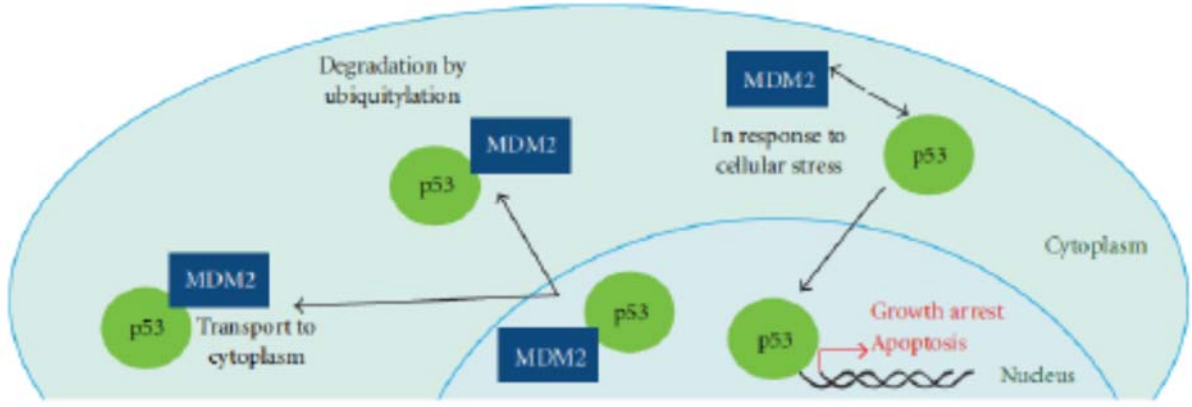


Şekil 1: Kromozomda bulunan iyi diferansiye liposarkom patogenezinde rol oynayan genlerin yerleşimi (30).

İyi diferansiye liposarkomlarda *MDM2* geni (12q15). hemen her zaman amplifiye ve overeksprese olur (%95-100).. Hatta bazı yazarlar bu amplifikasyonu ortaya koymanın tanı için olmazsa olmaz olduğunu ifade etmişlerdir. Çok çok nadir olgularda negatif olarak bildirilmesi bunun tanı için şart olması konusunda bazı tartışmaları beraberinde getirmiştir. Bu negatiflik olan Li Fraumeni sendromuna bağlı olarak *TP53* gen mutasyonu, *MDM4* amplifikasyonu ya da *CHEK2* mutasyonu gösterilmiştir (32).

MDM2 ve *MDMx*; hücre yıkımı, DNA tamiri, hücre döngüsünün inhibe edilmesi ve yaşlanmada başlıca rol olan p53 geni için direkt olarak baskılayıcı olan bir pozisyondadır. *MDM2* ve *MDMx*'in fazla ifade olması; hücre siklusunun kontrolsüzce oluşması, hücre yıkımının engellenmesi ve DNA'nın kendini tamir etme yeteneğinde bozulmaya yani bir tabir olarak "genomik instabiliteye" neden olur. *MDM2* ve *MDMx* ayrıca p53 ile ilişkisiz olarak DNA tamir kompleksinin yapısı içerisinde mevcut olan Nbs1 proteinine bağlanarak mevcut tamir mekanizmalarını güçsüzleştirir ve ifade edilen genomik instabiliteye katkı sağlar (33).

MDM2, farklı farklı şekillerde hücre içindeki p53 düzeylerini negatif yönde düzenler. Aşağıdaki şekilde de gösterildiği gibi bu farklı mekanizmalar; p53' ün transkripsiyon aktivasyon domainine bağlanarak transkripsiyonu durdurmak, ubiquitin ligaz fonksiyonu sayesinde p53' ün sitoplazma ve nükleusda ubiquitine bağlı olarak çalışan degradasyonunu artırmak ve ayrıca *MDM2*'nin nükleer taşınmasını artırarak sitoplazma içerisinde birikimine neden olmaktadır.



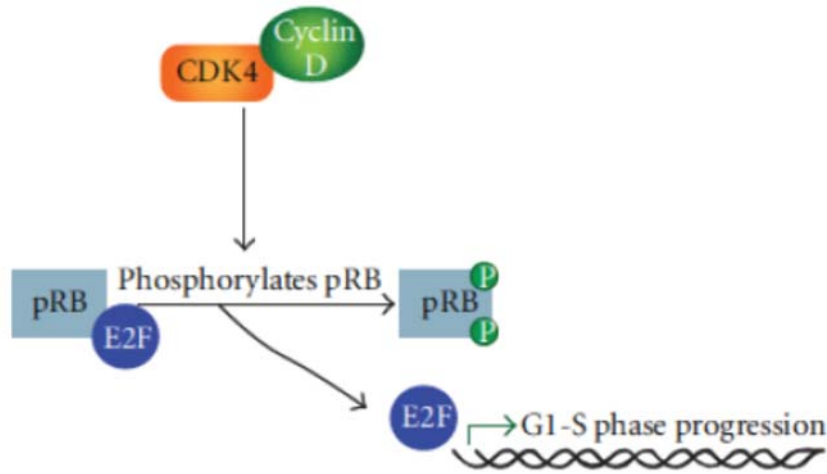
Şekil 2. MDM2 proteininin p53 üzerine nasıl etki ettiğinin şeması (34).

CDK4 amplifikasyonuna bakıldığında ise, %70-90 oranında mevcuttur. Dediferansiye olanlarda iyi diferansiye olanlara göre daha fazla bulunduğu belirlenmiştir. *CDK4* geni yerleşim olarak *MDM2*'den 11.06 Mb uzaktadır. Bu gen, 33-kD'luk bir proteini kodlar ve o protein, Siklin D proteini ile kompleks oluşturur. *CDK4* / Siklin D birlikteliği tümör baskılayıcı bir protein olan Rb'ü fosforiller ve E2F'yi (E tipi bir protein). Rb'dan ayırır.

Bu ayrılan E2F, DNA'ya bağlanarak G1'den S fazına geçerken elzem genlerin ifadesini çoğaltarak hücre siklusunun ilerlemesini sağlar (34).

CDK4 overeksprese olursa, Rb inaktivasyonu meydana gelir ve sonrasında *MDM2* başta pek çok genin çoğalmasına neden olur (35).

Eğer iyi diferansiye ve dediferansiye liposarkomlarda *MDM2* ve *CDK4* beraber amplifiye olmuşlarsa bu birliktelik patognomonik olarak kabul edilmiştir (20).



Şekil 3. *CDK4* proteininin hücre siklus düzenlenmesindeki etki mekanizması (34).

Başka genlere bakılırsa iyi diferansiye olanların % 81-86'sında *YEATS4* gen amplifikasyonu mevcuttur ve bu gen de MDM2 çalışma mekanizmasına benzeyen şekilde p53 baskılayıcı rol üstlenmektedir (36). ALT/WDLS'larda, 12q'da olan amplifikasyonların yanında mutlaka başka bölgesinde de en az bir koamplifikasyon eşlik eder. Kökenleri farklı olsa da bu koamplifikasyonlar; genellikle 1q, 1p, 4p, 5p, 6q, 7p, 8q, 9p, 12p, 14q, 16q ve 20q kromozomlarıdır. 12q dışı patogeneizde rol alan genler; hücrelerin yaşlanmasını önleyen *TERT*, *NKD2*, *IRX2*, *TRIO*, *AMACR*, *SKP2* ve *RICTOR*; yağ dokusunu farklılaşmasını durduran *JUN*, *MAPK35 (ASK1)*, *YAP* ve *CEBPA* genleri ve reseptör tirozin kinazlar ve ligandlarını kodlayan *DDR2*, *ERBB3*, *NTRK1*, *FGFR3*, *ROS1*, *IGF1R* ve *IGF2* genleridir.

İyi diferansiye olanlar ve bazı lipomlar akrişabilir. İkisi arasında ayırıcı tanıyı iyi yapmak gerekmektedir. Lipoma tarafına yönlendirecek bazı bulgular vardır:

Neoplazinin boyutunun küçük olması, boyut farklılıkları aşırı belirgin olan yağ dokusu hücrelerinin ve nükleer atipi/ nükleer hiperkromazi/ nükleer pleomorfizme sahip stromal hücrelerin olmaması, oldukça önemli olarak ise *MDM2* ve *CDK4* gen amplifikasyonunun negatif olmasıdır. İyi diferansiyelerden sklerozan morfolojide olanlar ise idiopatik retroperitoneal fibrozis ile ayırıcı tanıya girer. Retroperitoneal fibrozis tarafına yönlendirecek bulgular: bilateral tutulum, çevre organ tutulumu (üreter gibi). ve atipik stromal hücrelerin olmamasıdır. İyi diferansiyelerden inflamatuvar paterne sahip olan tipi ise, inflamatuvar myofibroblastik tümör ile ayrılmalıdır. İnflamatuvar myofibroblastik tümör tarafına bizi yönlendirmesi gereken bulgular; atipik adipositik komponentin olmaması, fasiküler tarzda büyüme paterninin varlığı ve ALK gen pozitifliğinin yaklaşık %40-50'ye varması sayılabilir. Desmin ve SMA pozitifliği her iki neoplazide de pozitiflik gösterebilir, o nedenle ayırıcı tanıda değeri yoktur (20). Önemli bir diğer ayırıcı da masif lenfödemdir. Morbid obezlerde rastlanan, cilt altı yağ lobüllerinin ve septaların tümöral olmayan büyümesi ile karakterize ve büyük boyutlara ulaşabilen kitlelerdir. Tanısal olarak bizi aydınlatıcı nokta; atipik yağ hücrelerinin ve stromal hücrelerin görülmemesidir. Mikzoid liposarkom ile mikzoid değişikliklerin eşlik ettiği iyi diferansiye liposarkom ayrımında, "kümes teli" olarak adlandırılan kapiller yapıların ve müsün gölcüklerinin yokluğu ve tipik olmayan stromal hücrelerin bariz olması yardımcıdır (19,20).

Küratif olarak tamamen çıkarılmaya uygun bölgede olan tümörler negatif cerrahi sınırla çıkarılabilmektedir, Ancak tam cerrahi eksizyon yapılamayacak karın içi veya retroperitoneal tümörlerde küçültme cerrahisi gündeme gelmektedir (4,19).

Bu neoplazi karakteristik olarak lokal agresif bir seyir göstermektedir. Nüks, olabilecek mortalite ya da morbiditeyi etkileyen en önemli etken tümörün yerleşim yerinin neresi olduğudur.

Eğer cerrahi sınır negatif çıkarılabilecek ekstremite gibi bir lokalizasyonda ise genellikle nüks olmaz veya nadirken; retroperitonda, paratestiküler bölgede, mediastende veya intraabdominal yerleşimli olanlar cerrahi sınır negatif raporlanmış biçimde ekzisyon yapılsa bile nüks olasılığı daha fazladır. Ekstremitelerde bulunan neoplazilerde diferansiyasyon %2 iken; retroperitonda olanlarda bu oran %20 civarındadır. Subkutan veya ekstremitelerde yerleşimli olanlarda mortalite çok nadir görülürken retroperitoneal yerleşimli olanlarda uzun dönemde bu oran %60-70 lere çıkabilmektedir. CDK4'ü olmayan ancak MDM2 (+) olan bir iyi diferansiyeli liposarkomun lipoma benzediğini bildiren bir çalışma mevcuttur. Ayrıca bu çalışmada bu ALT/WDL'slerin ekstremitelere daha fazla olarak yerleştiği ve rekürrens oranının daha düşük olduğu ifade edilmiştir. Devamında *CDK4* amplifikasyonu olmasının sağkalımı azalttığı ve hastalık olmadan yaşamını idame ettirme durumuyla paralellik gösterdiği, yüksek *CDK4* amplifikasyonu varlığının kötü prognostik belirteç olduğu bildirilmiştir (36).

4.1.3. Malign Yağ Dokusu Tümörleri

4.1.3.1 Dediferansiyeli Liposarkoma (DDL).

Sık görülmekte olan bir tiptir ve tüm liposarkomların yaklaşık %20'sini oluşturur (19). İyi ve dediferansiyeli liposarkomlar bir hastalığın ayrı iki histoloji ve biyolojik davranışlara sahip ucunu temsil etmektedir. %90 primer olarak de novo gelişirken, nadir olarak %10 olguda iyi diferansiyeli olanların lokal rekürrenslerinde lipojenik olmayan, farklı histolojik derecelerdeki sarkomlara ilerlemesiyle sekonder olarak ortaya çıkmaktadır. Orta yaşta görülmeye başlanmakla beraber esas pikini yetmişli yaşlarda yapmaktadır. Cinsiyet farkı yoktur. Retroperitoneal olanlar sıklıkla dediferansiyeli olanlardır. En çok da burada yerleşir. Ekstremitelerde, baş boyun gibi yerlerde de yerleşirken bunların oranı retroperitona göre daha azdır. Tesadüfen ortaya çıkan, ağrı olmayan, sıklıkla 4-5 cm'den büyük olarak bulunan tümörlerdir. Radyolojisine bakıldığında yağ dokusu ve yağ dokusu olmayan solid komponentin birlikte bulunması bunun için özeldir.

Düzensiz sınırlı uni ya da multilobüle olabilmektedir. İyi diferansiyeli bölgeler kıvamı yumuşak ve sarı renkli gözükürken, dediferansiyeli bölgeler krem-beyaz-gri renkte ve sert kıvamlı görülür. Ayrıca bu alanlarda nekroz da sıklıkla izlenir (20).

Tanısı klasik olarak lipoma benzeri/ sklerozan/ inflamatuvar paterndeki iyi diferansiye bölgelerden bir sınırla ayrılan, yağa benzemeyen sellüler sarkoma resmi veren dediferansiye alanların görülmesiyle rahatlıkla konabilir. Bu iyi diferansiye olan bölgeler ya yoğunlukta olur ya da hiç olmayabilir. Dediferansiye bölgelerin ne kadar olacağı değişmektedir ve makroskopide bu alanların >1 cm odaklar halinde izlenmesi halinde tanısı konabilmektedir (4,19).

Dediferansiye alanlar; klasik olarak yüksek histoloji dereceli alanlar olarak bilinse de son zamanlarda bu kural olmaktan çıkmıştır ve artık düşük dereceli histoloji olgular izlenebilmektedir. Yüksek histolojik dereceli alanlar genellikle andiferansiye pleomorfik sarkom veya mikzofibrosarkoma benzemekte olsa da morfolojileri oldukça çekiitli bir spektruma sahiptir. İzole lipoblastlar ya da atipik pleomorfik yağ doku hücrelerinden meydana gelen tabakalar şeklinde görülerek nadiren homolog lipoblastik değişim izlenebilir (19).

Nadiren; inflamatuvar hücrelerin fazla olduğu bir zeminde, pleomorfik, büyük histiyositleri andıran tümöral hücrelerden meydana gelen bir patern de açıklanmıştır (37,38).

Çok daha az olarak ise oldukça agresif seyirli binükleer veya multinükleer olan, nükleolleri belirgin, paranükleer rabdoid inklüzyonları olan ve anaplastik olarak değerlendirilecek rabdoid/epiteloid hücrelerin yoğunlukta olduğu bir morfoloji de izlenebilir (10).

Dediferansiye alanların düşük dereceli olarak kaldığı bölgelerde; nükleer atipi genellikle orata derecede mevcuttur, aynı şekilde orta derecede sellülarite mevcut olup, uniform, işsi fibroblastik hücrelerin organize bir biçimde bir araya gelmesiyle karakterize olarak görülmektedir. İşsi olarak nitelendirilen bu hücreler nöral veya meningotelyal yapılarla benzerlik gösterip metaplastik kemik yapımı nadiren de plazmositer hücre infiltrasyonu ile ilişkili olabilirler. Heterolog değişim %5-10 arasında izlenebilir.

Daha fazla rabdomyosarkom ve leiomyosarkom benzeri, nadiren de osteosarkom, kondrosarkom veya anjiosarkom benzeri farklılaşma izlenebilir (19).

İyi ve dediferansiye alanlarda MDM2 ve CDK4 pozitifliği diffüz olarak değişmez bir biçimde bulunur. Fazla sayılarda SMA, Desmin, CD34 (+).liği izlenebilir. Myogenin ifadesi heterolog komponent varsa ortaya çıkabilir. S100 yağm dokusunun olmadığı alanlarda (-).tir. Yapılan bir çalışmada PPAR gama ifadesinin dediferansiye liposarkomları diğerlerinden ayırt edebilecek bir belirteç olduğundan bahsedilmiştir (39).

Dediferansiye ve iyi diferansiye liposarkomlar genetik olarak büyük benzerliklere sahiptirler. Bunlar; rutin olarak halkasalmarker neokromozomlarla ve birliktelik gösterdiği kromozomal anomaliler ile karakterlidir. Aynı durumda yüksek amplifikasyon ifadeleri olan 12q'da yer alan gen bölgeleri; *MDM2* (12q15,%95-100 oranında), *CDK4* (12q14.1 bölgesinde

ve %90-95 oranında)., *YEATS4* (12q13'de, oranı %81-86)., *HMG2 5'* (12q14-15'de oranı %75-90)., *CPM* (12q15)., *PTPRQ* (12q21 bölgesinde oranı %45)., *DDIT3* (12q13.3 yerinde oranı %30 civarında). ve *FRS2'*dir (12q15'de %95 oranında).. *CDK4* amplifikasyonunun DDLS'da oldukça yüksek olarak görülmektedir (10,19). 12 q bölgesinde dediferansiyelerde iyi diferansiyelerden farklı biçimde, çeşitli şekilde amplifikasyonlar, delesyonlar ve füzyonların mevcut olduğu karmaşık genomik değişiklikler olur ve amplifiye gen çeşitliliği ve kopya sayısı olarak zenginliği yüksektir. Tıpkı ALT/WDLS'da söylendiği üzere DDLS'larda da *MDM2* ile *CDK4*'ün amplifiye olduğunun görülmesi bu malign tümörde de patognomonik olarak kabul edilmiştir (30). ALT/ WDLS'lara göre, yağ dokusu farklılaşmanın önlenmesiyle alakalı 1p32 ve 6q23 bölgesinde amplifikasyon mevcuttur. DDLS'larda oldukça yüksek oranda (>%50). *JUN* geni olan 1p32 amplifikasyonu mevcutken, bu iyi diferansiye olanlarda yok veya nadirdir. DDLS'ların ¼'ünde *MAPK35* genine sahip 6p23 amplifikasyonu *JUN*la karşılıklı olarak ayrışacak biçimde bulunur. Mevcut 12q amplikonları arasında; *GLI1*, *MAP3K12*, *CDK2*, *ALX1* ve *TBX5* sayılabilir (27). Dediferansiye olanlarda sürücü nokta mutasyon olarak adlandırılan mutasyonlar nadirdir. Varsa *TP53*, *ATRX*, *NF1&2*, *CDH1*, *CTNNB1*, *EGFR* ve *PRKDC* bunlardan birkaçıdır (40).

C/EBP alfa hücre siklusunda düzenleyici rol alır ve olguların %25'inde hipermetilasyona uğrayarak epigenetik değişiklikler olmuştur (41). *DDIT3* amplifikasyonu olan dediferansiye liposarkomların MLPS benzeri görünüm ve PLPS benzeri homolog lipoblastik diferansiyasyona sahip olduğu bir çalışmada gösterilmiştir (42). İyi diferansiyelerde yağ dokusuna ait farklılaşma ve lipid metabolizması genlerinde dediferansiye olanlara göre ifade daha yüksektir. Dediferansiye olanlarda ise çoğalma ve DNA tamiriyle alakalı genlerin ifadesinde artış mevcuttur (30).

DDLS, retroperitonda olan pleomorfik leiomyosarkomadan ayrılmalıdır. Ayırıcı tanıda leiomyosarkomda iyi diferansiye yağ dokusu bölgelerinin olmayışı, fibriler eozinofilik sitoplazmalı sigara biçimli çekirdekleri olan hücrelerin görülmesi, SMA ile diffüz, desmin ve H-caldesmon ile değişen biçimde (+).liğin olması vardır. Unutulmamalıdır ki; DDLS'larda fokal SMA ve desmin, pleomorfik leiomyosarkomalarda da bazen *MDM2* ve *CDK4* (+).liği olabilir. Kıvrıntılı damar varlığı ve mikzoid stroma fazla olan DDLS olgularında, mikzofibrosarkoma ile karışma olabilir o nedenle ayırım yapılmalıdır. ALT/WDLS bölgelerinin olmayışı ve *MDM2* amplifikasyonunun olmaması ayırım için önemlidir. Ayrıca mikzofibrosarkomlar genelde retroperitoneal görülmezler. Pleomorfik lipoblastların varlığı durumunda, pleomorfik liposarkom ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda yardımcı olan ipuçları; iyi diferansiye alanların ve *MDM2* amplifikasyonunun olmayışıdır. Yine ayırıcı tanıya

girdiği durumlar; iğsi hücrelerin olduğu ve fasiküler yapıların fazla olduğu vakalarda fibromatozis, schwannomlardan ve GİST; storiform yapılarının fazla olduğu vakalarda ise dermatofibrosarkoma protuberans sayılabilir (10). Prognostik göstergeler içerisinde retroperitoneal yerleşim en kötü göstergedir (43).

Bunlarda özellikle histolojik derece ve miyojenik diferansiyasyon prognozda en önemli belirteçlerdir (44).

Eksize edilen yer yeterli ise, nüks azalmış, sağ kalım ise artmıştır (45).

Prognozu ilgilendiren diğer önemli özellikler tümörün boyutu, yaş, metastaz olup olmaması yani evresidir (46).

Vakalarda nüks oranları %40'a yaklaşabilirken, retroperitoneal olanlarda bu oran daha yüksek olarak göze çarpmaktadır.

%10-15 olguda uzak organ metastazına rastlanabilir. Beş yıllık ölüm oranları %25lerdedir (37). Yüksek dereceli olmasına ve kötü prognostik birçok faktör içermesine rağmen diğer sarkomlardan daha iyi prognozlu olmasında, nadiren birliktelik gösterdiği *TP53* gen değişikliklerinin varlığı ve kompleks karyotipik farklılıkların çok olmaması gösterilebilir. *MDM2* ve *CDK4* amplifikasyon dediferansiye liposarkomlarda prognostik değeri iyi bilinmemektedir. Yayımlanan bir çalışmada 38 kopyadan yüksek *MDM2* ve 30 kopyadan fazla *CDK4* amplifikasyonunun, bu kopyalardan daha az olan gruba göre daha kısa hastaliksız sağkalım ve hastalık spesifik sağkalıma sahip olduğu ifade edilmiştir (47).

Bunun ilgili bir diğer makalede, *CDK4* amplifikasyonunun olması ortalama sağkalımla hastaliksız sağkalımın kısalığı ile ilişkili bulunurken tersi olarak yüksek *CDK4* amplifikasyon olmasının prognozunu değerlendirilmesinde önemi gösterilememiştir (36).

Yüksek *MDM2* amplifikasyonu ve mRNA ifadesi gösteren DDLS olgularının, daha az rekürrens olmadan sağkalım ve genel sağkalım ile alakası gösterilmiştir (48).

Dediferansiye olanlarda kötü prognozla benzeşen bazı alterasyonlar mevcuttur. Bunlar *ATRX* ve *DAXX* kaybı (telomer uzamasına sebep olur), *JUN* ve *TERT* amplifikasyonu ve DNA hipermetilasyondur.

4.1.3.2. Mikzoid Liposarkoma (MLPS)

İyi diferansiyelerden sonra %20'lik payıyla en büyük ikinci gruptur. Pikini 40-05li yaşlarda yapar. Çocuklarda nadir görülen liposarkomlar arasında en yüksek yüzdeye sahip liposarkom tipidir. Cinsiyet farkı gözetmez. Ekstremitelerde derin yumuşak doku yerleşimlidir,

bunların içerisinde de 2/3'lük oranı ile en çok alt ekstremitelerde uylukta görülür. Subkutan doku ve retroperiton diğer türlere göre daha nadirdir. Sıklıkla ekstremitelerde izlenen büyük boyutlara ulaşabilen ağrısız kitleler olarak prezente olurlar. Uzak metastaz sıklığı az değildir ve olguların %30'unda tanı anda uzak metastaz varlığı görülmektedir. Diğer tümörlerin sık metastaz yaptığı akciğerlere daha az metastaz yaparlar. Karşı ekstremitelere, aksilla ve kemik gibi normalde sık görülmeyen yerlere metastaz yapma eğilimi daha fazladır. Vakaların çoğunda senkron /metakron hastalık vardır.

Tümör makroskopisinde sınırlar düzgün, multinodüler, düşük dereceli yerlerde jalatinimsi renkte, yüksek dereceli yerlerde krem renkte ve serttir (19).

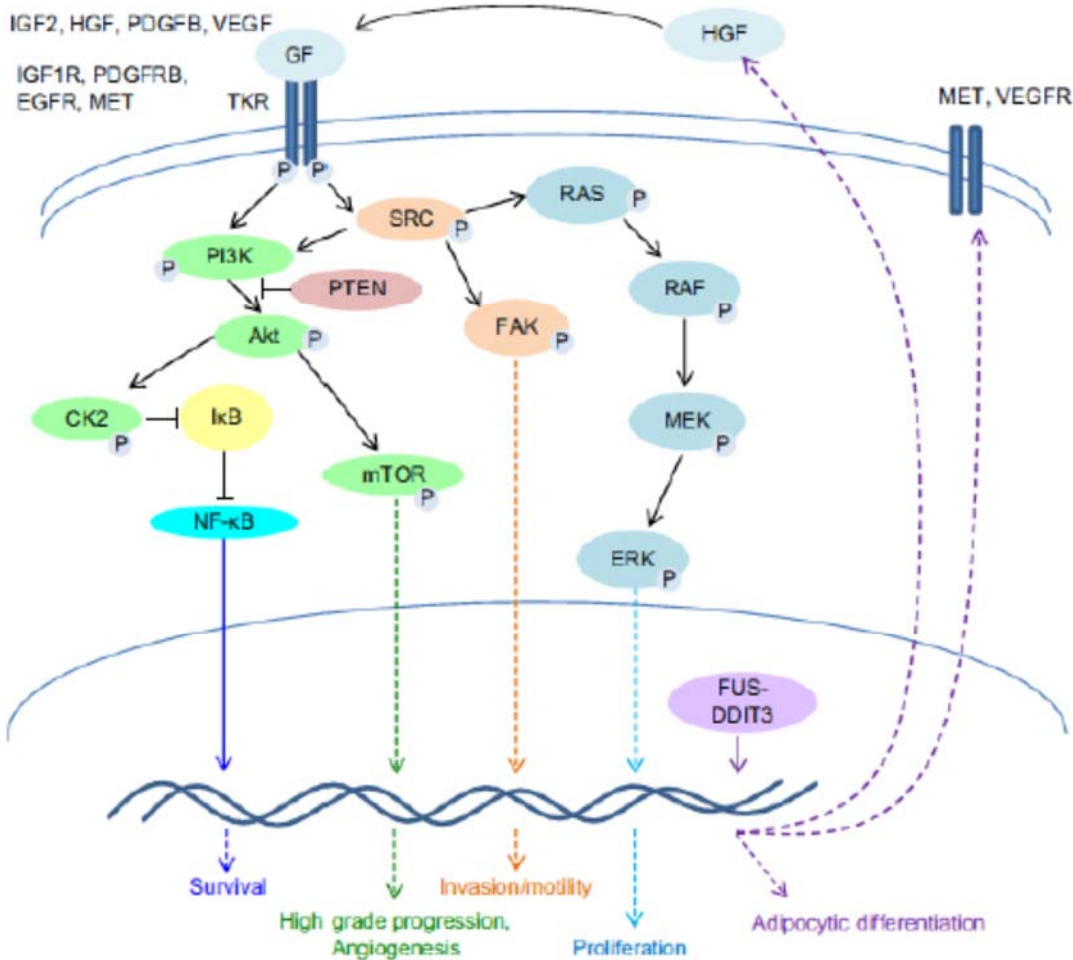
Mikroskopisinde hücrelerin periferde arttığı multinodüler büyüme paterni izlenmektedir. Mikzoid stroma içerisinde dağınık olarak bulunan ovalimsi, iğsi şekilli mezenkimal hücrelerle lobülün periferinde konumlanmış farklı sayılarda vakuollere sahip lipoblastların birleşiminden oluşur. Bu iğsi hücrelerde çekirdekte büyüme ve hiperkromazi nadir olarak görülebilmektedir ancak rutinde çekirdekte pleomorfizm, belirgin iğsi komponent, aşırı büyümüş tümör hücreleri ve aşırı artmış mitotik aktivite gözlenmez. Stromada "kümes teli" olarak ifade edilen karakteristik denilebilecek ince anostomozlaşan kapiller vasküler yapılar oldukça fazla olarak bulunmaktadır. Oluşmuş büyük gölcükler ekstraselüler mütin içerir. Bu da pulmoner ödem ya da mikrokistik lenfanjiomaya benzeyen görüntü ortaya çıkarır. Mikzoid liposarkomda değişen oranlarda kötü prognozla beraberlik gösteren andiferansiye derecesi fazla olan yuvarlak hücrelere değişim görülebilir (39).

Bu alanlar; mikzoid stromayı çok az içeren, klasik olarak oluşan bölgelerden keskin sınırlarla ayrılmış hücre tabakaları, nodüller ya da bazen trabeküller gibidir. Bu mevcut trabekülleri oluşturan hücreler; arka arkaya gelen veya altlı üstlü yerleşen, nükleus/sitoplazma oranı fazla, nükleusu hiperkromatik olan, nükleusları belirgin, aktif olarak mitoz yapan hücrelerdir. Sık olmasa da bazen tümörün hepsi bu morfolojide görülebilir (4,19).

Transisyonel alan diye tabir edilen bölge yukarıda yazılan kriterlerin olmadığı fazla sellüler alanlardır ve yüksek dereceli alanların tersine prognostik önemleri yoktur. İnterstisyel kanama, olgun yağ dokusu, stromada hyalinizasyon bulgusu, kıkırdak benzeri/ leiomyomatöz/ kemiksi farklılaşma izlenebilir. S-100 lipoblastlarda, yağ dokusu hücrelerinde ve yuvarlak hücrelerde fokal olarak (+).tir. MDM2, CDK4, SMA, Desmin, CD34 gibi markerlar negatiftir. Özellikle MDM2 negatifliği tanıda önemlidir (19).

MLPSlerde iki tane mevcut ana karyotip bulunmaktadır. %95 12q13' de lokalize *CHOP/DDIT3* geniyle 16p11'de yerleşimli *FUS* geni füzyonu ile oluşan t (12;16). (q13;p11). özel translokasyon saptanırken; nadir görülen ve %5'lik olguda, 12q13' de lokalize

CHOP/DDIT3 ile 22q12' de mevcut *EWSR1* füzyonu ile oluşmuş t (12;22). (q13;q12). görülür (37). *CHOP/DDIT3* geni; hücre çoğalması açısından kritik olan ve (C/EBP). proteinlerini negatif etkileyen C/EBP ailesi proteinlerini kodlama yetkisine sahiptir. C/EBP ailesinin üyelerinin yağ dokuda ifadeleri oldukça yüksektir ve terminal diferansiye yağ dokusu hücrelerinde büyüyi durdurmada görev alır. Diğer gen ürünü *FUS-DDIT3* (CHOP)., PPAR gama ve C/EBP alfa ile yağ dokusu farklılaşmasını durdurur ve transkripsiyon faktörü işleviyle HGF benzeri büyüme faktörleri ve EGFR, MET, PDGFR benzeri tirozin kinaz reseptörlerini çoğaltarak PI3K, SRC ve RAS yolaklarında sinyalizasyon kaskadlarını çalıştırır (19). Bu mekanizma fosforilasyon bağımlıdır ve bunu kontrol eder. Bunun sonucunda çoğalma, invazyon ve sağkalım kapasitesi artar. MPLSlerde %20 *PI3K*' da aktivasyon sahibi mutasyonlar, %15 oranında *PTEN*'de ekspresyonu azaltmaya sebebiyet veren mutasyonlar sebebiyle PI3K/AKT yolağı normalden fazla aktivasyon gösterir. Bu da yüksek dereceli transformasyonda oldukça önemli bir adımdır ve kötü prognoz ile direkt olarak ilişkilidir. Atipik NF-KB ve SRC sinyalizasyonunu da bu tümörlerde aktiftir. Vakaların %30'unda tümör derecesiyle bağı olmayan *TP53* mutasyonları görülmüştür (37).



Şekil 4. FUS-DDIT3 füzyon proteininin MLPS onkogenezinde nasıl rol aldığının açıklaması (42).

Kabul görmüş tedavi biçimi eksizyonun geniş yapılması ve derecesi yüksek olan vakalarda adjuvan yardımcı kemo veya radyoterapidir. Yukarıda bahsedilen füzyon proteininin etkisini bloke etmek için hedefe yönelik olabilecek medikal tedaviler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. *Trabectedin* isimli bir alkaloid metastatik olgularda kullanılır. Bu alkaloid DNA'nın minör oluşuna bağlanarak füzyon proteininin promotor bölgeye gitmesini engeller (4,19).

Prognozda en kıymetli parametrelerden birisi; yüksek histolojik dereceye sahip hipersellüler alanların olmasıdır. Çalışmalarda oranlarda farklılıklar mevcut olsa da bu alanların patoloji raporlarında prognozu göstermesi açısından mutlaka yer alması gerekmektedir (37).

Kötü prognoz göstergeleri; nekroz varlığı, *TP53* ve *CDKN2A* gen değişiklikleridir. *FUS-DDIT3* füzyon transkriptinin değişken izoformları histoloji derece için bir anlam teşkil etmemektedir. Rekürrens %30 seviyelerindedir.

Metastaz düşük derecelilerde %10 civarındayken; yüksek derecelilerde %60'a ulaşmaktadır. Metastazı genellikle abdominal organlara, yumuşak dokulara ve kemik dokuya yapar. Bu özelliği diğer sarkomlardan farklıdır. Mortalite oranları %25-40 arasında değişkenlik göstermektedir (19,20).

MLPS'ler mikzoid görünümlüdür ve oldukça farklı lezyonla akışabilmektedir. Ayırıcı tanıda dikkatli olmak gerekir. En sık ayırıcı tanıda karıştırılan lezyonlar olarak; mikzoid andiferansiye pleomorfik sarkoma (mikzofibrosarkoma). ve ekstraskeletal mikzoid kondosarkoma sayılabilirler. Mikzofibrosarkomu düşündürecek ve ayırmamızı sağlayacak bulgular; ileri yaş, belirgin atipik stromal hücrelerin olması, psödolipoblastların müsin vakuolleri içerenlerinin olması, damar ağının yoğun ve oldukça ince olmasıdır. Mikzoid değişiklikleri belirgin olan iyi diferansiyelerden, sitolojik atipinin belirgin olmayışı, pleksiform yapıda damarsal yapıların karakteristik olarak bulunması ve sitogenetik değişikliklerin farkıyla ayırt edilebilmektedir. Ekstremitelerde izlenen mikzoid kondosarkoma, kondromikzoid bir matriks içinde bulunan kordonlarla birleşik olarak duran uniform hücrelerden oluşan diferansiyasyonu anlaşılamayan kötü huylu mezenşimal bir neoplazidir. S100 ile mikzoid liposarkomalar (+).ken; ekstraskeletal mikzoid kondosarkomalarda bu boyanma çok nadir görülür (%10 civarı).. Ayrıca *NR4A3-EWSR1* gen füzyonuyla karakterize t (9;22). (q22;q12). translokasyonu da bunun için tipiktir (33).

4.1.3.3. Pleomorfik Liposarkoma (PLPS).

Liposarkomlar içerisinde %5'lik oranıyla en nadir görülen tipidir. Genellikle ileri yaş erişkinlerin tümörüdür ve pikini 7. dekatta yapar. Cinsiyet seçmeyen diğerlerinden farklı olarak erkeklerde biraz dah afazla görülür. %70 oranıyla en sık ekstremitelerde görülürken alt ekstremitede görülme sıklığı üst ekstremiteye göre daha fazladır. Ayrıca diğer tipler gibi ekstremiteden başka retroperiton, spermatik kordda, mediasten gibi bölgelerde de görülebilir. Çok nadir ve ilginç yerleşim yerleri olarak kalp, plevra, meme, kolon ve orbitada sayılabilir.

Vakalar %75 oranında derin yumuşak dokuda yerleşirler. %24 oranında subkutan dokuda yerleşim gösterebilirken <%1 olmak üzere oldukça nadir bir biçimde primeri dermal olan hastalarda mevcuttur. 3-6 ay rasında oldukça hızla büyüyen ve büyük boyutlara ulaşabilen kitleler şeklinde klinik gösterirler.

Dış görünüşüne bakıldığında ortalama olarak 10-12 cm boyutlarındadır. İyi sınırlı olsalar da kapsülsüz ve bazen multinodüler görünümde olurlar. Nekroz sıklıkla izlenir, mikzoid değişiklikler eşlik eder. Sarı-gri renkte görünürler (19).

Farklı farklı morfolojik görüntüleri birlikte olarak bulundurabilir. Olguların bir çoğunda kısa fasiküller şeklinde birlikteliğin olduğu iğsi şekilli ve multinükleer oldukça büyük hücrelerden meydana gelen andiferansiye pleomorfik sarkoma benzer şekilde yağ dokusuna ait olmayan alanlar ve eşliğindeki pleomorfik lipoblastların varlığıyla karakteristiktir. Hastalar arasında ve aynı tümörün birbirinden farklı alanlarında bile değişkenlik gösterebilen sayıda olan pleomorfik lipoblastların olması ve tanımlanması tanı içindeğerli ve elzemdir. Tanı için gerekli bir diğer önemli nokta da, hücre içi veya dışında eozinofilik hyalen dropletlere sahip, şeffaf sitoplazması olan dev boyutlu neoplastik hücrelerin olmasıdır. %50'ye yakın vakada mikzofibrosarkoma'ya benzeyen alanlar mevcuttur. %25 olguda diferansiyasyonu az olan karsinoma benzeri epiteloid dış görünüm olabilmektedir. Hemanjioperisitomayı andıran damarsal yapılar, yuvarlak hücreli, iyi diferansiye ya da iğsi hücreli liposarkoma benzeri zonlara sahip olabilirler. 10 büyük büyütme alanında 20-25 olacak şekilde görülen mitotik aktivitesi vardır ve değişkendir. Olguların yarısından çoğunda nekroz izlenir (20).

Yağ dokusu farklılaşmasının olduğu durumlarda immünohistokimyasal olarak S-100 ile lipoblastlar görülebilir. %50 vakada SMA ve CD34 (+). boyanma izlenmektedir. Epiteloid morfolojiye sahip olan tiplerinde EMA ve PANCK (+).liği görülebilir. Desmin ve HMGA2'de (+). olabilir. Liposarkomların ayrılmasında önemli olan MDM2 ve CDK4 tüm vakalarda tipik olarak (-).tir.

Genetiğine bakıldığında sayısı artmış kromozom ve genom boyu izlenebilen kompleks fokal kopya sayısı farklılıkları gözlenebilmektedir.

Pleomorfik sarkomaların diğer tiplerinde görüldüğü gibi, *TP53* de %60'a varan değişkenlikte mutasyon ya da delesyon, *RB1*de de yine %60'a varan delesyon izlenebilmektedir. *NFI*' e bakıldığında inaktive etmekle görevli gende mutasyonlar veya delesyonlar nadir olmayan bir biçimde görülebilir. Ayrıca 5p13-15, 1p21, 1q21-22 ve 7p22 görülmesi de siktir. Kopya sayısı farklılıklarının durumu mikzofibrosarkoma'larla benzerlik gösterir (30).

Nüks ve metastaz %25-45 arasında olup; 5 yıllık sağkalımı ortalama %60'a ulaşmaktadır. En sık metastaz beklendiği gibi akciğer ve plevraya olmaktadır. Kötü prognozu gösteren bazı parametreler vardır: >60 yaş, derin yerleşim, boyutun >10 cm olması, mitotik aktivitenin fazla artmış olması (19,37).

Lipoblastik farklılaşma gösteren dediferansiye liposarkomlardan ayırmak için *MDM2* ve *CDK4*'na bakmak önemlidir. Bahsettiğimiz gibi bunlarda bu amplifikasyon bulunmamaktadır. Yüksek dereceli diğer pleomorfik sarkomalardan ayırmak için ise yağ dokusuna ait diferansiyasyonun göstermek fokal bile olsa tanı için en önemli ipucudur. Epiteloid morfolojinin baskın olduğu vakalarda Renal hücreli ve adrenokortikal karsinomlarla akışıabilir. Burada bunlarla CK, EMA (-).liğiyle rahatlıkla ayrılabilir. Bununla karışabilecek en ilginç olan durumlardan biri ise pleomorfik lipoblastları taklit edebilme özelliğine sahip yabancı cisme karşı ortaya çıkmış granümatöz reaksiyon gösteren silikon granülo mudur (20,37).

4.1.3.4. Mikzoid Pleomorfik Liposarkoma

Çocuk ve adölesan bireylerde mediastinal yerleşime meyilli oldukça agresif ve kötü seyirli bir alt tiptir. Alaggio ve ark. bu tipi ilk olarak tanımlayan çalışmayı yayınlamışlardır (49).

Bildiğimiz klasik mikzoid ve pleomorfik liposarkomun morfolojik özelliklerini aynı anda barındırır. Ekstremitelere yerleşme durumu daha nadirdir esasen mediastinal yerleşimlidir. Boyutları büyük ve yumuşak dokunun derinine yerleşen bir klinik gösterirler. Bazı olgular sendromik Li-fraumeni ile ilişkili olabilir (50).

Çıkarıldığında dış görünüşü kapsülü ve düzenli bir sınırı olmayan büyük kitleler olarak göze çarpar.

Histolojisinde matriksi mikzoid olan iyi huylu görünümlü primitif hücreler, tek tük görülen lipoblastlar ve pleksiform kapiller bir ağ ile karakterizedir. Klasik mikzoid liposarkoma

benzeyen bölgeler ve atipisi belirgin olan pleomorfik lipoblastların mevcut olduğu, artmış mitoz aktiviteli, nekrozun sıkça birliktelik gösterdiği derecesi yüksek pleomorfik liposarkoma da benzeyen karışık olanlar içeren karakteristik bir morfolojiye sahiptir. İmmünohistokimyasal bakıldığında bulunanlar buna spesifik değil bir çok tümörde olabileceği gibidir. MDM2 ve CDK4 bunda da (-).tir. S100 değişkendir. *FUS/EWSR1-DDIT3* gen füzyonu da içermez. Ayrıntılı olarak yapılan güncel genomik çalışmalarda, kromozom sayılarının kompleks olduğu bir düzen ve *RBI* tümör süpresör geninin inaktivasyonu ile beraber olduğunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Yapılan gen analizlerinde patognomonik olarak ifade edilen (*KMT2D*). 6 mutasyon tipi ifade edilmiştir. Nüks oldukça sıklıkla, metasta da yapabilir. Agresif seyirli bir tümördür. Başta akciğer, ayrıca kemik ve yumuşak dokulara metastaz gözlenebilir. Henüz tartışmalı olan konu; pleomorfik mikzoid liposarkomun mikzoidin yüksek dereceli bir tipi mi yoksa pleomorfiklerin morfolojik bir tipi mi olduğudur. Ayrıca bunun ekendi başına bir al tip olduğunu savunanlar da mevcuttur. *FUS-DDIT3* ve *EWSR1-DDIT3* gen farklılıklarının yokluğu ve kompleks aCGH paterninin olması bunun kendine özgü bulgularındandır ve bu tipin farklı bir alttip olduğunu destekler nitelikte bulgulardır (51).

4.1.3.5. Sınıflandırılmayan tipe giren liposarkomlar

<%5 vakada sıradışı özellikler ve hiçbir alttipe uymayan bulguları nedeniyle bu grup açılma ihtiyacını doğurmuştur. Diğer alttipler aydınlatıldıkça bu gruba giren vakalar o alttiplere uygun şekilde dağılacaktır ve bu gruba gereklilik azalacaktır.

4.2. Gen Özellikleri

Fibroblast Growth Faktör Reseptör Substrat 2 (*FRS2*):

Öncelikle mekanizmasından bahsetmek gerekirse; *FRS2*, Tirozin kinaz reseptörlerinden FGF, RET, ALK ve Nörotrofin (TrkA ve TrkB). gibilere bağlanarak, göç, çoğalma, sağkalım ve farklılaşma olması için gerekli olan sinyal iletiminde kilit rol olan ve değişen ifade düzeyleriyle fosforilasyon durumuyla bağlantılı olarak, aktif hale gelmiş sinyal yolları üzerinde kalıcı olmayan kontrol görevine sahip membrana bağlı olarak çalışma adaptör proteindir (52).

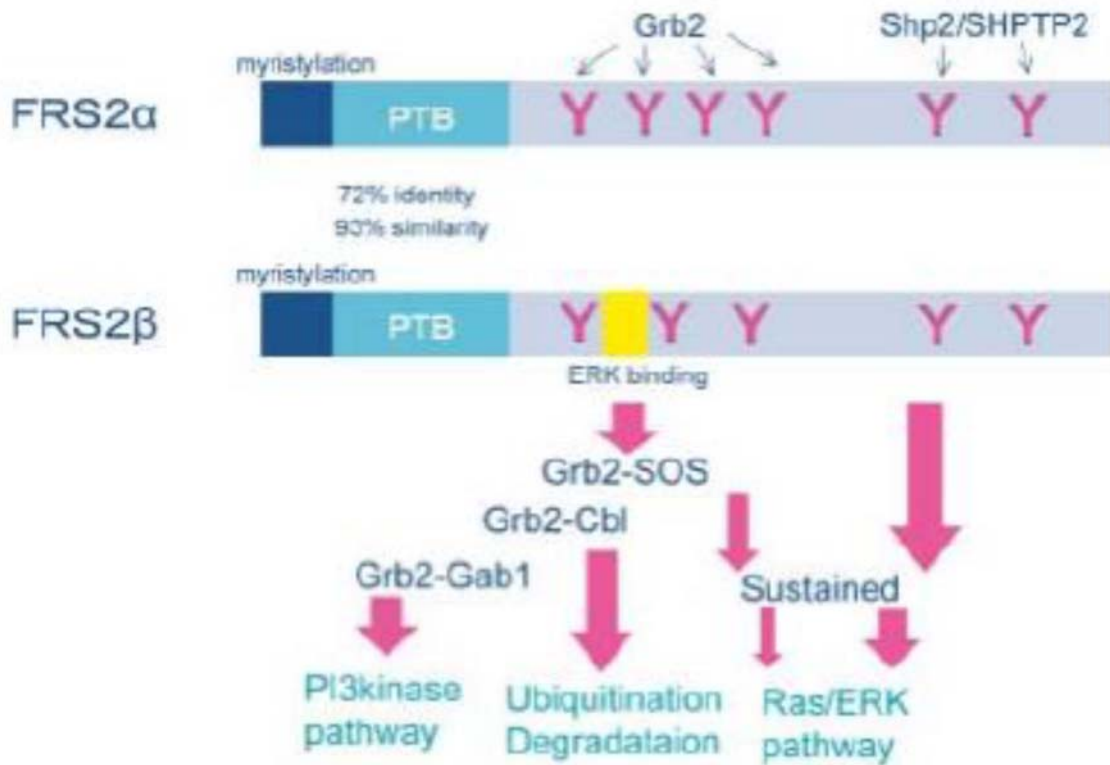
FRS2 proteini 508 aminoasitten oluşmaktadır. Moleküler ağırlığı fosforile olmamış haliyle 57-68 kDa, fosforile haliyle ise 80-90 kDa'dur (53).

Birbirine benzeyen iki üyeye sahiptir. Bunlar *FRS2a* ve *FRS2β*'dir. İki üye de N-terminal miristillenme bölgesi (bu bölge membran lipidlerine bağlanma için olmalıdır), C-terminal fosfotirozin bağlanma (PTB). bölgesi (bu da hücre yüzey reseptörlerindeki fosforile tirozin kalıntılarına bağlanabilme özelliğini oluşturur). ve tirozin fosforile edilme yeri alanını içerir (54).

Reseptör tirozin kinazın aktive olmasından sonra *FRS2* tirozin kalıntıları üzerinden fosforillenir bunun sonucunda adaptör Grb2 ile fosfotirozin fosfataz Shp2'nin bağlanmasına sebep olur. Grb2, PI3K-AKT yolağını hazır hale getirmek için GAB1; RAS-MAPK yolağını hazır hale getirmek için ise SOS benzeri efektörleri tutar. Shp2 Ras / ERK yolu aktivasyonu Grb2'den çok daha kuvvetli bir biçimde gerçekleştirir (53).

Aktiflenen bu yollar sayesinde çoğalma, sağkalım, göç ve farklılaşma gibi hücre mekanizmalarını kontrol altında tutan hedef genler ifade edilebilir hale gelir.

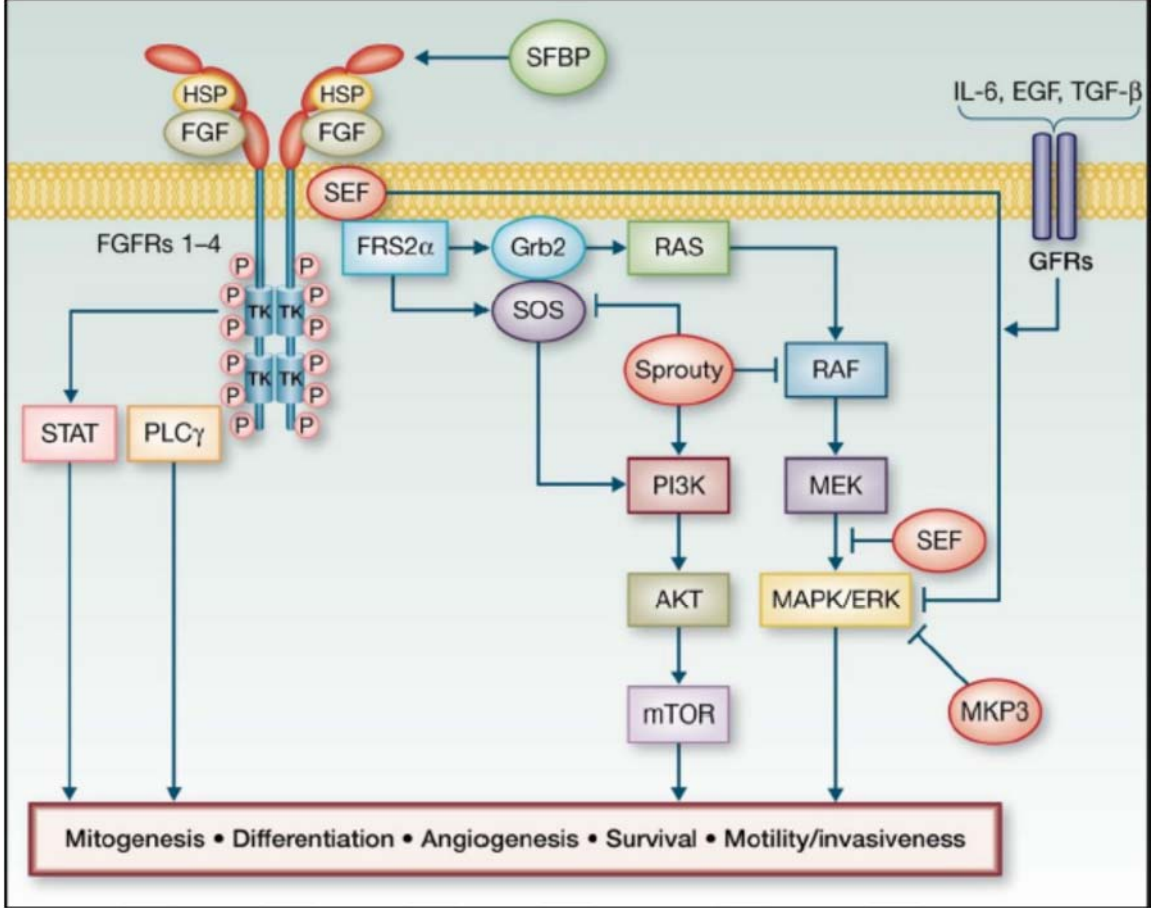
31



Şekil 5. FRS2 ailesi proteinleri.

Embriyolojik gelişimi normal olan bir bireyde FGFR sinyalizasyonu oldukça önemli bir rol alır. Farelerde yapılan *FRS2* gen inhibisyonu, FGFR sinyal yolunu durdurarak farelerin ölümüne neden olmuşlardır. *FRS2*, çok önemli olan bu FGFR sinyalizasyonu için bir nevi

kontrol merkezi gibi çalışır. FGFR sinyalizasyonu normalden fazla aktive hale gelirse tümör oluşumu, damarların fazla yapımı ve metastaz gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir. *FRS2*'nin tümör oluşum mekanizmasındaki görevi tam olarak açıklanamamıştır ancak mevcut veriler göstermektedir ki *FRS2* aktivasyonu reseptör tirozin kinaz onkojenik sinyalizasyonu için oldukça önemlidir (55).



Şekil 6. FRS2'nin önemli olduğu bahsedilen Reseptör Tirozin Kinaz sinyalizasyonundaki fonksiyonu ve onu dengeleyen genlerin gösterimi (55).

Bu anlatılan ışığında genel olarak toparlamak gerekirse bazen karşılaşılan olgularda iyi huylu veya kötü huylu liomatöz tümör ayırımına sadece morfolojik olarak karar verilemez. Ayrıca Atipik lipomatöz tümör (ALT), İyi Diferansiye Liposarkomlar (WDLS), Dedifreansiye Liposarkomların (DDLs), farklı diğer yumuşak doku sarkomalarla ayırıcı tanı yapılması açısından ışık mikroskopik bulgular ve immünohistokimyasal incelemeler her zaman yeterli olamamaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ışığında ayırıcı tanıya katkılar sağlayan mekanizmaları yukarıda anlatılmış bazı genetik markerlar ön plana çıkmıştır.

Bunlar arasında; ALT/DDLS'larda izlenen *MDM2* ve *CDK4* amplifikasyonu ile son zamanlarda iyice gündeme gelen *FRS2* amplifikasyonu, Mikzoid liposarkomlarda görülen *FUS/EWSR1-DDIT3* gen füzyonu ve görülmeyen *MDM2* ve *FRS2* amplifikasyonu ile pleomorfik liposarkomlarda görülen *RBI* kaybı, görülmeyen *MDM2* ve *FRS2* amplifikasyonu sayılabilir.

Son olarak tezin ana teması *MDM2* ve *FRS2* üzerine kurulduğu için onları ifade etmek gerekmektedir.

İyi ve dediferansiye liposarkomlarda *MDM2*, *CDK4*, *HMG2*, *YEATS4*, *FRS2* gibi pek çok onkogen olan genler 12q13-15 amplikonlarını içeren dev marker kromozom kazanımlarıyla bilinen bir topluluktur. *MDM2* geni bunlar arasında esas sürücü gen olarak ifade edilmiştir. *MDM2* amplifikasyonunun hemen tüm ALT/WDL-*DDLS*'larda bulunması esas sürücü gen değişikliği olduğuna kanıt olarak gösterilebilir.

MDM2 geni kromozom 12q 13-14'de konulanmış bir genidir. Sarkomların %30'unda *MDM2* amplifikasyonu izlenmiştir. *MDM2* onkogenlerden p53 ile sıkı bir ilişki içerisinde. *MDM2*, p53'ün aminoterminal transkripsiyon bölgesine bağlanarak transkripsiyonu engeller. Ayrıca *MDM2*, p53 yıkımına sebep olur. *MDM2* p53'e bağlanamazsa, mutasyon izlenen hücrelerde p53 daha stabildir. Bu durumda *MDM2*, p53'ü yıkamaz. Temiz hücrelerde p53 değişken ve daha düşük konsantrasyondadır. Çünkü *MDM2* ile iç içe geçmiş bir haldedir. DNAda bir hasar meydana gelirse p53 *MDM2*'ye bağlanamaz ve p53 yıkımı azalır. *MDM2*'ye bağlanmada azalma, p53'ün gen transkripsiyonunu fazlalattırır. Bir çalışmada oluşan *MDM2* artışının sıçan embriyo fibroblastlarında ölümsüzlüğe neden olduğu ve neonatal sıçan astrositlerinde tümör gelişimini destekler nitelikte olduğu gösterilmiştir. İn vivo yapılan bir çalışmada *MDM2* artırılan fare meme epitel hücreleri tümöre neden olmuşlardır. Bu çalışma da *MDM2*'nin hücre transformasyonunda bir onkogen gibi fonksiyon gösterdiğini desteklemektedir (56).

FRS2'ye bakıldığında ait olduğu FGFR ailesi dört üyelik bir aile olarak kaynaklarda geçmektedir. FGFR geninin FGFR1- FGFR2- FGFR3- FGFR4 gibi alttipleri vardır. FGFR geni hücrelerin göç, çoğalma, sağkalım ve farklılaşma gibi çok sayıda fizyolojik sürece aracılık eder. Fibroblast growth faktör reseptör substrat 2 (*FRS2*). geni; FGF, RET, ALK ve Nörotrofin reseptörü gibi çok sayıda tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak sinyal transdüksiyonunda kritik rol oynayan *FRS2* adaptör proteinini kodlar. Son yıllarda az sayıda da olsa yapılan bazı çalışmalarda İyi ve Dediferansiye Liposarkomlarda *FRS2* geninde yüksek frekansda amplifiye

olarak bulunduğu, dolayısıyla *FRS2* geninin liposarkoma patogeneğinde yer alan genetik değişikliklerden biri olduğu ve bu tümör grubunda biyobelirteç olarak kullanılabilceğine dair veriler bulunmaktadır (54,55).

4.3. Tedavi Yaklaşımları

Radyolojik ve patolojik yöntemlerle tanı kesinleştirilmelidir. Hemen sonrasında vakit kaybedilmeden uygun tedavi planı yapılarak tedavi aşamasına geçilmelidir. Tedavide öncelikli amaç sağkalımı sağlamak yani hastayı uzun süre hastalısız olarak yaşatmaktır, öncelikli hedeflerse var olan kitlenin çıkarılması, metastaz ve tekrarlama riskinin kontrolüdür (57). Liposarkomların tedavisinde ve takibinde sadece ortopedik yaklaşım yetmez, multidisipliner pek çok bölüm ortaklığı gerekmektedir. Bunların içerisinde ortopedik onkolog, tıbbi onkolog, radyoterapist, radyolog ve patoloğ sayılabilir (58).

Unutmamak gerekir ki ana amaç küratif tedavi sağlamaktır. Amputasyon bir tedavi şekli olsa da gelişen teknoloji ve edinilen bilgilerle amputasyon yerine ekstremitte ve organ koruyucu, mümkünse negatif cerrahi sınırlı küratif cerrahi tedavi düşünölmelidir. Liposarkomlar genellikle yalnızca eksizyon olarak tedavi edilebilirler. Türler içerisinde miksoid liposarkomlar eksizyon sonrasında verilen radyoterapi ve kemoterapiye iyi yanıt verirler (59,60).

Lokalize miksoid liposarkomlarda lokal hastalık kontrolü için 1-3 cm tümörsüz sınırlarla gerçekleştirilen cerrahi tedavi sonrasında verilecek radyoterapi ile mükemmel yakın sonuçlar elde edilmektedir. Kemoterapi kullanımı miksoid liposarkomlarda tümör boyutu 10 santimetreden fazla ise önerilmektedir (61).

4.3.1. Cerrahi Tedavi

Eksizyon küratif tedavinin baskın modalitesi olmuştur (62,63).

En etkili tedavi yöntemi negatif cerrahi sınır olarak gelen eksizyondur. Ekstremitteyi ve mevcut fonksiyonlarını koruyucu prosedürler mutlaka denenmelidir (63).

Cerrahi rezeksiyon türü pek çok faktöre bağılıdır. Bunlar; tümörün nerede yerleştiği, boyutu, invazyon derinliği, çevre dokularla ilişkisi, ek rekonstrüktif cerrahi ihtiyacı ve hastanın performans durumudur (64). Ekstremitte sarkomları en sık görölen tiptir ve tedavi için öncelikli stratejisi çevresinde 1- 2 cm normal doku olacak şekilde tümörü geniş eksizyonla çıkarmaktır (65). Yayınlarla desteklenen şekilde mümkünse eksizyonda daha geniş normal doku ile

çıkartılması gerektiği belirtilmiştir (66). Hastada mevcut olan eski insizyon varsa, biyopsi yapılmışsa onun traktı ve dren çıkarılmışsa nüks cerrahisi ise dren çıkarılma yeri mutlaka insizyona dahil edilmelidir. Bu gibi kontamine kabul edilen bölgeler, çevresinde yaklaşık 1-3 cm'lik mesafe bulunacak şekilde çıkarılmalıdır (57). Cerrahi disseksiyon nörovasküler yapıların azami korunması için çok önemlidir, dikkatli bir biçimde yapılmalıdır (67). Son zamanlarda ekstremitte koruyucu cerrahi oldukça uygulanabilir hale gelmiştir. Üç boyutlu anatominin ortaya konulması, görüntüleme ve rekonstrüksiyon yöntemlerinin geliştirilmesi ile %90 üzerinde başarı elde edilmiştir (57). Psödokapsüle ayrıca dikkat etmek gerekir. Bazen tecrübesi çok olmayan cerrahlarca yapılan rezeksiyonda cerrahi sınır olarak psödokapsül (reaktif zon). kullanımı sıkıntı yaratmaktadır. Eksizyon veya adjuvan tedavi planlarında tümörün reaktif zonunun dışında yer alan mikroskobik uzantıları dikkate alınmalıdır (68). Cerrahi sınır pozitifliği nükste artışa yol açmaktadır. Eksizyon sonrası pozitif veya negatif sınır durumu, lokal nüks için bağımsız prognostik faktördür (69)..

Tümörün bazen hayati önem taşıyan nörovasküler yapılara veya organlara yakınlığı nedeniyle negatif cerrahi sınır elde etmek imkansız olabilmektedir. Hem pozitif cerrahi sınır hem de nüks hastalısız sağkalımı olumsuz etkiler. Bu durumlarda zorunluluk olarak temiz cerrahi sınır elde etmek için amputasyon yapılmalı ve ekstremitte koruyucu politikadan ödün verilmek zorunda kalınabilir (70). Damar sinir invazyonu varlığında amputasyon ön planda düşünülmelidir. Ancak siyatik sinir veya tek sinir invazyonu varsa o zaman rezeksiyon ardından sinir grefti ile tedavi gündeme gelir (71). Sıklıkla uygulanan geniş eksizyon ve adjuvan verilen radyoterapi ile çözüm bulunan tümörlerde periost uygun bir bariyerdir (72). Liposarkom tedavisi, bazen cerrahin ameliyatının hem rezeksiyon hem de rekonstrüksiyonu düşünmesini ve planlamasını gerektirir. Sıklıkla bu cerrahi için ekip gerekir ve bu hasta için de en iyisi olabilir. Rekonstrüksiyona ilişkin kaygıyla cerrahi sınır negatifliğinde ödün verilmemelidir. Rezeksiyon sınırları riske edilirse lokal nüks ihtimali artıracak ve bu metastaz ve ölüm riski artışı olarak yansıyacaktır (62).. Bu tarz rekonstrüksiyon gereken durumlarda cilt greftleri ve flapler yaygın olarak kullanılabilir. Neoadjuvan tedavi çok sık tercih edilmese de negatif cerrahi sınır elde edilemeyeceği düşüncesi varlığında bazen tümör boyutunu azaltması nedeniyle düşünülebilir (73). Bazen cerrahi esnasında da işler yolunda gitmeyebilir ve tümörün görülmesi ya da tümör ile cerrahi saha teması durumunda temas eden yer sütüre edilerek tek parça haline getirilmeli ardından cerrahi saha bol sıvı ile yıkanmalı ve sınır derinleştirilmelidir. Turnike kullanımı varsa mutlaka cerrahi bitiminde turnike indirilmeli ve kan kaybına yol açabilecek kanamalar koterize edilmelidir (57). Kanama kontrolüne rağmen tümör çıkarıldıktan sonra kalan boşluğa mutlaka dren konulmalı ve dren cerrahi sahaya yakın bir yerden çıkarılmalıdır. Dren kullanımı cerrahi ölü boşluklarda oluşacak hematoma ve seroma gibi istenmeyen durumları önlemek için

yardımcıdır. Bu nedenle drenler hemen çekilmemeli ve takip edilmelidir. Patoloji cerrahi eksizyonda en önemli ekip arkadaşlarından birisidir. İntraoperatif cerrahi sınırların tayini için frozen gönderilmeli ve fikir alınmalıdır. Bu şekilde çalışan tecrübeli merkezlerde henüz intraoperatif olarak bile cerrahi sınır tayini bu şekilde yapılmış olur.

Bu postoperatif öğrenilecek bu bilgiden bizleri korur. En basit şekliyle örneğin tanı koydurmasa bile verilen bilgi ile hastanın yeniden travmatize edilerek operasyona indirilmesini önleyebilir (74). Ortopedik ameliyatların çoğunda olduğu gibi postoperatif yapılacak erken rehabilitasyon tedavi için oldukça önemlidir. Yardımcı cihazların kullanılması, korunabilen doku ve kaslara erken kuvvetlendirici egzersizlerin başlanması ileride fonksiyonel ekstremitenin sağlanması için oldukça önem taşır. Eksizyon baskın tedavi yöntemi olduğunu söylemiştik. Şimdi biraz daha konu hakkında bilgi verip çeşitlendireğiz.

4.3.1.1. Uygulanan eksizyon yöntemleri

4.3.1.1.1 İntralezyoner eksizyon

Tümör içerisine girilerek bir parçasına eksizyon uygulanmıştır. Burada cerrahi sınır mutlaka pozitifdir. Yakın çevre dokuda tümör mevcuttur. Nüks kaçınılmazdır. Bu modalite küratif bir işlem değil palyatif bir tedavi olarak kullanılır (75).

4.3.1.1.2. Marjinal eksizyon

Burada eksizyon tümörü saran yalancı (psödo). kapsül ya da reaktif zon boyunca uygulanmıştır. Tecrübeli olmayan cerrahlar tarafından veya radyolojik görüntüleri iyi yorumlanmadan işlem yapan cerrahlar tarafından lipom sanılarak eksize edilen tümörlerin çoğunda ortaya çıkan durum budur (74). Ayrıca eksizyonel biyopsilerde genellikle marjinal eksizyon kullanılır. Düşük dereceli, 5 cm'den küçük olan ve metastaz belirtisi olmayan olgularda kullanılan bir yöntemdir. Yalnız marjinal eksizyon veya postoperatif radyoterapi ile beraber olacak şekilde uygulanabilir. Marjinal eksizyon benign tümörler için uygun olabilir ancak genellikle sarkom tedavisi için yeterli olmaz ve lokal nüks oranları %60'dan 90a kadar bildirilmiştir (76).

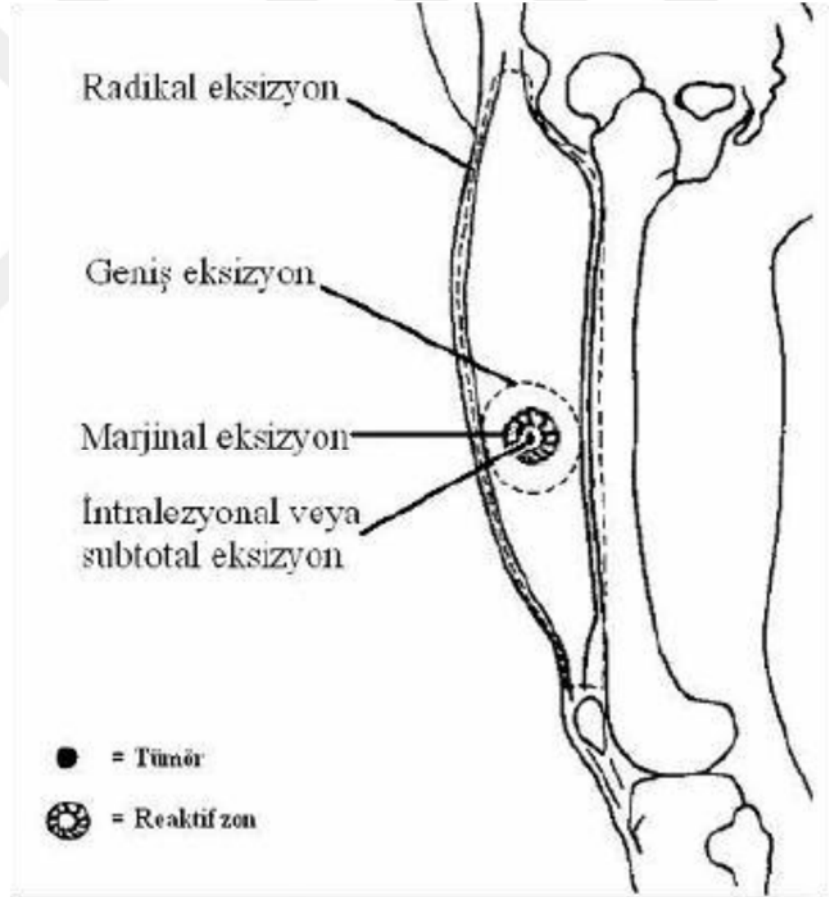
4.3.1.1.3. Geniş eksizyon

Tek blok halinde çıkarma olarak isimlendirilebilir. Burada ekstremitte koruyucu cerrahi niyetiyle uygulana "en blok" rezeksiyonlarda, tümör, onun kapsülü, çevresindeki reaktif bölgesi ve çevre normal dokunun bir kısmı beraberce çıkarılır (77).

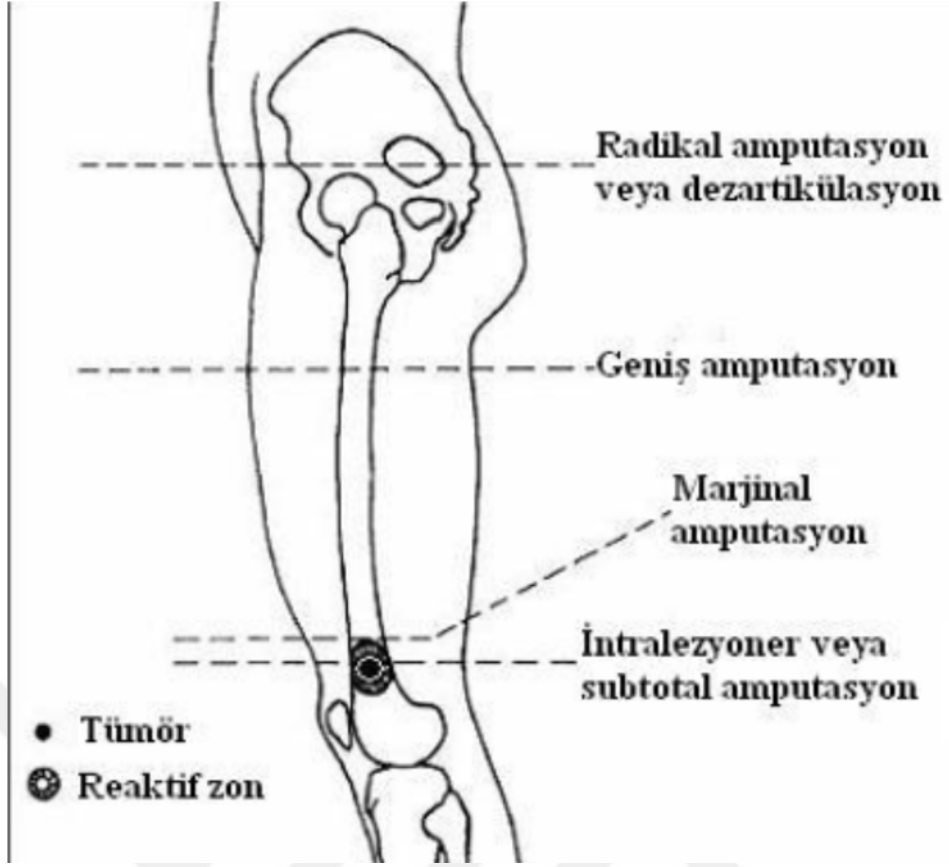
Geniş cerrahi sınırlarda tümör üzerinde en az 3 cm'lik sağlam doku bırakılması, derin sahada fasya ve yanında bir miktar kas dokusunun da cerrahi sınırlar içine alınması gereklidir. Bu yöntemde bir dezavantaj olarak sıklıkla proksimal veya distal cerrahi sınırda tümörün olduğu kompartmanın içine girilmiştir. Kompartmanların içine girilmesi atlamış (skip). metastaz riskini artırmıştır (74).

4.3.1.1.4. Radikal eksizyon

Tümörün dahil olduğu kompartmanında birlikte çıkarılmasıdır. Örnek vermek gerekirse distal femurda bulunan bir sarkomun tedavisinde kalça dezartikülasyonu yapılmasıdır. Bu işlem uygulandığında bile nüks oranı sıfırlanmamaktadır. Bu işlem sonrası bile nüks %5-20 arasında değişmektedir.



Şekil 7. Enneking'in tarif ettiği eksizyon bölgeleri



Şekil 8. Enneking'in tarif ettiği amputasyon seviyeleri

4.3.2. Radyoterapi

Lokal kontrolü sağlamak niyetiyle büyük yumuşak doku ve yüksek dereceli tümörlerde tümör yatağına yüksek doz radyoterapi verilmesi işlemidir. Uygulanan doz sıklıkla 60-70 Gy arasında değişim göstermektedir (73).

Son 25 yıl içerisinde radyoterapi yumuşak doku sarkomu lokal kontrolü için önemli bir yer tutan tedavi şekli olmuştur. Ameliyat öncesi verilecek radyoterapi ile büyük boyutlu veya kötü yerleşimli tümörlerde ekstremitte koruyucu cerrahi imkanı çoğlamıştır (73). Eğer cerrahi sınır pozitif olan kısma yakında ise, kısmi de olsa kas dışı tutulum varsa veya lokal nüks ana nörovasküler dalın kesilmesi veya amputasyonla tedavi edilecekse, operasyon sonrası verilecek radyoterapi cerrahiye eklenerek lokal nüksün olasılığı azaltılabilir.

4.3.2.1. Ameliyat Öncesi Radyoterapi

Sarkomlarda uygulanan neoadjuvan radyoterapi son dönemlerde artan sıklıkla uygulanan bir tedavi şeklidir (78).

Ameliyat öncesi kullanılan yüksek doz radyasyon tedavisinin tümörü nekroza uğratma avantajı vardır. Bu şekilde tümör boyutu küçülür ve cerrahi sırasında olabilecek tümör kontaminasyonu durumunun olasılığı azaltılmış olur. Yapılan çalışmalarda ameliyat sonrası verilen radyoterapi ile karşılaştırıldığında ameliyat öncesi radyoterapi ile radyasyon maruziyeti daha azdır ve bu da tümöre yakın çevre normal dokuda oluşacak potansiyel hasarı azaltır (79).

4.3.2.2 Ameliyat Sonrası Radyoterapi

Adjuvan radyoterapi uygulama yerlerine bakıldığında;

- cerrahi sınırı pozitif veya yakın engatif gelen tümörler
- yüksek dereceli tümörler
- çapı >5-10 cm olan tümörler olarak göze çarpmaktadır.

Radyasyon verilecek alan hesaplanırken insizyon skarı tamamen dahil edilir ve tümör çevresindeki 6-8 cm'lik sağlam dokular da radyoterapi alanına eklenir. Toplam doz merkezler arasında değişse de 60-70 Gy arasındadır (78). Ameliyat içerisinde çıkarılan tümör yatağına metalik klips işaretleri bırakılması rezeksiyonun sınırlarının belirlenmesine ve radyoterapi planlanmasına yardımcı olabilir (80).

Ameliyat sonrası kullanılan radyoterapi ile lokal kontrol artırılmıştır. Amputasyon seçeneği varken cerrahi sınırı pozitif bırakarak yapılan ekstremitte koruyucu cerrahi sonrasında kalan dokuya ve 2 cm'den daha yakın veya pozitif cerrahi sınır görülen vakalarda ameliyat sonrası 60-65 Gy radyoterapi dozlamasıyla yalnız radikal amputatif cerrahi teknikleri karşılaştırıldığında bu iki yöntemin benzer şekilde lokal kontrol sağladığını belirtilmiştir (81). Bu nedenle amputasyon yerine ekstremitte koruyucu cerrahi ve ameliyat sonrası radyoterapi kullanılabilir bir yöntemdir. Literatürde bunun aksini savunan ameliyat sonrası kullanılan radyoterapinin lokal kontrolü sağlamada etkili olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (82).

4.3.3. Kemoradyoterapi

Ekstremitte koruyucu cerrahi yanında radyoterapi uygulanan vakalarda 5 yıllık lokal kontrol oranlarına bakıldığında %80-100 olarak izlense de hastaların %30-40'ı uzak metastazlar nedeniyle kaybedilmektedir (83).

Lokal kontrol sağlansa da uzak metastazın önlenmesi amacıyla kemoterapinin adjuvan kullanımı konuşulmaya başlanmıştır. Kemoterapinin radyoterapiyle birlikte kullanılması hem aditif hem de sinerjistik etki nedeniyle elde edilecek etkinlik gücünü kat kat artırılabilir (84).

Riski fazla, (derinde yerleşmiş, ≥ 5 cm)., rezeke edilmiş, metastazı olmayan ekstremitte sarkomlarında yalnız başına antrasiklin bazlı kemoterapötik kullanımının lokal kontrol ve genel sağ kalıma olumlu etkisi olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (85).

4.3.4. Kemoterapi

Cerrahi ve radyoterapiyle sağlanan lokal kontrol umut verse de bu hastaların bazılarında uzak metastaz görülmektedir (86).

Kemoterapi, tamelyat öncesi ve sonrasında olabilecek biçimde tedavide aktif olarak kullanılır. Genelde primitif olarak yumuşak doku sarkomlarının tedavi seçenekleri arasında doksorubisin, epirubisin, ifosfamid benzeri çok az sayıda kemoterapötik belirlenmiş olup bunların etkis derecesinin %20'nin altında kaldığı görülmüştür. Kombine uygulandığında daha olumlu sonuçlar elde edile bile, sağkalım için üstün olan bir kombinasyon ortaya konulamamıştır (87).

Kemoterapi yanıtını değerlendirmek için bazı faktörler tanımlanmıştır. Bunlar hastanın performans durumu, eğer kullandıysa daha önce kullanılan kemoterapi yanıtı, yaş, karaciğer metastazının olup olmaması, tümörün derecesi ve hastaliksız dönemin ne kadar sürdüğüdür (88).

Histopatolojik tip kemoterapinin önemini ortaya koymaktadır. Etkisi hastalığın vücuda ne kadar yayıldığı ve tümörün ne kadar büyüdüğü ile ilişkilidir. Liposarkomlarda adjuvan kemoterapinin etkili olduğu savunulan yayınlar son dönemde artsa da kemoterapini rolü hala tartışmalıdır (63).

4.3.4.1. Ameliyat sonrası kullanılan Kemoterapi

Cerrahi olarak negatif cerrahi sınırla eksize edilmiş bir tümörde postoperatif tedavide kemoterapinin yer alıp almaması durumu hala tartışmalıdır.

Bu hasta grubunda postoperatif kemoterapi kullanımında karşılaşılan en büyük problem kullanılan ilaçların toksik etkileridir (80).

Adjuvan kemoterapi, liposarkom ve akciğer metastazlı hastalarda metastazektomi sonrası düşünülmelidir (79).

Etkinin ortaya konulmaya çalışıldığı klinik çalışmalar dışında metastaz olmayan liposarkomlarında adjuvan kemoterapi nadiren endikedir (63).

4.3.4.2. Ameliyat öncesi kullanılan Kemoterapi

Ameliyat öncesi kemoterapinin ekstremitte koruyucu cerrahi planlanan hastalarda uygun bir yaklaşım olduğu ortaya konulmuştur (89). Ameliyat öncesinde kullanılan kemoterapi mikrometastatik hastalık olduğunda erken sistematik tedavisine destek olarak primer tümörü küçültebilir, bu da ekstremitte koruyucu cerrahide şansımızı artırır (63). Kullanılan kombinasyon genellikle doksorubisin (adriamisin). ve ifosfamiddir. Yüksek riskli olarak düşündüğümüz hastalarda yüksek gradeli tümörlerde kullanılabilir (63).

4.3.5. Liposarkomlarda Prognoz

Liposarkomlar en sık akciğere sonra azalan sırayla abdomen, kemik, paraspinal bölge ve ekstremitelere metastaz yaparlar (90).

Prognoz; yaşa (>45 kötü prognoz), tümörün histolojik alt tipine (miksoid liposarkom iyi prognoz). ve grade'ine (düşük grade iyi prognoz), tümörün primer (iyi prognostik). veya rekürren olmasına, tümörün büyüklüğüne (>10 cm kötü prognoz), tümörün yerleşim yerine (retroperiton ve derin gövde yerleşimi kötü prognoz, ekstremitte yerleşimi iyi prognoz), ameliyat sonrası arkada kalan cerrahi sınır durumuna (negatif olması iyi prognoz). bağlıdır (91,92).

Tümörün yerleşim yerine bakıldığında; en kötü prognoz retroperiton yerleşimliken en iyi prognoz ekstremitte yerleşimli liposarkomlardır. Ameliyat sonrası cerrahi sınırlarda fazla şekilde tümör devamlılığı en kötü prognoza, cerrahi sınırların negatif olması ise en iyi prognoza işaret eder. Nüks tipine bakıldığında; atipik lipomatöz tümör eğer dediferansiye liposarkom olarak nüks ederse bu kötü prognostiktir (93).

Uzak metastaz gelişimine bakıldığında tümörün histolojik alt tipi önemlidir. Miksoid liposarkom olması iyi prognoza işaret eder (90).

Pleomorfik liposarkomlarda yapılmış geniş eksizyon veya uygulanmış amputasyon sonrasında radyoterapi verilmesi lokal nüksü azaltmaktadır. Ekstremitte yerleşimli olanlar

santralde yerleşmiş olanlara göre daha iyi prognozludur şeklinde akılda tutmak yeterli olacaktır (93). >60 yaşta prognoz daha kötüdür. Derin subfasyal yerleşime sahip neoplazilerde yüzeysel yerleşmiş tümörlere göre prognoz daha kötüdür (94). >10 cm tümörlerde prognoz küçük olanlara göre daha kötüdür. Histopatolojik özellikler arasında ise nekroz varlığı, 10 büyük büyütme alanında 10 ve daha fazla mitotik figür varlığı ayrıca epitelioid morfoloji olması kötü prognozu destekler nitelikte bulgulardır (91).

Cerrahi olarak dokunun kolay ulaşılabilir noktada olması iyi prognoza işaret etmektedir (95).



5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı ile ortak yürütülen bir çalışmadır. Patoloji Anabilim Dalı tarafından da yürütülen çalışmaya 88 hasta dahil edilmiştir. 88 hastanın içerisinde retroperitoneal, paratestiküler vb.. Ortopedi ve Travmatoloji ekibimizce opere edilmeyen hastalar çıkarılarak 52 hastaya indirilmiş ve onun üzerinden istatistik ve klinik özellikler çalışılmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalında 2005-2020 yılları arasında ekstremitelerde lipomatöz tümör tanısıyla takip ve tedavisi yapılan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Hastaların kayıtlarına, izinler uygun yerlerden alındıktan sonra hasta dosyaları, bölümümüz arşivi kayıtları, Avicenna 2 olarak adlandırılan hastanemiz bilgi sistemi taranarak ulaşıldı. Çalışmamız retrospektif olarak hasta dosyaları ve röntgen arşivinden yapıldı. Hayatta olan hastalar poliklinik kontrollerine çağırılarak durumları gözden geçirildi. Hayatta olmayan bir hastamız için arşiv bilgilerine bakıldı. Tüm hastalara ve hayatta olmayan hastanın birinci derece yakınlarına bu çalışma hakkında gerekli bilgilendirme yapıldı ve gerekli sözel izinler alındı.

Retrospektif olarak bakılan hasta bilgileri içinde; hastaların isim soyisimleri, dosya ve protokol numaraları, doğum tarihleri, cinsiyetleri, ilk başvuru tarihleri, kayıtlı son kontrol tarihleri, patolojiye gönderilen spesmenlerden elde edilen hastalıklarının kesin tanısı, bu spesmenlerde Patoloji Anabilim Dalınca bakılan histolojik paternleri, dediferansiye komponentin varlığı, tümörlerin vücuttaki yerleşimi, tümör boyutu, MDM2 ve FRS2 gen amplifikasyon düzeylerinin FISH ile değerlendirilmesi, bunların dediferansiye ve iyi diferansiye komponentleri, uzak metastaz varlığı, tedavisini tamamlamış hastaların ilerleyen süreçlerde ortaya çıkmış nüks durumları ve sağkalım bilgileri yer aldı. Cerrahi tedavi yönünden; ameliyat tarihi, bölgesi, uygulanan cerrahi tedavinin türü kaydedildi.

Ameliyatta çıkarılan dokunun değerlendirilirken, tümör boyutu, tanı ve açıklamalar ile cerrahi sınırların durumu yazıldı. Hastalara cerrahi öncesi ve/veya cerrahi sonrası uygulanan tedavi seçenekleri sorgulandı (Kemoterapi, Radyoterapi, Kemoterapi + Radyoterapi).. Takiplerinde nüks gelişen hastaların kayıtlarında, lokal nüksün süresi (hafta olarak), sayısı, uygulanan cerrahi tedavini şekli ve ek olarak uygulanan diğer (radyoterapi ve kemoterapi). tedavi şekilleri yazıldı. Metastazların değerlendirilmesinde, takiplerinde metastaz gelişen hastalarda metastaz gelişme süresi, organ veya bölgesi ve tedavi şekilleri uygun şekilde not edildi.

Dışlama kriterlerinde tanısı konulduktan sonra uygulanacak olan tedaviyi kabul etmeyen, kontrollerini aksatan veya düzenli olarak gelmeyen, 3 aydan az takibi olan, tedavilerini yarıda kesip başka merkezlerde tedavi olmak isteyen, dosyalarında yeterli bilgi olmayan veya durumları hakkında bilgi alınamayanlar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca santral ve retroperitoneal yerleşimli olgular patoloji ekibince değerlendirilirken bizim çalışmamıza yalnızca ekstremitelerde lipomatöz tümörlerine sahip hastalar eklendi.

Öncelikle kliniğimizde ekstremitelerde lipomatöz tümör tanısı konulan hastaların yıllara göre dağılımı yapıldı daha sonra tümörlerin histopatolojik alt tipleri ve hasta sayıları belirlendi. Çalışma dışı bırakılacak olan hastalar tespit edilip ayrıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları ve histolojik alt tipleri değerlendirilip vücuttaki dağılımları sayı ve yüzde olarak yapıldı. Bu grupların 52 hasta arasında dağılımı ise; iyi diferansiye LPS 21 hasta, dediferansiye LPS 5, Mikzoid LPS 9, Pleomorfik LPS 4 ve benign grup 13 hasta olarak şekillenmiştir.

Hastaların cinsiyet ayrımı yapıp oranları hesaplandı. Önce genel olarak sonra da kadın ve erkek cinsiyet için ortalama yaşlar tespit edildi. Tümör boyutunun değerlendirilmesinde patoloji ve MR raporları esas alındı. Buna göre tümör boyutu 3 boyutlu olarak cm³ olarak hesaplanıp hastalar değerlendirildi ve oranları hesaplandı.

Ayrıca lezyon boyutları cm olarak da değerlendirilip <5cm, 5-10 cm ve 10cm> şeklinde 3 gruba ayrılarak değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların değerlendirilmesinde patoloji raporları esas alındı. Liposarkomların alt tipleri oransal olarak değerlendirildi. Alt tipin sağ kalım ve takip süresi yönünden değerlendirilmesi yapıldı. Cerrahi yaklaşımlar, hem ameliyat kayıtlarına hem de patoloji raporlarına dayanılarak Enneking'in tarif ettiği sisteme göre gruplandırıldı. Buna göre; palyatif olarak tümörü küçültmek için kullanılan eksizyonlar *intralezyonel*, tümörü saran yalancı kapsül veya reaktif zon boyunca yapılan eksizyonlar *marjinal*, ekstremitelerde koruyucu cerrahi amacıyla tümör, tümör kapsülü, çevredeki reaktif bölge ve çevre normal dokunun bir kısmı "tek blok" halinde çıkarılması *geniş (wedge)* rezeksiyon olarak değerlendirildi. Uygulanan cerrahi tedavi yöntemi ile cerrahi sınırların durumu karşılaştırıldı. Ayrıca cerrahi yöntem ile lokal nüks arasındaki ilişki değerlendirildi ve lokal nüks gelişme oranları hesaplanarak istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapıldı. Patoloji raporlarından cerrahi sınırların değerlendirilmesi yapıldı. Cerrahi sınırda tümör devam eden veya sınıra 10 mm'den yakın olan olgular pozitif; 10 mm ve 10 mm'den uzak olan olgular ise negatif olarak değerlendirildi. Cerrahi sınırın durumuna göre lokal nüks gelişimi araştırıldı. Buna göre nüks gelişen olgulardaki süreler değerlendirildi. Hastalara uygulanan diğer tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde radyoterapi uygulaması değerlendirildi. Ameliyat öncesi neoadjuvan; sonrası ise adjuvan olarak adlandırıldı. Son olarak da tüm hastalar değerlendirilip lokal nüks

görülen hastaların toplam sayısı, oranları, alt grupların birlikteliği değerlendirildi. Lokal nüksün sağkalıma olan etkisi araştırıldı. Çalışmaya alınan hastaların uzun dönem takip değerlendirilmesinde kontrollere devam eden hastaların sayısı, oran ve takip süreleri, nüks eden hastaların sayısı, oran ve tanı konulduktan sonra nükse kadar geçen süreleri hesaplandı. Hastalar primer ve nüks olma durumlarına göre ayrılıp sayısı, oran ve takip edilme süreleri karşılaştırıldı. Primer ve nüks hastaların ortalama yaşam süreleri hesaplandı.

Dokularda kullanılan “makroarrey” yöntemi; Birden çok dokunun bir blokta yer almasına ve aynı anda aynı preparat üzerinde birlikte bakılabilmesine olanak sağlayan bir uygulamadır.

Bu yöntemde verici bloktan biyopsi sonucu elde var olan dokular alıcı blokta haritalanarak sıralanır. Alıcı blokta bakılabilecek kor sayısı yapılan biyopsideki iğnenin çapına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Bu yöntem için belirtilen kriterlere uygunluk gösteren ve yeterli materyal bulunduran vakalara ait H-E boyalı kesitler kayıtlardan alınarak ışık mikroskobuyla yeniden değerlendirilmiş ve immünohistokimyasal ve moleküler incelemede uygunluk gösteren alanlar işaretlenmiştir. İşaretlenen H-E kesitteki alanlar, bu kesitteki blokla karşılaştırılarak seçilen alan gösterilmiştir. Blok üzerinde gösterilen bu bölge çapı 4 mm olan biyopsi iğnesiyle bloktan çıkarılmıştır. Çıkarılanlara uygun numaralandırılma yapılmış ve alıcı blok için hazırlanan haritaya uygun şekilde tekinde maksimum 15 kor’dan oluşmuş 9 tane parafin blok kesilmiştir (Resim 2).. Hazır olan bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler polilizinli kesitler üzerine konularak immünohistokimyasal ve moleküler olarak incelenmeye uygun şekle getirilmiştir. Bütün camlar Panoromic 250 (3D Histech, Macaristan). slayt tarayıcısı tarafından taranıp (Resim 3). Case Viewer isimli bir programla görüntülenmiştir (Resim 4,5).. FISH boyalı slaytlar hem Case Viewer yazılımı kullanılarak hem de Floresan mikroskoba bakılarak değerlendirilmiştir.



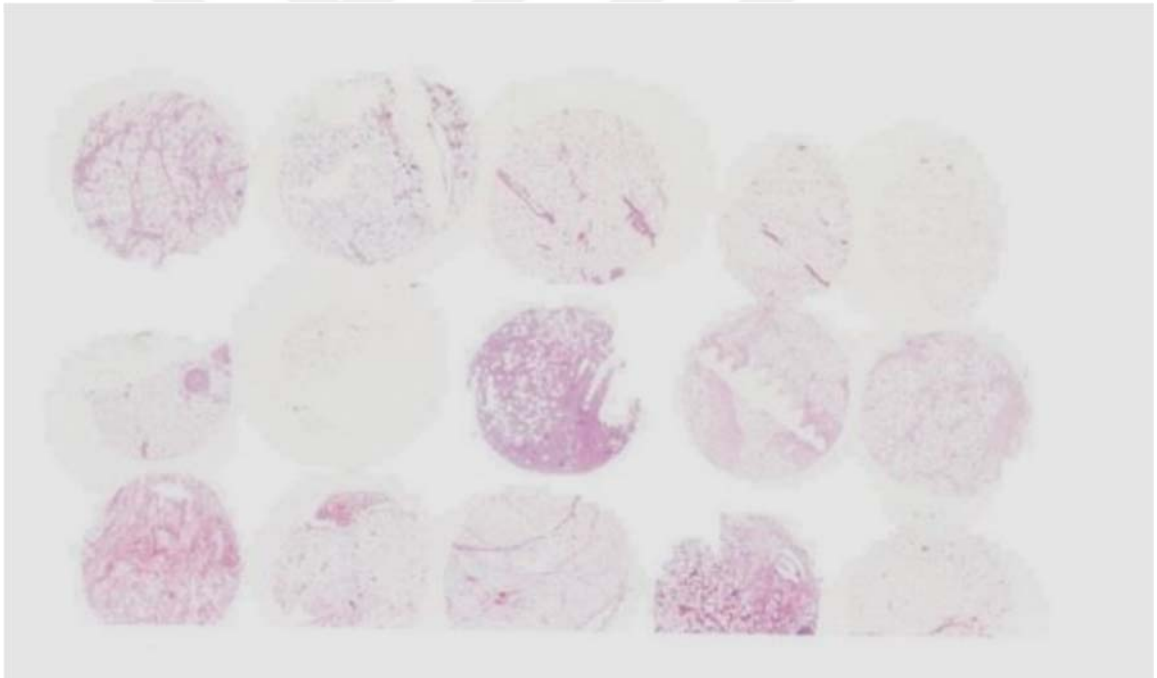
Resim 1: H&E kesit üzerinde işaretli alandan alınan 4mm' lik kor biyopsi.



Resim 2. Hazırlanan "makroarrey" blokları.



Resim 3. 3D Histech Panoramic 250 Slayt Scanner.



Resim 4. Doku makroarrey Hematoksilen-Eozin (H-E). boyalı kesiti



Resim 5. Slayt tarayıcı ile taranan H-E ve FISH boyalı slaytların ekran görüntüsü

Çalışmanın temelini oluşturan İmmünohistokimyasal İncelemeler ve FISH yönteminden de bahsetmek gerekirse;

5.1. İmmünohistokimyasal İncelemeler

“Makroarrey” bloklarından elde edilen ve her biri 4 mikrometre kalınlığında olan kesitler polilizin kaplı camlara konulmuşturç.. Ventana isimli boyaması otomatik olarak yapılan bir makinede parafin deparafinizasyonu ardından streptavidin biotin peroksidaz methoduyla primer antikor olan bir kit (Ventana DAB). kullanılarak vakalara ait camlar üzerinde farklı iki FRS2 antikoruna boyanmıştır. FRS2 antikorunda böbrek, deri ve karaciğer gibi bazı dokular pozitif kontrol olması için kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal ifade değerlendirilirken Pozitif belirteç olarak sitoplazmik boyanmanın olması ve negatif belirteç olarak ise sitoplazmik boyanmanın olmaması kullanılarak gruplandırılmıştır.

5.1.1. FISH Analizleri

5.1.1.1. FRS2 FISH Analizi

4 µm kalınlığındaki “makroarrey” doku örnekleri “PrimeFISH ® Tissue Pretreatment Kit” isimli bir kit tarafından tabloda ayrıntılı olarak belirtilen problemler kullanılarak protokole uygun şekilde boyanmış ve bunlar aşağıda belirtilmiştir.

Deparafinizasyon işlemi ve hazırlık;

1. Parafin kesitler ısısı 80°C'ye ulaşmış bir etüvde yaklaşık 2 saat bekletildi.
2. Kesitler farklı ksilenlerde en az 10 dakika bekletilerek parafinden arınma işlemi yapıldı.
3. % 100, % 85 ve % 70 etanollerde sırayla 2'şer dakika bekletilerek kesitler hidrasyon kaybına uğratıldı.
4. Farklı iki dH₂O'da 2'şer dk yıkandı.
5. Kesitler 96-98°C sıcaklığındaki kaynayan bir solüsyonunda yaklaşık 20 dakika bekletildi. Ardından dH₂O da 2 dakika boyunca yıkandı.
6. Dokuların çevresi temiz havlu bir kağıtla kurutulmasını takiben dokuların üzeri Pepsin solüsyonu ile iyice kaplandıktan sonra 37°C sıcaklığındaki etüvde 15 dakika kadar inkübe edildi.
7. Kesitler dH₂O'da 1 dakika ve oda sıcaklığındaki 2XSSC solüsyonunda 5 dakika olacak şekilde sırayla yıkandı.
8. Son olarak kesitler % 70, % 80 ve % 100 etanollerde sırayla 1'er dakika bekletildi ve dehidrasyona uğratıldı.

Denatürasyon ve Hibridizasyon;

9. 80 °C sıcaklığında 10dakika denatürasyon işlemi sonrasında dokuların hedef bölgelerine yönelik prob döküldü. Doku yüzeyleri lamel ile örtüldükten sonra Thermo Electron Corporation isimli FISH inkübatöründe 37 °C sıcaklığında tüm gece duracak biçimde 21 saat inkübe edildi.

Post Hibridizasyon Yıkama;

10. 70 °C'sıcaklıkta önceden hazırlanmış 0,4 X SSC de 10-15 saniye yıkandı.
11. 2 X SSCde 25 derece oda sıcaklığıdna 30-35 saniye yıkandı.
12. Kesitler % 70, % 85 ve % 100 etanollerde sırasıyla 1'er dakika tutuldu ve dehidrataasyon işlemi yapıldı.
13. Havada kurutulmasının ardından DAPI Counterstain damlatılmasıyla lamelle örtüldü.

FRS2 FISH boyanmış camlar, "Makroarrey" bloğundaki biyopsi korlarından iki yeşil sinyal sahibi 50 hücre değerlendirildi. Kırmızı sinyaller doğrudan FRS2 lokalizasyonunu

hedeflemekte olup R ile, yeşil sinyaller ise 12. Kromozomun sentromerik lokalizasyonunu (CEP12). hedeflemekte olup G ile belirtildi. Her bir hücre için FRS2 ve CEP 12 sinyal sayılarının yazılması sonrasında 50 hücre için ortalama FRS2/ CEP12 oranı hesaplandı, ardından değerlendirilme kısmına geçildi:

- 2R 2G normal olarak değerlendirildi.
- Yeşil ile kırmızı sayısı 2' den fazla olanlarda, R/G oranı ≥ 2 ise amplifikasyon, yeşil ile kırmızı sayısı 2' den fazla olanlarda, R/G oranı <2 ise polizomi olarak değerlendirildi.

Sınıflandırma yapılırken FRS2/CEP12 oranı ≥ 2 ve <5 olgular; düşük amplifikasyon frekansında kabul edilirken, ≥ 5 ve <10 olgular orta düzey amplifikasyona sahip olarak, ≥ 10 olgular ise yüksek frekansta amplifikasyon grubu olarak değerlendirildi.

5.1.2. MDM2 FISH Analizi

Başlangıçta çalışılmaya başlanan Kreatech probu bittiğinden ve COVID pandemisi sebebiyle yurtdışı temini mümkün olmadığından, çalışmaya piyasada bulunan Diagen probu ile devam edildi. 4 μm kalınlığa sahip “makroarrey” parafin doku kesitleri “Poseidon™ Tissue Digestion Kit II” ile tabloda ayrıntılı olarak belirtilen problemler kullanılarak boyanmıştır. Protokolü aşağıda belirtilmiştir.

Deparafinizasyon yöntemi ve Hazırlık;

1. Parafin kesitler ısısı 70°C'ye ulaşmış bir etüvde yaklaşık 2 saat bekletildi
2. Kesitler farklı ksilenlerde en az 5 dakika bekletilerek parafinden arınma işlemi yapıldı.
3. % 100, % 85 ve % 70 etanollerde sırayla 3'er dakika bekletilerek kesitler hidrasyon kaybına uğratıldı.
4. Farklı distile sularda 2'şer dakika yıkandı.
5. Preparatlar 0.2M HCL içinde 20 dakika durduktan sonra farklı distile sularda 2'şer dakika yıkandı.
6. Kesitler 80°Cde Pretreatment B solüsyonunda minimum 30 dakika olacak şekilde bekletildi. Sorna oda sıcaklığında 2X SSC solüsyonunda 3 dakika yıkandı.
7. Dokuların çevresi kağıt ile kurutulduktan sonra dokuların üzeri Pepsin solüsyonuyla kaplanıp 37°C deki etüvde 20 dakika inkübe edildi. Ardından kesitler

1 dakika suda ve 25 derecedeki 2X SSC solüsyonunda sırayla 5'er dakika boyunca yıkandı.

8. Kesitler % 70, % 80 ve % 100 etanol solüsyonunda 1'er dakika sırayla dehidrate edildi.

Denatürasyon ve Hibridizasyon;

9. Hedef bölgelere uyacak probler damlatıldı. Doku yüzeyinin hepsi lameller ile kaplandıktan sonra çevresi Fixogum ile örtüldü. FISH inkübatöründe (Thermo Electron Corporation). 85 °C'de 10 dakika ve 37 °C'de tüm gece boyunca bekleyecek şekilde 21 saat inkübe edildi.

Post Hibridizasyon Yıkama;

10. Preparatlar fixogumdan arındırılarak işleme başlandı.
11. Oda sıcaklığında Wash II solüsyonunda lameller bekletildi (kendiliğinde düşene kadar)..
12. Camlar 73 °C sıcaklığında Wash I solüsyonunda 2 dakika boyunca bekletildi.
13. 25 derecede Wash II yıkama solüsyonunda 1 dakika boyunca yıkandı.
14. Kesitler sırasıyla % 70, % 80 ve % 100 etanolde sırasıyla 1'er dakika tutularak dehidratasyon işlemi yapıldı.
15. Havada kurutulup DAPI Counterstain damlatılarak lamel ile örtüldü.

MDM2 FISH ile boyanmış camlar, "Makroarrey" bloğundaki biyopsi korlarından iki yeşil sinyal sahibi 50 hücre değerlendirildi. Kırmızı sinyaller doğrudan MDM2 lokalizasyonunu hedeflemekte olup R ile, yeşil sinyaller ise 12. Kromozomun sentromerik lokalizasyonunu (CEP12). hedeflemekte olup G ile belirtildi. Her bir hücre için MDM2 ve CEP 12 sinyal sayılarının yazılması sonrasında 50 hücre için ortalama MDM2/ CEP12 oranı hesaplandı, ardından değerlendirilme kısmına geçildi:

- 2R 2G normal olarak değerlendirildi.
- Yeşil ile kırmızı sayısı 2' den fazla olanlarda, R/G oranı ≥ 2 ise amplifikasyon,
- Yeşil ile kırmızı sayısı 2' den fazla olanlarda, R/G oranı < 2 ise polizomi olarak değerlendirildi.

Sınıflandırma yapılırken MDM2 / CEP12 oranı ≥ 2 ve < 5 olgular; düşük amplifikasyon frekansında kabul edilirken, ≥ 5 ve < 10 olgular orta düzey amplifikasyona sahip olarak, ≥ 10 olgular ise yüksek frekansta amplifikasyon grubu olarak değerlendirildi.

Elde edilen tüm veriler Exell 2000 for Windows ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences). (SPSS Inc., Chicago,IL). 13.0 for Windows programında yazılıp kaydedildi. İstatistikler için kullanılan SPSS programından yararlanıldı. Grafik ve tabloların yapımında Exell 2000 ve SPSS programları kullanıldı. Sağkalım analizleri “Kaplan Meier Survival Analysis” testi ile yapıldı. Ortalama nükse kadar geçen süreleri hesaplanarak histopatolojik alt tip, tümör büyüklüğü, cerrahi tedavi, cerrahi sınırların durumu, radyoterapi, lokal nüks ve metastazın sağkalım süresine etkisi değerlendirildi. Lokal nüks ve metastaz gelişimine etki eden faktörler araştırıldı. Karşılaştırmalar için Pearson ki-kare ve süreklilik düzeltilmeli ki-kare analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için sınır değer $p<0.05$ olarak kabul edildi. Veriler aritmetik ortalama \pm SS (standart sapma). ile gösterildi.



6. BULGULAR

Çalışmaya toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde; İnguinal bölge 5, Aksilla 1, Ayak 1, Baş 2, Bacak 8, Boyun 3, El 1, Ense 1, Gluteal bölge 1, Kol 3, Skapula üzerinde 2, uylukta 24 olduğu görülmüştür.

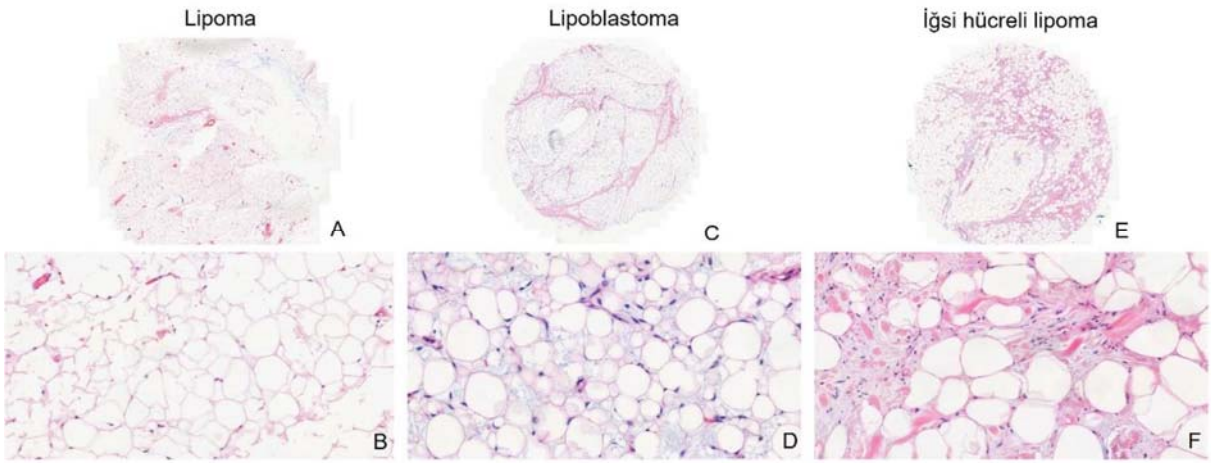
Tümörler 5 gruba ayrılmış ve ona göre değerlendirmeler yapılmıştır. Gruplar; İYİ DİFERANSİYE LİPOSARKOMA, DEDİFERANSİYE LİPOSARKOMA, MİKZOİD LİPOSARKOMA, PLEOMORFİK LİPOSARKOMA ve BENİGN grup olarak sınıflandırılmıştır. Benign gruplar arasında iğsi hücreli lipom, lipoblastom ve lipom yer almaktadır. Hastaların nüks oranlarına ve sağkalımlarına göre değerlendirildiğinde;

MDM2 ve FRS2 gen ekspresyonları FİSH analizi ile bakıldığında 5 gruba ayırmanın yararlı olacağı düşünülerek; amplifikasyon frekansı 2-5 arası, 5-10 arası, >10 olanlar, polizomi mevcut olanlar ve amplifikasyon olmayanlar olarak ayrılmıştır. Ayrıca bunların İyi Diferansiye ve Dediferansiye komponentlerine ayrıca bakılmıştır. İyi diferansiye komponent hem iyi diferansiye hem dediferansiye LPSda varken dediferansiye komponent yalnızca dediferansiye LPSda mevcuttur.

Çalışmaya katılan hastaların, 39'u (%75). kötü huylu ve orta seviyeli yağ dokusu tümörlerinden, 13'ü (%25). ise iyi huylu yağ dokusu tümörlerinden (lipom, lipoblastom, iğsi hücreli/pleomorfik lipom). oluşmaktadır. Malign/ intermediate grupta 21 hasta (%40.38). ALT/WDLS, 5 olgu (%9.62). DDLS, 9 olgu (%17.31). MLPS, 4 olgu (%7.69). PLPS bulunmaktadır.

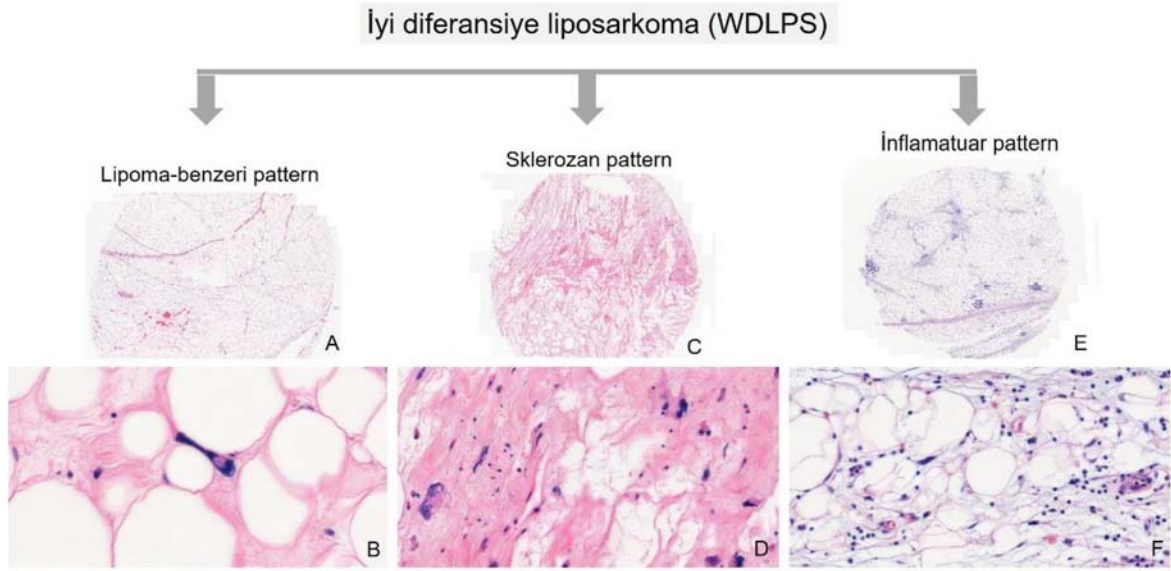


Şekil 9. Lipomatöz tümör hasta dağılım yüzdeleri



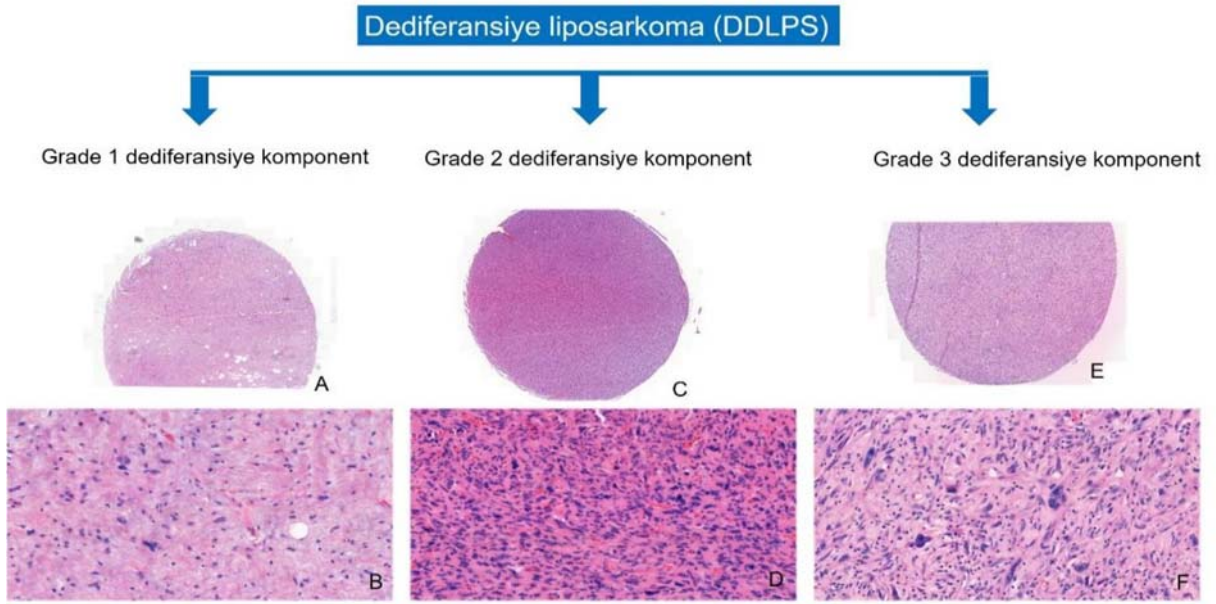
Resim 6 (A-B). Lipoma olgusu

(H-Ex21, x201). (C-D). Lipoblastoma olgusu (H-Ex16, x334). (E-F). İğsi hücreli lipoma olgusu (H-Ex18, x206).



Resim 7. Farklı histolojik patternler sergileyen WDLPS olguları

(A-B). Lipoma-benzeri pattern (H&E x26, x587). (C-D). Sklerozan pattern (H&E x23, x311). (E-F). İnflamatuvar pattern (H&E x18, x403).

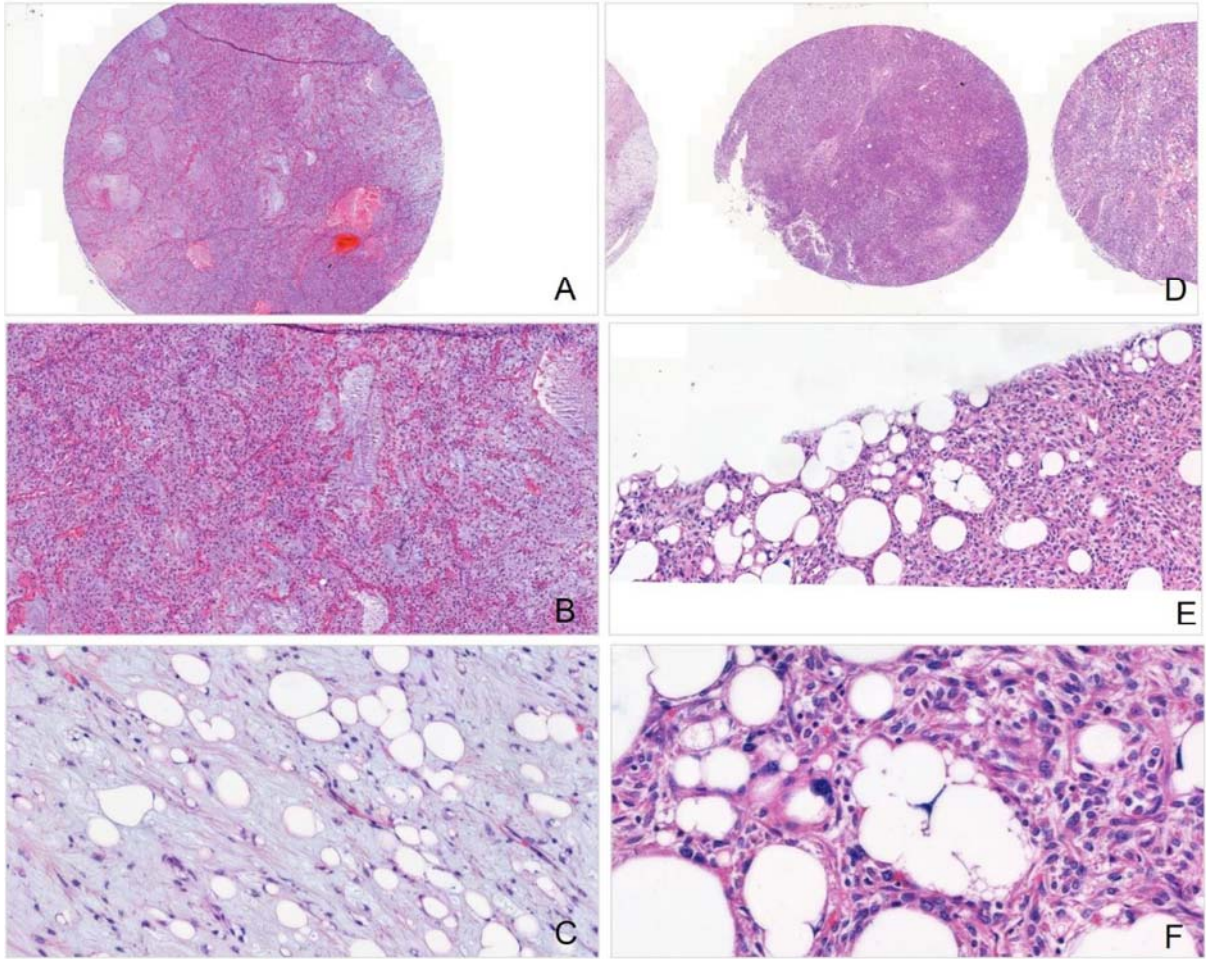


Resim 8. Farklı histolojik dereceye sahip dediferansiye komponent içeren DDLPS olguları

(A-B). Derece 1 dediferansiye komponent (H&E x20, x200). (C-D). Derece 2 dediferansiye komponent (H&E x20, x237). (E-F). Derece3 dediferansiye komponent (H&E x18, x370).

Mikzoid liposarkoma (MLPS)

Pleomorfik liposarkoma (PLPS)



Resim 9 (A-C). MLPS olgusu

(H□Ex23, x176, x273). (D-F). PLPS olgusu (H□Ex17, x136, x403)..

Hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında 51.85577 ± 19.65894 olarak değerlendirilmiştir. ALT/WDSL vakalarının 62.86 ± 12.86 iken, DDLS tanılı hastaların 60.00 ± 8.22 , MLPS hastalarının 45.00 ± 12.31 , PLPS hastalarının 48.75 ± 4.99 , benign grubun ise 36.65 ± 26.62 olarak hesaplanmıştır.

Yaş değerlendirildiğinde ALT/WDSL hastalarıyla benign grup değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ($p=0.0014$). bu grup haricinde yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

ALT/WDSL'lerin en yaşlı grup olduğu görülmüştür. Benzer şekilde DDLS'lerin de WDSL haricindeki, MLPS ve benign adipositik neoplazilere göre daha ileri yaşta olduğu görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Hastalardan 23'ü kadın (%44.2); 29'u (%55.8). erkektir. Kadın olan hastalarda saptanan tümörlerin 18'i (%78.2). intermediate/malign, 5'i (%21.8). benign; erkek olan

hastalarda saptanan tümörlerin 21'i (%72.4). intermediate/malign, 8'i (%27.6). benign adipositik neoplazilerden oluşmaktadır. Benign olmayan gruptan kabul ettiğimiz İntermediate ve malign adipositik neoplazilerin %46.1'i kadın, %53.9'u erkekken; benign adipositik neoplazilerin %38.4'i kadın, %61.6'sı erkektir. İntermediate/malign neoplaziler ile benign neoplaziler cinsiyet yönünden benzer dağılıma sahiptir ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.264, Pearson Ki-kare).. Grup grup cinsiyet açısından incelenirse ALT/WDLS olgularının 13'ü (%59)., DDLS olgularının 2'si (%40)., MLPS olgularının 3'ü (%33,3)., PLPS olgularının 1'i (%20)., benign neoplazilerin 5'i (%38.4). kadın; ALT/WDLS olgularının 9'u (%41)., DDLS olgularının 18'i (%64.3)., MLPS olgularının 8'i (%80)., PLPS olgularının 3'ü (%75)., benign neoplazilerin 8'i (%61.5). erkektir. Kadınlarda saptanan tümörlerin %50'si ALT/WDLS, %27.8'i DDLS, %5.6'sı MLPS, %2.8'i PLPS, %13.8'i benign neoplaziler; erkek hastalarda saptanan tümörlerin %28.8'i ALT/WDLS, %34.6'sı DDLS, %15.4'ü MLPS, %5.8'i PLPS, %15.4'ü benign neoplazilerdir. Cinsiyet ile tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Tümör boyutları tüm vakalar için hesaplanmıştır. 52 tümör için tümör boyutu santimetre cinsinden 16.92157 ± 13.35941 'dir. İntermediate/ malign adipositik neoplazilerde tümör boyutu 21.15 ± 12.73 ; benign adipositik neoplazilerde tümör boyutu 4.46 ± 2.11 'dir.

İntermediate/ malign adipositik neoplazilerin, benign adipositik neoplazilere göre daha büyük boyuta sahip olduğu saptanmıştır (p<0.001, Mann-Whitney U).. Ayrı ayrı gruplar incelendiğinde; ALT/WDLS'lerin tümör boyutu 17.19 ± 6.01 cm, DDLS'lerin 28.00 ± 6.12 cm, MLPS'in 30.33 ± 20.82 cm, PLPS'in 12.75 ± 8.54 cm'dir.

ALT/WDLS'lerin MLPS (p:0.017). ve benign gruba (p:0.007). göre, DDLS'lerin benign gruba (p:0.001). göre, MLPS'lerin PLPS (0.048). ve benign adipositik neoplazilere (p:0.001). göre daha büyük boyutlu olduğu saptanmıştır. Diğer gruplar arasındna istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İyi diferansiye liposarkom ve Dediferansiye liposarkom tanısı alan olguların iyi diferansiye komponentinin histolojik paterne göre dağılımı değerlendirilen bir başka parametre olmuştur. Bu değerlendirildiğinde, 18'i lipoma benzeri patern (%69.2)., 5'i (%19.2). lipoma benzeri ve sklerozan patern, 3'ü (%11.6). lipoma benzeri, sklerozan ve inflamatuvar patern almıştır. İki grup ayrı ayrı incelendiğinde; ALT/WDLS olgularının 16'sı (%76.1). lipoma benzeri patern, 2'si (%9.6). lipoma benzeri ve sklerozan patern, 3'ü (%14.3). lipoma benzeri, sklerozan ve inflamatuvar paternler, DDLS'lerin 2'si (%40). lipoma benzeri patern, 3'ü (%60). lipoma benzeri ve sklerozan patern göstermektedir.

İyi diferansiye liposarkomlarda histolojik patern ile hasta yaşı, cinsiyeti, tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Dediferansiye liposarkomlarda da histolojik patern ile hasta yaşı, cinsiyeti ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Dediferansiye liposarkom tanılı hastaların dediferansiye komponentinin histolojik derecesi değerlendirildiğinde; 1 olgu (%20). Grade 1 yani düşük dereceli, 2 olgu (%40). Grade 2 yani orta dereceli, 2 olgu (%40). Grade 3 yani yüksek derecelidir.

Tümöre göre cerrahi tipine bakıldığında 52 hastanın 51'ine eksizyon yapılırken yalnızca mikzoid liposarkom tanılı bir hastaya kalça dezartikülasyonu uygulanmıştır. ALT/WDLS, DDLS, PLPS ve benign olguların tamamına eksizyon uygulanmıştır.

Cerrahi sınır değerlendirilmesi yapıldığında 52 hastanın 9'unda (%17,3). pozitif sınır gelmişken; 43 hastada cerrahi sınır negatiftir (%82.7).. Cerrahi sınır pozitif gelen 9 olgunun 6'sı ALT/WDLS (%66.6). iken 2 tanesi DDLS (%22.2). ve 1 tanesi (%11.1). PLPS'dir.

ALT/WDLS olgularının 6'sı (%28.5), DDLS olgularının 2'si (%40), PLPS olgularının 1'i (%25'i) cerrahi sınır pozitif gelmiştir.

Cerrahi sınır ile diğer parametreler karşılaştırıldığında; yaş, tümör boyutu, cinsiyet, histolojik tipler, benign-malign açısından değerlendirilmesi, MDM2 amplifikasyonu, takip süresi ve adjuvan tedavi çeşidi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak cerrahi sınır pozitifliği ile nüks eden vakalar karşılaştırıldığında nüks eden vakalarda cerrahi sınır pozitifliğinin daha fazla olduğu istatistiksel olarak da kanıtlanmıştır (p: 0.008).. FRS2 amplifikasyonu değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Cerrahi sınır pozitif gelen olgulara bakıldığında FRS2 gen amplifikasyon dereceleri yüksek bulunmuştur (p: 0.018).

Eksizyon öncesi ve sonrası alınan Kemoterapi (KT)., Radyoterapi (RT). ve KT+RT değerlendirildiğinde; ALT/WDLS olgularının 16'sı (%76.1).. DDLS olgularının 3'ü (%60).. MPLS olgularının 3'ü (%33.3). ve benign adipositik tümörlerin hiçbirisi (%100). adjuvan tedavi almazken; ALT/WDLS olgularının 5'i (%23.9).. MLPS olgularının 4'ü (%44.44).. PLPS olgularının 1'i (%25). radyoterapi almıştır. Tek başına adjuvan kemoterapi alan yalnızca PLPS olgulardan 1'idir (%25).. DDLS olgularının 2'si (%40).. MLPS olgularının 1'i (%11.1).. PLPS olgularının 2'si (%50). kemoterapi ve radyoterapiyi birlikte almıştır.

52 hastanın 52'sinde de nüks/ metastaz ve sağkalım bilgilerine ulaşılmıştır. Hastaların takip süresi hafta bazında değerlendirilmiş ve standart deviasyon olarak verilmiştir. 52 hasta için takip süresi 132.0227 ± 142.8594 . Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde;

ALT/WDLS'lerin takip süresi (hafta bazında) 182.38 ± 182.05 , DDLS'lerin 85.2 ± 78.91 , MLPS'in 76.56 ± 61.32 , PLPS'in 104 ± 104 ve benign adipositik neoplazilerin 121.77 ± 97.49 'dur. 44 olguda (olguların %84.6'sı) nüks görülmezken; 8 olguda (olguların yüzde %15.4'ü). 2 hafta ile 572 hafta arasında değişen zamanlarda nüks gelişmiştir. ALT/WDLS tanılı hastaların 4'ü (%19)., DDLS tanılı hastaların 2'si (%40)., PLPS tanılı hastaların 2'sinde (%50). nüks gelişmiştir. Nüks gelişen olguların %50'si ALT/WDLS, %25'i DDLS ve %25'i PLPS'dur. Yukarıda belirtildiği gibi MLPS ve benign neoplazi tanılı hastalarda nüks görülmemiştir. ALT/WDLS ve DDLS'lerin diğer malign adipositik neoplazilere göre daha yüksek oranda nüks ettiği görülmüştür ($p < 0.001$, Fisher's Exact Test).. Lokal rekürrensiz sağkalım süreleri ALT/WDLS ve DDLS'lerde diğer malign tiplere göre daha düşük bulunmuştur ($p < 0.001$, Kaplan Meier, Log Rank).. ALT/WDLS'lerde cinsiyet, yaş (≥ 65 , < 65), histolojik patern arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. DDLS'de yerleşim yeri, cinsiyet, yaş (≥ 65 , < 65) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. ALT/WDLS'lerde cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda nüks oranının daha fazla olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmıştır ($p: 0.008$). Ayrıca takip süresi fazla olan hastalarda nüksün daha fazla olduğu görülmüştür.

Bunu nüks nedeniyle takip sürelerinin uzamasına bağlamak doğru olacaktır ($p: 0.008$). Adjuvan tedavi ile nüks eden olgular arasında da anlamlı ilişki izlenmiştir. Adjuvan tedavi alan hastalarda nüks oranı daha fazla izlenmiştir. Bunu da Nüks ihtimali daha yüksek olan hastalara adjuvan tedavi verilmesine bağlamak doğru olacaktır ($p: 0.001$).

Malign tanısı alan 39 hastanın yalnızca 1'inde (%2,5). 4.yılda uzak metastaz akciğerlerde görülürken, bu hasta da uzak metastaz tanısından 2 ay sonra ex olmuştur. 38'sinde (%97.5). uzak organ metastazı görülmemiştir. Uzak metastaz görülen olgu DDLS olup; tüm DDLS olgularının %20'sini oluşturmaktadır. Tümör tipi ile uzak metastaz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p: 0.048$). Ancak tek vaka olması nedeniyle klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Uzak metastazsız sağkalım bakımından DDLS ve diğer liposarkom tipleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.048$). DDLS'larda uzak metastazsız sağkalım ile cinsiyet, yerleşim yeri, histolojik patern, histolojik derece, heterolog diferansiyasyon, yaş (≥ 65 , < 65). cerrahi tedavi yöntemi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Malign grupta, 39 hastanın nüks gelişen yalnızca 1 hastası (%2.5). 50 ay arasında sonrasında hastalık ilişkili mortalite ile sonlanmıştır ve bu hasta da DDLS tanısı mevcuttur. ALT/WDLS'ların 21'i (%100)., DDLS'ların 4'ü (%80)., MLPS'ların 9'u (%100)., PLPS ve benign neoplazilerin tamamı takip süresi boyunca sağ kalmıştır. Hastalık spesifik sağkalım bakımından tümör tipleri arasında anlamlı fark yalnızca DDLS hastalarında bulunmuştur

(p=0.048). Ancak yukarıda belirtildiği gibi hasta sayısı azlığı nedeniyle klinik olarak anlam içermediğini düşünüyoruz. DDLS'larda hastalık spesifik sağkalım ile cinsiyet, yaş (≥ 65 , < 65), yerleşim yeri, histolojik patern, heterolog diferansiyasyon ve cerrahi tedavi yöntemi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

6.1. FISH Bulguları (MDM2 ve FRS2 değerlendirilmesi).

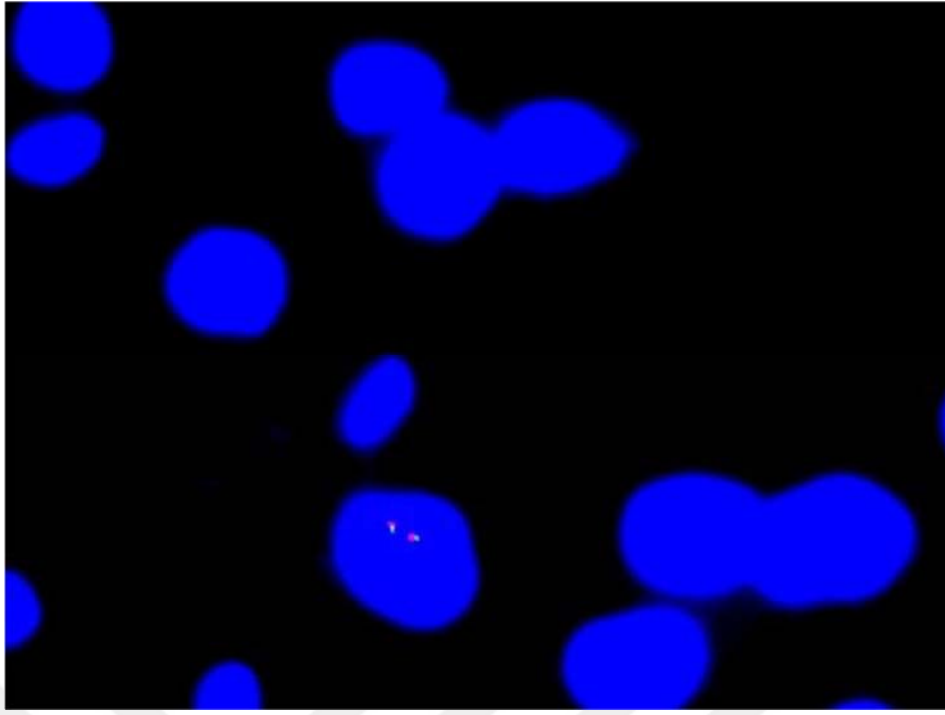
6.1.1. MDM2 FISH Bulguları

MDM2'nin FISH ile analizi 52 vakanın hepsinde değerlendirilmiştir. MDM2 değerlendirmesi yapılabilen 52 hastanın 25'inde MDM2 amplifikasyonu pozitif olarak bulunurken (ALT/WDLS ve DDLS hastaları). (%48.07).; 23'ünde (%44.2). amplifikasyon negatif bulunmuştur. MLPS tanısı almış üç hasta da ise (%5.7). kromozom 12 polizomisi saptanmıştır.

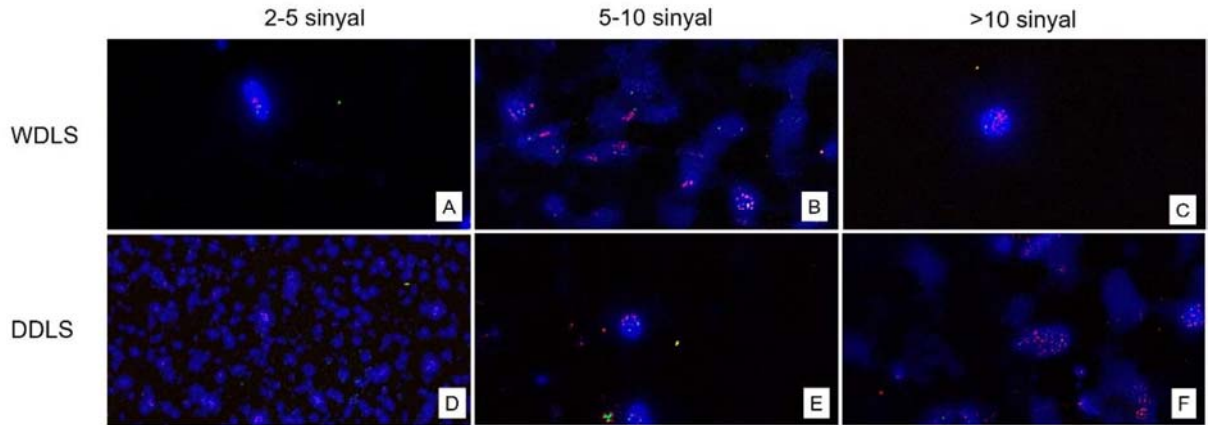
MDM2 amplifikasyonu pozitif saptanan hastaların 21'i (%80.7). ALT/WDLS, 5'i (%19.3). DDLS'dir. ALT/WDLS'lerin ve DDLS'lerin hepsi MDM2 amplifikasyonu pozitifdir. Kromozom 12 polizomisi saptanan olguların hepsi daha önce belirtildiği gibi MLPS olup, MLPS olgularının %33'ünü oluşturmaktadır. MLPS'ların kalan %67'si, PLPS ve benign adipositik neoplazilerin tümünde ise MDM2 amplifikasyonu negatif bulunmuştur. MDM2 amplifikasyonu açısından tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001, Fisher's Exact Test).

Tablo 2. Olguların MDM2 FISH analiz sonuçları.

Hastaların MDM2 FISH bakılması ardından çıkan analiz sonuçları.	POZİTİF	NEGATİF	POLİZOMİ
ALT/WDLS	%100 (n=21).	%0	%0
DDLS	%100 (n=5).	%0	%0
MLPS	%0	%67 (n=6).	%33 (n=3).
PLPS	%0	%100 (n=4).	%0
Benign adipositik neoplaziler	%0	%100 (n=13).	%0
Toplam	%50 (n=26).	%44.2 (n=23).	%5.8 (n=3).



Resim 10. Lipoma olgusunda FISH yöntemiyle normal MDM2 profili.



Resim 11 (A-C).WDLS olgularında frekansa göre MDM2 amplifikasyonu örnekleri
(D-F).DDLS olgularında frekansa göre MDM2 amplifikasyonu örnekleri.

MDM2 amplifikasyon frekansı ALT/WDLS olgularının 7'sinde (%33.3). ≥ 2 , <5, 7'sinde (%33.3). ≥ 5 , <10, 7'sinde (%33.3). ≥ 10 olarak; DDLS olgularının (%16.6). ≥ 2 , <5, 3'ünde (%16.6). ≥ 5 , <10, 12'sinde (%66.8). ≥ 10 olarak; DDLS tanılı hastaların 1'inde (%20). ≥ 5 , <10, 4'ünde (%80). ≥ 10 olarak bulunmuştur.

ALT/WDLS'lerde MDM2 amplifikasyon frekansı ile cinsiyet ve yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur. ALT/WDLS'lerde MDM2 amplifikasyon frekansı ile tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. DDLS tanılı hastalarda da MDM2 amplifikasyon frekansı ile cinsiyet ve yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yaş ile MDM2 amplifikasyon frekansı arasında

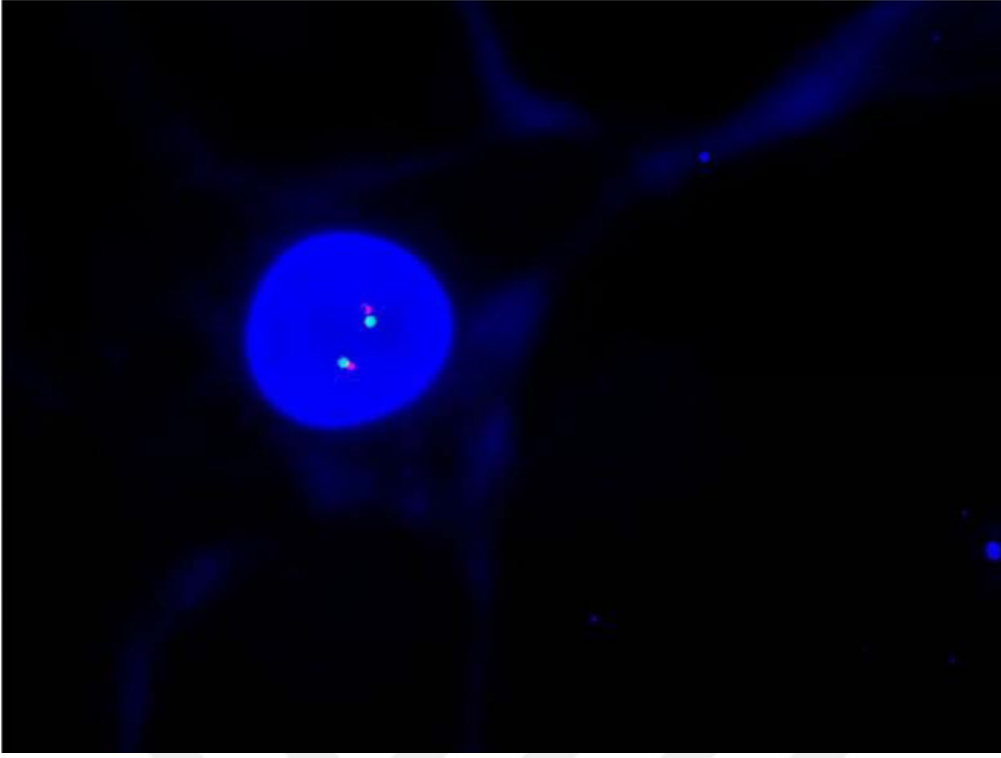
anlamli bir iliŒi bulunmuŒtur (p: 0.0013). Bulunan verilere göre değerlendirildiğinde yaŒ arttika tümörlerdeki MDM2 amplifikasyon düzeyleri de artmaktadır. ALT/WDLS ve DDLS'lerde MDM2 amplifikasyon frekansı ile nüks arasında anlamli iliŒi bulunmuŒtur (p=0.036). Yani MDM2 amplifikasyon frekansı arttika nüks oranı artmaktadır. DDLS'larda uzak metastazsız sağkalım ve hastalık spesifik sağkalım ile MDM2 amplifikasyon frekansı arasında anlamli iliŒi bulunamamıŒtır.

6.1.2. FRS2 FISH Bulguları

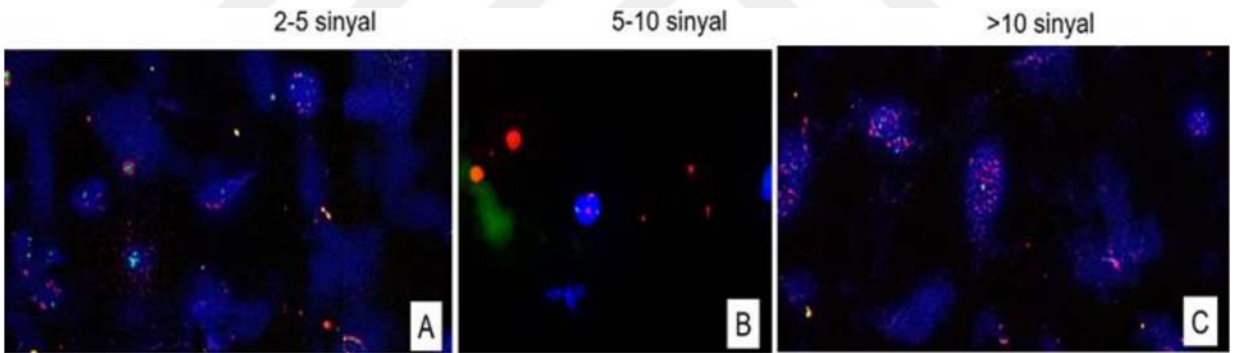
FRS2 açısından FISH analizi yapıldığında 52 hastanın değerlendirme yapılabildi. 27 tanı almıŒ hastada (%51.9). FRS2 amplifikasyonu pozitif bulunmuŒken; 21 hastada (%40.3). FRS amplifikasyonu negatif olarak bulunmuŒtur. 4 olguda (%7.8). kromozom 12 polizomisi saptanmıŒtır. FRS2 amplifikasyonu pozitif olguların 21'i (%77.7). 'si ALT/WDLS, 5'i (%18.5). DDLS iken, yalnızca 1'i (%3.8). PLPS'dur. ALT/WDLS'lerin ve DDLS'lerin %100', PLPS tanılı dört hastadan birisi FRS2 amplifikasyonu pozitifdir. Kromozom 12 polizomisi saptanan olguların 3' (%75). MLPS, 1'i (%25). PLPS tanılıdır. MLPS'in %66.7'si, PLPS'in %50'si ve benign adipositik neoplazi tanılı tüm hastalar FRS2 amplifikasyonu negatif bulunmuŒtur. FRS2 amplifikasyonu açısından tümör tipleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmuŒtur (p<0.001, Fisher's Exact Test).

Tablo 3. Hastaların FRS2 FISH analizine göre sonuçları

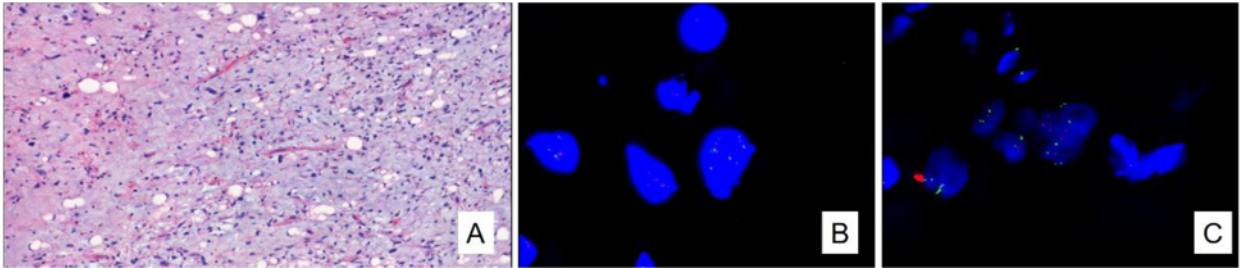
	POZİTİF	NEGATİF	POLİZOMİ
ALT/WDLS	%100 (n=21).	%0	%0
DDLS	%100 (n=5).	%0	%0
MLPS	%0	%66.7 (n=6).	%33.3 (n=3).
PLPS	%25 (n=1).	%50 (n=2).	%25 (n=1).
Benign adipositik neoplaziler	%0	%100 (n=13).	%0
Toplam	%51.9 (n=27).	% 40.3 (n=21).	% (n=7.7).



Resim 12. Lipoma tanısı alan bir olgunun FISH yöntemiyle normal FRS2 profili

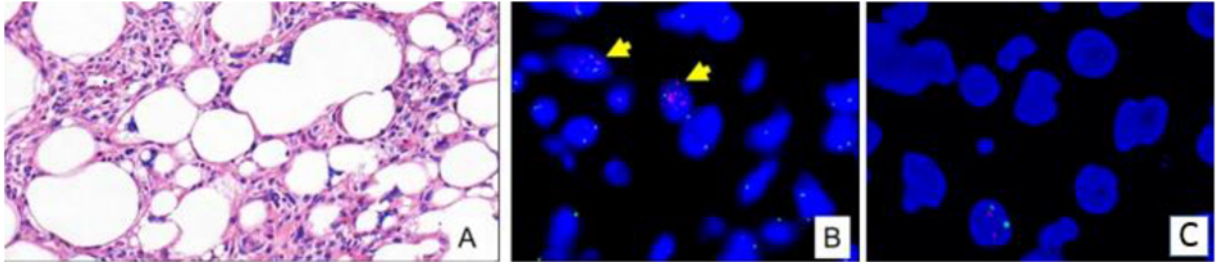


Resim 13 (A-C). DDLS tanısı alan hastaların frekanslarına göre FRS2 amplifikasyonu örnekleri.



Resim 14. Polizomi örneği.

MDM2 ve FRS2 polizomisi gösteren MLPS tanılı bir hasta (A). H&E. FISH yöntemiyle MDM2 (B). ve FRS2 (C). polizomisi.



Resim 15. PLPS tanı bir hasta (A). H&Ex400 (B). Bu olguda FISH yöntemiyle FRS2 amplifikasyonu (C). Bu olguda FISH yöntemiyle normal MDM2 profili.

FRS2 amplifikasyon frekansı ALT/WDLS olgularının 11'inde (%33.3). ≥ 2 , < 5 , 13'ünde (%39.4). ≥ 5 , < 10 , 9'unda (%27.3). ≥ 10 olarak; DDLS olgularının WD alanlarında 4'ünde (%18.1). ≥ 2 , < 5 , 5'inde (%22.8). ≥ 5 , < 10 , 13'ünde (%59.0). ≥ 10 olarak; DDLS olgularının DD alanlarında 3'ünde (%11.5). ≥ 2 , < 5 , 3'ünde (%11.5). ≥ 5 , < 10 , 20'sinde (%76.9). ≥ 10 olarak bulunmuştur.

ALT/WDLS olguları ile DDLS olguları FRS2 amplifikasyon frekansına bakıldığında iyi diferansiye komponenti açısından karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın fark bulunmuştur (p: 0.081, Mann-Whitney U)..

ALT/WDLS'lerde FRS2 amplifikasyon frekansı ile cinsiyet ve yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. ALT/WDLS tanı hastalarda FRS2 amplifikasyon frekansı ile yaş ve tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. DDLS'lerde FRS2 amplifikasyon frekansı ile cinsiyet ve yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ALT/WDLS ve DDLS'lerde FRS2 amplifikasyon frekansı ile histolojik patern arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Histolojik olarak A grubu olarak değerlendirdiğimiz lipoma benzeri patern gösteren tümörlerde FRS2 amplifikasyonu anlamlı yüksek bulunmuştur.

ALT/WDLS'lerde ve DDLS'lerde FRS2 amplifikasyon frekansı ile lokal rekürrensiz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. DDLS'larda uzak metastazsız sağkalım ve hastalık spesifik sağkalım ile FRS2 amplifikasyon frekansı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. (p:0.0001) DDLS'lerde FRS amplifikasyonu arttıkça metastaz ve exitus oranı artmaktadır ancak bu hasta sayısı azlığı nedeniyle direk klinik bir sonuç vermemelidir (p=0.037).. Ayrıca tedavi şekline göre bakıldığında adjuvan tedavi almamış hastalarda FRS amplifikasyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0.008). **Sonuçlarımız tablo olarak aşağıda verilmiştir.**

Tablo 4. Çalışmanın sonuçlarının genel görünümü

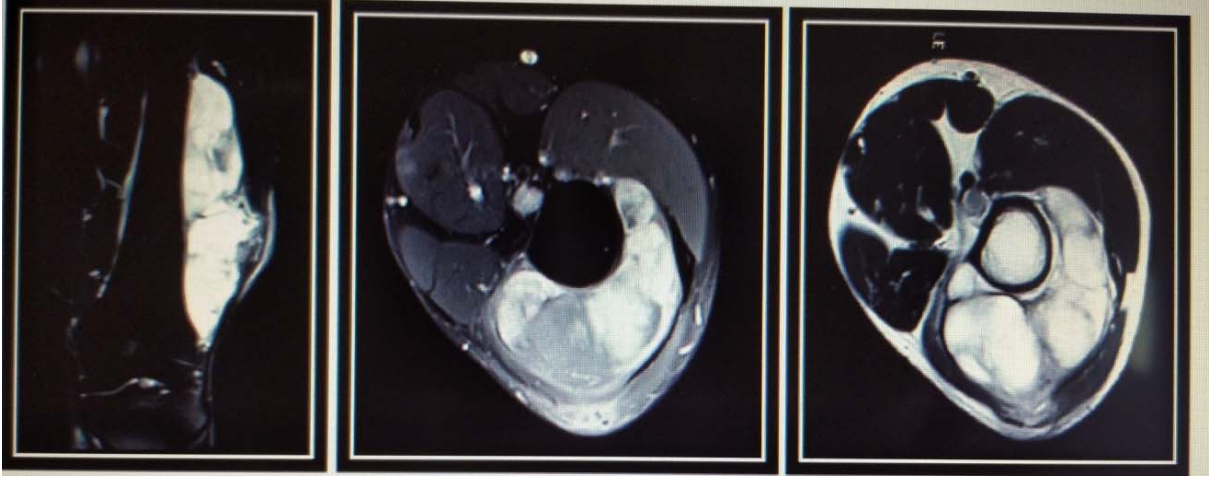
TANI	N (%)	YAŞ ORT (STD).	CİNSİYET (K/E).	TM BOY ORT (STD).	MDM2 WD 0 1 2 3 4	FRS2 FISH WD 0 1 2 3 4	TAKİP SÜRESİ	CS + %	TEDAVİ Yok KT RT KT + RT	NÜKS (%).	MET	EX
ALT/WDLS	21 (40.38).	62.86 (12.86).	13/8	17.19 (6.01).	0.00 7 (33.33). 7 (33.33). 7 (33.33). 0.00	0.00 9 (42.86). 6 (28.57). 6 (28.57). 0.00	182.38 (182.05).	6 (28.57).	16 (76.19). 0 (0.00). 5 (23.81). 0 (0.00).	4 (19.05).	0 (0.00).	0 (0.00).
DDLS	5 (9.62).	60.00 (8.22).	2/3	28.00 (6.12).	0.00 0.00 1 (20.00). 4 (80.00). 0.00	0.00 0.00 1 (20.00). 4 (80.00). 0.00	85.2 (78.91).	2 (40.00).	3 (60.00). 0 (0.00). 0 (0.00). 2 (40.00).	2 (40.00).	1 (20.00).	1 (20.00).
MLPS	9 (17.31).	45.00 (12.31).	2/7	30.33 (20.82).	6 (6.67). 0.00 0.00 0.00 3 (33.33).	6 (66.7). 0.00 0.00 0.00 3 (33.33).	76.56 (61.32).	0 (0.00).	3 (33.33). 1 (11.11). 4 (44.44). 1 (11.11).	0.00	0 (0.00).	0 (0.00).
PLPS	4 (7.69).	48.75 (4.99).	1/3	12.75 (8.54).	3 (75.00). 0.00 1 (25.99). 0.00 0.00	2 (50.00). 0.00 0.00 1 (25.00). 1 (25.00).	104 (104).	1 (25.00).	0 (0.00). 1 (25.00). 1 (25.00). 2 (50.00).	2 (50.00).	0 (0.00).	0 (0.00).
BENİGN	13 (25.00).	36.65 (26.62).	5/8	4.46 (2.11).	13 (100). 0.00 0.00 0.00 0.00	13 (100). 0.00 0.00 0.00 0.00	121.77 (97.49).	0 (0.00).	13 (100). 0 (0.00). 0 (0.00). 0 (0.00).	0.00	0 (0.00).	0 (0.00).
P değeri		0.0014	0.264	0.0001	0.000	0.000	0.2804	0.077	0.0000	0.037	0.048	0.048

6.2. VAKALARIMIZDAN ÖRNEKLER

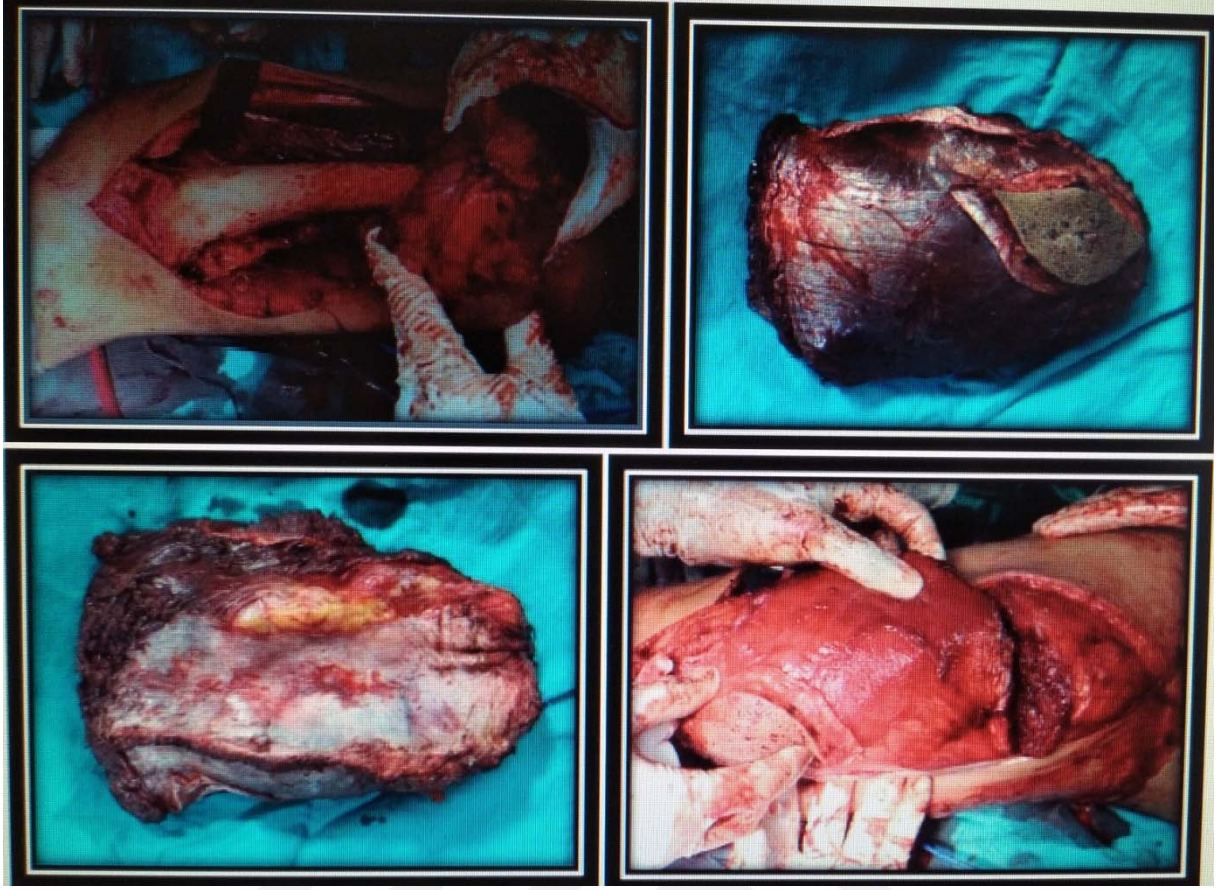
Olgu 1. Uyluk distalinde mixoid liposarkom olgusu



Resim 16. Ameliyat öncesi biyopsi skarı ve kitlenin görüntüsü



Resim 17. Uyluk distalinde mixoid liposarkom-MR görüntüleri

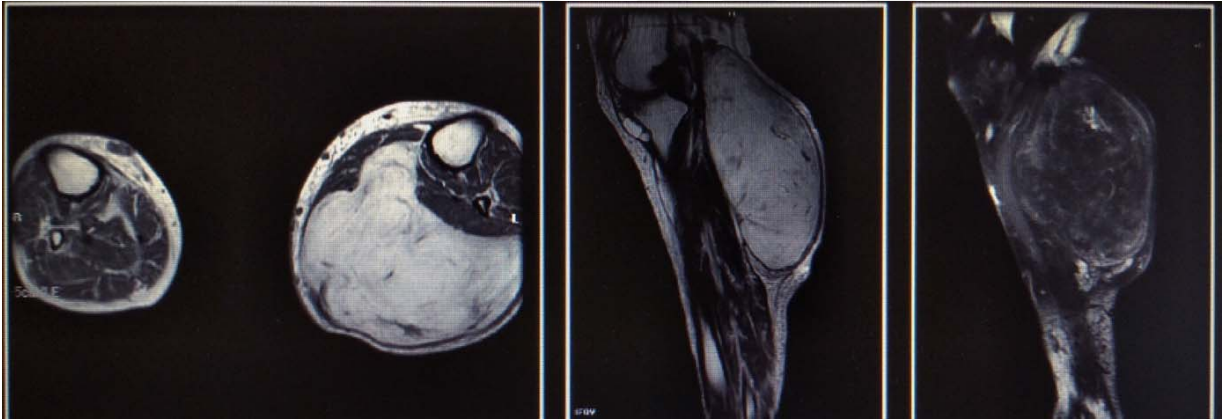


Resim 18. Periostla birlikte çıkarılarak geniş rezeksiyon yapıldı, çıkan kitlenin görünümü

Olgu 2. kruriste mixoid liposarkom olgusu



Resim 19. X-ray'de bariz yumuşak doku gölgesi



Resim 20. Kitlenin MRG görüntüleri

Olgu 3. Uylukta nüks liposarkom görüntüsü

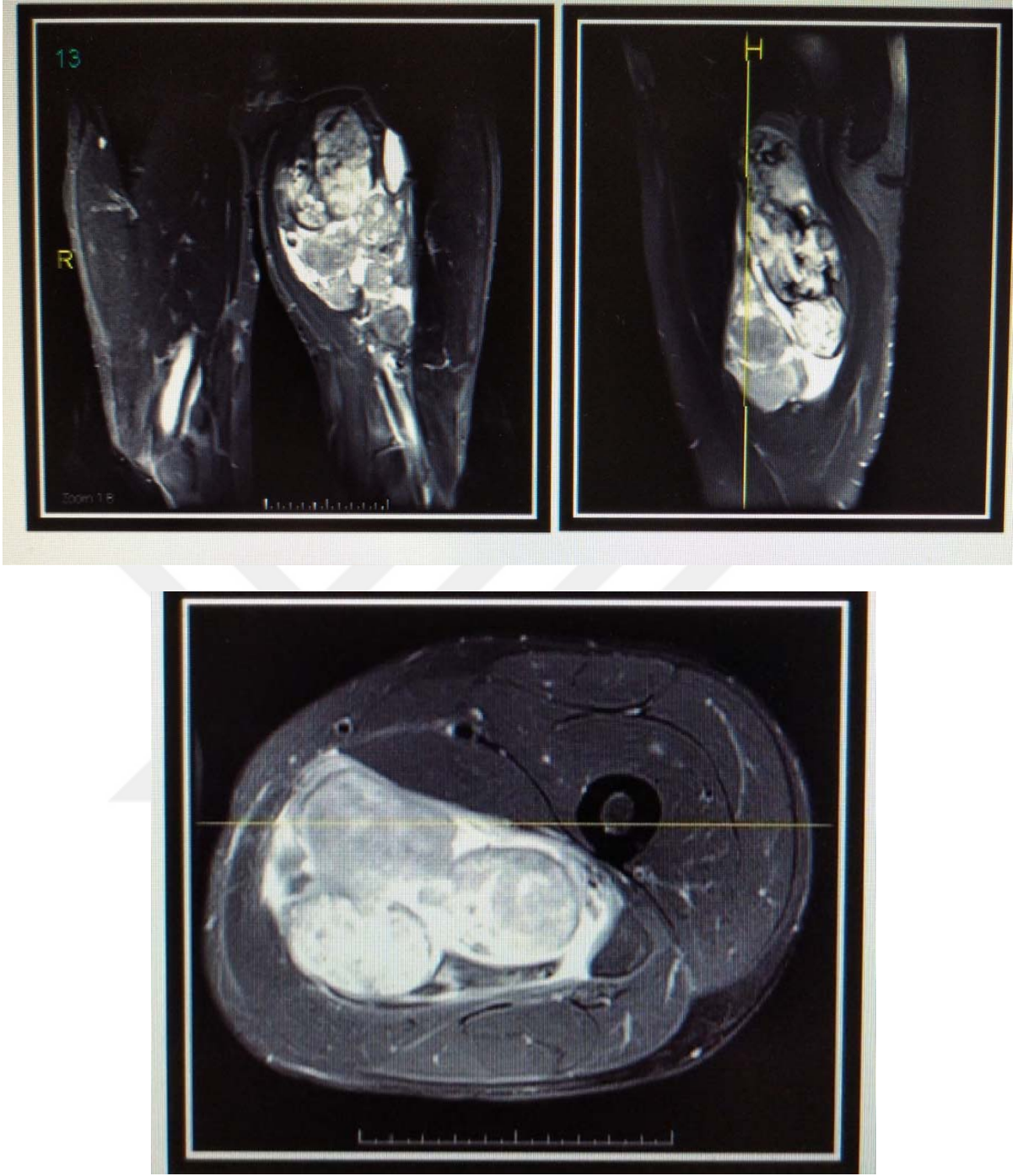


Resim 21. Uylukta nüks liposarkom-MR görüntüleri



Resim 22. Rezeksiyon sonrası kitlenin ve yatağın görüntüsü

Olgu 4. Uyluk posteromedialde mixoid lioposarkom olgusu-MR

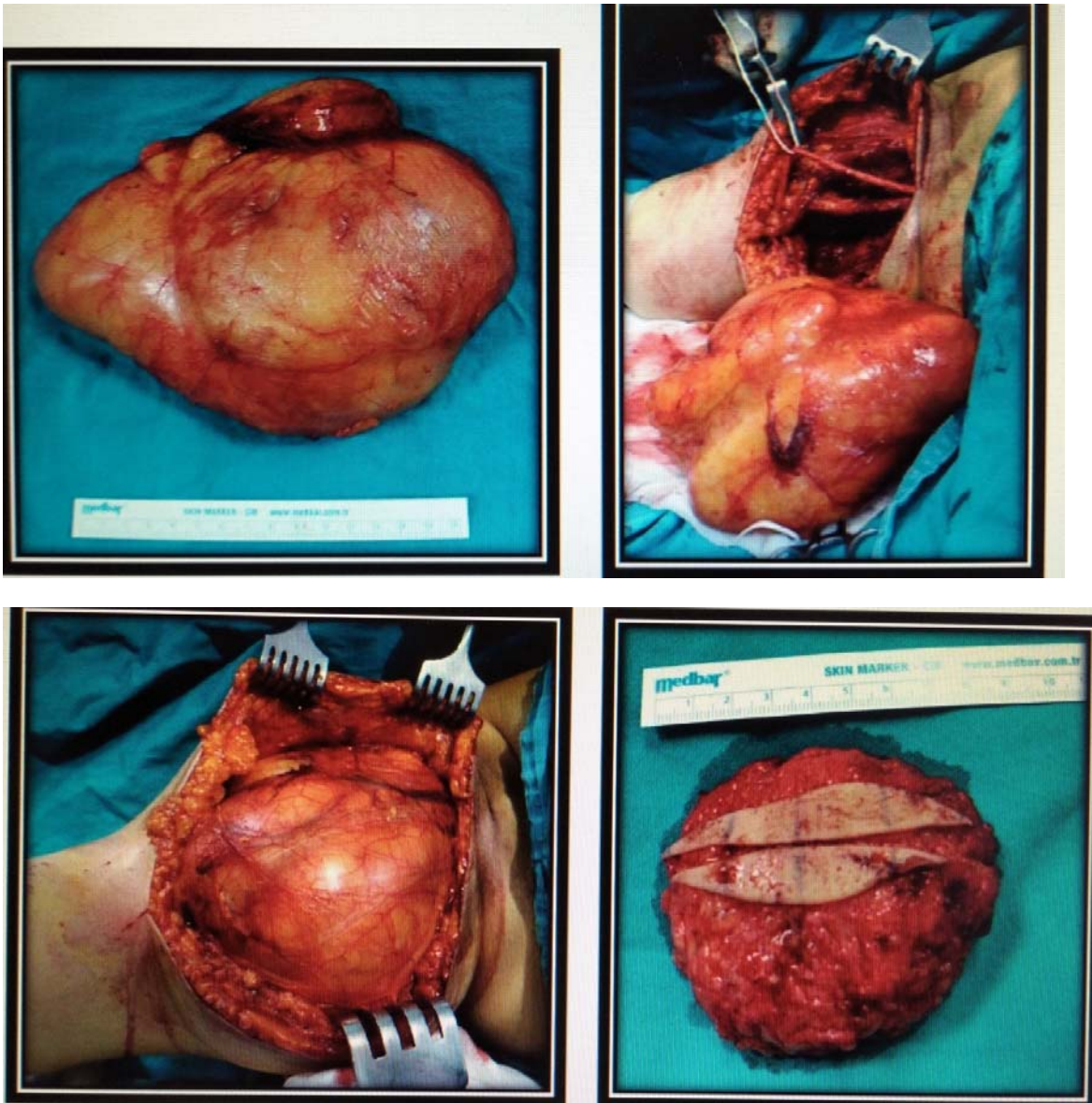


Resim 23. Preoperatif MR görüntüleri

Olgu 5. Kolda iyi diferansiye liposarkom olgusu



Resim 24. Kitlenin klinik ve T1 MR görüntüleri



Resim 25. Damar-sinir eksplorasyonu yapılarak marginal eksizyon yapıldı (kitle ve korunan nörovasküler yapıların görüntüsü).

7. TARTIŞMA

Malign yağ dokusu tümörleri sebebi ve risk faktörleri net olarak bilinmeyen ve insidansı giderek yükseliş gösteren (Yılda 100.000 kişide 1). kötü huylu mezenşimal tümörlerdir ve yetişkinde görülen mezenkimal tümörlerin % 20'sini kapsar. Bu onu en sık görülen sarkom tipi yapmaktadır. Ekstremiteler ve retroperitonda sıklıkla görülmekle beraber vücudun bunlar dışındaki herhangi bir yerinde de görülme olasılığı vardır. Yaş (ileri olması), ırk (beyaz), cinsiyet (erkek). yüksek risk ile ilişkilendirilebilecek bilinen parametrelerdir ve genetik yatkınlığa işaret etmektedir. Ayrıca, VKİ>40 olması (obezite). ve radyasyon başta olmak üzere, kimyallar gibi çevresel maruziyetler genetik sayılmayan ve çözülebilir risk faktörlerinin de bu tümörün oluşmasında rol oynayabileceği düşünülmektedir (96).

İyi diferansiye liposarkomlar, sıklıkla lokal agresif davranış gösteren, her 10 olgunun birinde diferansiye olmayan dönüşüm gösterebilen tümörlerdir. Normalde de en sık görülen tip olmakla beraber bizim vaka serimizde de %40.4 ile en sık görülen alttip olmuş ve listenin en tepesinde yer almıştır (97). En sık görüldüğü periyot 60-70 yaş aralığıdır. Cinsiyet farklılığı göstermeksizin kadın ve erkek arasında benzer dağılım vardır. Liposarkomların genelinde olduğu gibi en sık ekstremitelerde (%75). görülür ve bu bizim çalışma alanımıza dahil olmaktadır. Sonrasında sıklık sırasıyla retroperiton (%15-20). ve daha az oranda alanımızı içermese de testis çevresinde, mediastinal, boyun ve baş bölgesinde, nadir olarak da cilt altında yerleşebilirler. Bizim hasta topluluğumuzda yaş ortalaması diğer makalelerle uyum gösterir biçimde 62.86 olarak hesaplanmıştır. 13 kadın/ 8 erkek olacak şekilde bir miktar kadın cinsiyet baskınlığı göze çarpmıştır. Çalışmamıza dahil edilmiş 21 iyi ALT/WDLS hastasının yerleşimi 12 uyluk bölgesi, 3 bacak, 2 olgu kol, 3 hasta inguinal bölge yerleşimli olarak görülmüştür ve bu literatüre bakıldığında benzer dağılıma işaret etmektedir (4,19).

Dediferansiye liposarkomlar da az hasta sayısına sahip olsa da görülmektedir ki; metastaz yeteneği olan ve daha agresif seyirli tümörlerdir ve literatürde görüldüğü %20'lik oran ile sık görülen bir alttiptir. En sık görülme yaşı 70li yaşlardır.

Kadın erkek dağılımı ALT/WDLSler gibi benzerdir. Yerleşim yerlerine bakıldığında farklı olarak; daha sık retroperitoneal ve karın içi (%60). bundan daha az sıklıkta ekstremiteler (o nedenle hasta sayısı nispeten az kalmaktadır)., testis çevresi, baş-boyun bölgesinde yerleşim gösterir (97).

Bizim çalışmamızda DDLS görülen hastaların yaş ortalaması 60'dır. Tüm lipomatöz tümörlerin %8.22'sini kapsar. 3 erkek, 2 kadın varlığı ile erkeklerde biraz fazla olduğu izlenmiştir. 5

hastanın 2si uylukta, biri inguinal bölgede, biri bacakta, birisi de gluteal bölgede görülmüştür. Bu yerleşim yerleri literatür verileri ile korelasyon gösteren dağılıma sahiptir (20).

MLPS'lar %30'un üzerinde görülmesiyle iyi diferansiye liposarkomlardan sonra en sık görülen gruptur. Genellikle 30-50'li yaşlar arasında henüz orta yaş sayılan erişkinlerde sıklıkla izlenir. Cinsiyet dağılımında bariz fark izlenmemiştir. En sık alt ekstremitte (%75)., çok daha az oranda retroperitoneal ve subkutan yerleşim gösterir (94). Serimizde yaş ortalaması 45 olup, 2 kadın 7 erkek olmak üzere erkek baskınlığı görülmüştür. 7 hastada uylukta, 2 hastada bacakta olmak üzere 9 hastanın tamamının tümörleri alt ekstremitte yerleşimlidir.

İyi ve dediferansiye liposarkomlara göre yukarıda belirtildiği gibi daha genç hasta grubunu etkilemektedir ve sonuçlarımız da bu durumu destekler niteliktedir (p=0.0014)..

Boyutun büyüklüğü lipomatöz bir tümörün her zaman olmamakla birlikte kötü huylu olma olasılığının yüksek olduğuna dair kanıtlar barındırır ve orta ve kötü huylu lipomatöz tümörler, iyi huylu olanlara göre genellikle daha büyük boyutlu olma eğilimindedir (98).

Bizim hastalarımız incelendiğinde tüm orta dereceli ve malign tümörlerin, benign tümörlere göre boyutlarının daha büyük olduğu ortaya konulmuştur (p: 0.0001).

İyi diferansiye liposarkomlarda özellikli morfolojik çeşitlerin bazı anatomik yerlerde daha sık yerleşme eğilimi gösterdiği görülmüştür.

Lipoma benzeri histolojik patern olarak kabul edilen tipler retroperitoneal (ortak çalışmada bulunduğumuz Ankara Üniversitesi Patoloji ABD çalışmasına dahil edilen hastalar) ve ekstremitteye yerleşen tümörler benzer sayıda görülürken, sklerozan patern ve inflamatuvar paterne sahip tümörler daha çok retroperitoneal lokalizasyonda görülmektedir. Çalışmamızda ALT/WDLS'lerde lipoma benzeri paterne sahip olguların ekstremitteye daha sık yerleşim gösterdiği izlenmiştir, verilerimiz literatürle de uyumlu olarak bu bilgileri desteklemektedir (94).

Çalışmamıza benzer çalışmalar Dalal ve ark (2006)., Greto ve ark (2019)., Knebel ve ark (2017)., Vos ve ark (2019)., Waters ve ark (2019)., Chrisinger ve ark (2019)., Keung ve ark (2018). olarak göze çarpmaktadır.

Malign lipomatöz tümörlerle alakalı demografik ve klinikopatolojik parametrelerin prognoz ve sağkalım ile ilişkisini araştıran literatürde pek çok yayın mevcuttur. Dalal ve ark.'nın 2006 yılında yayınlanan çalışmasında, hasta yaşının hastalık spesifik sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik faktör olduğu belirtilmektedir (91).

2019 yılında yayınlanmış Greto ve ark.'nın makalesinde, çok değişkenli değerlendirmelerde >65 yaş liposarkom hastalarının <65 yaş gruba göre azalmış lokal rekürrensiz sağkalım, uzak metastazsız sağkalım ve genel sağkalıma sahip olduğu belirtilmekte, bu çalışmada da önceki çalışmada olduğu gibi tümör tanısı konulan yaşın bağımsız prognozu gösteren bir parametre olduğunu göstermişlerdir (99).

Bizim çalışmamızda, ALT/WDLS ve DDLS'lerde hastanın yaşı ile lokal rekürrensiz sağkalım ve DDLS'lerde uzak metastaz olmadan ve hastalık spesifik sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Greto ve ark.'nın (2019). çalışmasında, çok değişkenli analizlerde erkek hastalardaki liposarkom olgularının, kadın hastalara göre daha düşük sağkalıma sahip olduğu belirtilmektedir (99).

Ancak çalışmamızda, iyi ve dediferansiye liposarkomlarda cinsiyet ile lokal rekürrensiz sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Knebel ve ark (2017). araştırmalarında, tümör boyutu ile hastalık spesifik sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (100).

Dalal ve ark.'nın (2006). yaptıkları çalışmasında, tümörleri <5 cm ve \geq 5 cm olarak sınıflandırmışlardır ve >5 cm olan hastaların, <5cm olanlara göre azalmış genel sağkalıma sahip olduğunu ifade etmişlerdir (91).

Vos ve ark.'nın (2019). çalışmalarında, 5 yıllık lokal rekürrensiz yaşama düzeylerinin retroperitoneal/ intratorasik olarak yerleşen hastalarda diğer bölgelerde yerleşenlere göre (ekstremiteler, baş-boyun/gövde ve testis). daha düşük bulunmuştur. Bu durum, liposarkomlarda tümör yerleşim lokalizasyonunun hastalık spesifik sağkalımı öngörmede bağımsız prognostik parametre olduğunu göstermiştir. Ayrıca retroperitoneal/ intratorasik yerleşimli olanların daha kötü prognoza sahip olduklarını belirtmektedir.

Rekürrens açısından iyi ve dediferansiye olgulara ayrı ayrı bakıldığında, retroperitoneal/ intratorasik ve paratestiküler WDLS'lerin ve retroperitoneal/ intratorasik DDLS'lerin diğer yerlerde yerleşenlere göre daha sık lokal rekürrens gösterdiği belirtilmiştir (101).

Waters ve ark.'nın 2019 yılında yaptıkları çalışmada, iyi diferansiye santral yerleşimli liposarkomların ekstremiteler yerleşimli liposarkomlara nazaran daha az 5 yıllık sağkalıma sahip olduğu belirtilirken; dediferansiye olanlar için santral ve ekstremiteler yerleşimliler arasında bu fark bildirilmemiştir (102).

Bizim verilerimizde santral yerleşimliler alınmamıştır ancak patoloji ABD tarafından yapılan çalışmaya bakıldığında iyi diferansiye olanlarda periferik yerleşimli olanların santral yerleşimlilerle göre daha yüksek lokal rekürrensiz sağkalıma sahip olması literatürdeki Vos ve ark. çıkarımlarını destekler niteliktedir ve santral yerleşimli hastalarda tamamen güzel uygulanmış bir cerrahi eksizyonun mümkün olmaması altta yatan etken olarak gösterilebilir. Dediferansiye olanlarda yerleşim yeri ile, uzak metastaz olmadan yaşam, lokal rekürrensiz sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Chrisinger ve ark (2019). çalışmalarında, iyi diferansiye ekstremite yerleşimli liposarkomların çok değişkenli analizinde, %10'dan fazla sklerozan paternli tümörlerin, %10'dan daha az sklerozan paternli tümörlere göre (minimal sklerotik=lipoma benzeri). daha düşük lokal rekürrensiz hayatta kalma oranına sahip olduğu ifade edilmiştir.

İyi diferansiye liposarkomlarda prognozu belirlemede patern analizi oldukça önemlidir. Prognozda patern analizini belirlemek bağımsız prognostik bir faktördür (103).

Singer ve ark.'nın (2003). çalışmasında ise prognozu belirlemede patern analizinin bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bunda çalışmanın eski tarihli olması ve sklerozan patern için cut-off değerinin 25 alınması etkili olmuş olabilir (104).

2018'de yapılan Keung ve ark. çalışmasında, ALT/WDLs histolojik patern farkının (artan sellülarite, gelişmiş nekroz, fokal dediferansiyasyon odakları, mikzoid zemin, hiyalinizasyon, fibrozis, sklerozan patern), tümör boyut artışı, lokal rekürrens ve metastaz oranları ve azalmış lokal rekürrens uzak metastaz olmadan sağkalıma sahip olduğu görülmüş, yazılan patolojik raporlarda belirtilmesinin mutlaka gerekli olduğu ve agresif seyirlerin bu şekilde fikir verebileceği belirtilmiştir (105).

Çalışmamızda, iyi ve dediferansiye liposarkomlarda histolojik patern ile lokal rekürrens olmadan ve metastazsız sağkalımla hastalık spesifik sağkalıma bakıldığında anlamlı ilişki ortaya konamamıştır. Bunun nedeni olarak hasta sayısını azlığı ve vakaların beş ayrı gruba bölünmüş olması gösterilebilir. Eğer hasta sayısı fazla olsaydı histolojik paternin sağkalımla ilişkisi gösterilebilirdi. Ayrıca histolojik paternin prognozda önemlidir diyebilmek için daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. Histolojik derecelendirme yumuşak doku neoplazilerinde uzun zamandır mevcut en önemli prognostik parametrelerden birisi olarak kabul görmüştür. *FNCLCC* ismini alan derecelendirme sisteminde başlıca dediferansiye olanlarda nüks de dahil olmak üzere, prognozda kıymetini öngören bir çok çalışma mevcuttur.

Lee ve ark. 2014de sonuçları yayınladıkları çalışmalarında, histolojik derece ile hastalık spesifik sağkalım arasındaki duruma baktıklarında histolojik derecenin sağkalımı öngörmede

bağımsız prognostik bir parametre olduğunu söylemiş fakat lokal rekürrenssiz sağkalıma baktığında bu ifadede böyle bir değerinin olamayacağını belirtmiştir (106).

Bir diğer çalışmada Jour ve ark (2015) yılında derece 3 dediferansiye liposarkomların derece 1 ile 2 lere kıyasla yüksek lokal rekürrenssiz ve uzak metastazsız sağkalımla hayatlarını devam ettirdiklerini bildirmiştir. Grade 3'ün daha kötü prognozlu olduğuna dair kanıtlar sunmuşlardır (107).

2015'de Gronchi ve ark., Dediferansiyelerde derece 3'lerin, derece 1 ile 2ye kıyasla daha düşük genel sağkalım gösterdiğini (%21, %57 sırasıyla) belirtmektedir (43).

Knebel ve ark. 2017'de, 2. ve 3. Derece olguların 1.derecelere göre daha düşük sağkalıma sahip olduklarını göstermişlerdir (100).

2017'de Dantey ve ark., Knebel'in çalışmasıyla birebir aynı sonuçlarını yayınlamıştır (108).

Greto ve ark. 2019'da, birden fazla değişkeni olan analizlerde derece 3 olanlarda daha düşük metastaz olmadan sağ kalım, derece 2 ve 3 olanlarda daha düşük hastalık spesifik ve genel sağkalım olduğunu ortaya koymuş ve bunun bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir. Diğerlerinden farklı olarak lokal rekürrenssiz sağkalımla ilişkisinin olmadığını bulmuşlardır (99).

Biz ise yaptığımız bu çalışmada, Derece 1 ve 2lerin derece üçlere göre hastalık spesifik sağkalımının yüksek olduğunu bulmuştuk ancak uzak metastazsız sağkalımla bir ilişkisini bulamamıştık. Bunda metastaz olan hasta sayısının azlığı etkili olmuş gibi görünüyor. Bulduğumuz bu veri literatür bulgularıyla benzer şekildedir. Patoloji raporlarının içerisinde histoloji derecelendirme de bulunmakta ve bunun sonucu cerrahların kafasında daha agresif yaklaşım gerektirip gerektirmediğine yönelik cevaplar sunmaktadır.

Gronchi ve ark (2015) çalışmalarında, rabdomyoplastik farklılaşmaya sahip Grade 3 dediferansiye liposarkomların metastazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (36). Kurzawa ve ark. 2020'de çalışmalarında, miyojenik farklılaşmaya sahip DDLS'lerde hastaliksız sağkalımın azaldığını düşünmektedir (109). Yamashita ve ark. 2018'de, osteojenik farklılaşmaya sahip liposarkomların azalmış lokal rekürrenssiz sağkalımla klinik gösterdiklerini göstermiştir (110).

Çalışmamızda ise heterolog diferansiyasyon gösteren ve göstermeyen dediferansiye liposarkomlara bakıldığında lokal rekürrenssiz, uzak metastazsız ve hastalık spesifik sağkalım arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum heterolog diferansiyasyon gösteren vaka sayısının çok olmaması ile anlaşılabilir bir durum ortaya çıkarmıştır.

İyi ve dediferansiye liposarkomlar rutin olarak dev halkasal (ring)/marker neokromozomlarla beraber sayısı çok olmasa da sayısal ya da yapısal kromozomal anomalilerle

birliktelik gösterirler ve bu onlar için karakterize bir durumdur. Bu neokromozomlar, 12q13-15 bölgesinde bulunan ve sürekliliği olmayan 100'den fazla sayıda genin kompleks amplikonlarını farklı kombinasyonlarla içermektedir. Genetiğe bakıldığında 12q13-15 kromozomal band bölgesinde yerleşen ve iyi-dediferansiye liposarkomlarda %100'e yakın oranda amplifiye olan genlerden biri MDM2'dir. Bizim çalışmamızda da, bu gruba giren vakaların hepsinde MDM2 amplifikasyonu saptanmıştır. Bu ikili tür dışında kalanların tamamı MDM2 amplifikasyonu açısından negatif bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız da MDM2 amplifikasyonu varsa ALT/WDLS-DDLS ayırıcı tanısı için sensitif ve spesifik bir marker olarak rahatlıkla kullanılabileceğini göstermektedir.

MDM2 amplifikasyonu, iyi ve dediferansiyeler için karakteristik bir genetik belirteç olmuş olsa da, iyi diferansiyeden dediferansiyeye progresyonda genetik ilerleme süreci hala belirsizlikler içermektedir. Histolojide, WDLS ve DDLS arasındaki ayırım kolay olarak düşünülse bile benzeşen histolojik özellikler nedeniyle sıklılı WDLS olarak sınıflandırılan borderline alanlar oldukça fazla olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ware ve ark. 2014'de yayınlanan makalelerinde, morfolojilerinde sellülarite ve atipide fazlalık göstermiş ve korunmuş yağ dokusuna ait farklılaşmayla karakterize arada kalan bölgelerin, morfolojik olarak tipik iyi diferansiye liposarkom bölgelerinden anlamlı olarak yüksek, klasik DDLS bölgeleriyle ise benzer MDM2 amplifikasyon frekansı ve replikasyon rakamına sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu arada kalmış olarak ifade edilen borderline bölgelerin dediferansiyasyon için potansiyel gelişim alanı olabileceği ifade edilmiştir.

Aynı zamanda bu çalışmada, düşük dereceli DDLS'lerin iyi diferansiyelere göre anlamlı derecede yüksek MDM2 amplifikasyon frekansı ve kopya sayısına sahip olduğunu kanıtlamışlardır (111).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre DDLS'lerin sahip olduğu dediferansiye komponentinin iyi diferansiye olanlara göre daha yüksek MDM2 amplifikasyon frekansı gösterdiği gösterilmiştir. İyi diferansiye komponente sahip olmayan düşük dereceli DDLS olguları ile sellüler ALT/WDLS histolojik ayrımı zordur. Bu durumda, DDLS'lerin daha yüksek MDM2 amplifikasyonu barındırıyor bilgisi klinik ayırım için yardımcı olabilecektir.

Dediferansiyeler her ne kadar iyi diferansiyelerden daha farklı biçimde 12q'da farklı çeşitlilikte amplifikasyonlar, delesyonlar ve füzyonlara sahip karmaşık genomik değişiklikleri elinde bulunduran ve hem amplifiye gen hem de kopya sayısı bakımında oldukça zengin olsa bile, MDM2'nin fazla olan amplifikasyon düzeylerinin yüksek dereceli tümöre progresse olmasında öncülük edecek bir role sahip olduğunu gösterebilir niteliktedir.

Ware ve ark., santrale yerleşen iyi-dediferansiye grubun periferik yerleşenlerden fazla MDM2 amplifikasyon frekansı içerdiğini ifade etmişlerdir (111).

Çalışmamızda ise bu gruplardaki MDM2 amplifikasyon frekansı düzeyi ile yerleşim yeri arasında ilişki görülmemiştir.

MDM2 amplifikasyon düzeylerinin ALT/WDLS ve DDLS'da prognostik önemi henüz tam netlik kazanmamıştır. Jour ve ark.'nın çalışmasında; DDLS'lerde yüksek MDM2 (>20 kopya). amplifikasyona sahip olmanın düşük lokal rekürrenssiz sağkalım ile birlikte olduğu ifade edilmiştir (107).

Ricciotti ve ark.; DDLS'lerde 38'den fazla MDM2 kopyasına ve 30'dan fazla CDK4 kopyasına sahip amplifikasyon frekanslarının hastalık spesifik ve hastaliksız sağkalımı azalttığına dair veriler elde etmişlerdir (47). Bill ve ark.'nın 2019'da, dediferansiyelerde fazla MDM2 amplifikasyon frekansları ve artmış mRNA ekspresyon seviyeleri ile lokal rekürrenssiz sağkalımın azaldığına dair ilişkili bulmuşlardır (48).

Bizim çalışmamızda, MDM2 amplifikasyon frekansıyla iyi ve dediferansiyeli liposarkomlarda lokal rekürrenssiz sağkalım arasında ve dediferansiyelerde uzak metastaz olmadan ve hastalık spesifik sağkalımla anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Bill ve arkadaşları, sistemik tedavinin gerekli olduğu dediferansiye hastalarda, yüksek MDM2 mRNA ekspresyon düzeyleri ile azalmış genel sağkalım ilişkisini ortaya koyarken, amplifikasyon düzeyleri ile sağkalım arasında ilişki izlenmemiştir. DDLS hücre kültürlerinin in vitro doksorubisin ile birleştirildiğinde ortaya çıkan sonuçta doksorubisin tedavisi ile MDM2 mRNA ekspresyonları artmıştır. Ancak tek başına MDM2 inhibitörü, gemsitabin ve dosetaksel birlikteliğiyle karşılaştırıldığında hastaliksız ya da genel sağkalım üzerine anlamlı düzeyde etki görülmemiştir. İn vivo olarak, doksorubisin sonrasında bir MDM2 inhibitörü ile tedavinin doksorubisine olan hassasiyeti artırdığı belirtilmiştir. Bu veriler ışığında söylenebilecek şey MDM2 amplifikasyonunun dediferansiyelerin tedavisinde yararlı bir biyomarker olacağıdır (48).

FRS2 geni; daha önce bahsedildiği gibi FGF, RET, ALK ve Nörotrofin reseptörleri benzeri birçok tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak sinyal iletiminden sorumlu bir adaptör protein olan *FRS2* proteinini kodlar (112).

Son dönem çalışmalarında iyi ve dediferansiye liposarkomlarda *FRS2* gen amplifikasyonunun oldukça fazla olduğu görülmüştür. Bu nedenle *FRS2* geninin liposarkoma patogenezinde rol almış genetik değişikliklerden olduğu ve liposarkomlarda uygun bir biyomarker olabileceğine dair önemli bilgiler mevcuttur. *FRS2*'nin tümör oluşumu esnasındaki

görevi tam netleştirilemese de veriler *FRS2* aktivasyonunun, reseptör tirozin kinaz onkogenik sinyalizasyonu için önemli olduğunu göstermektedir ve üzerine eklenecek çalışmalarla bu aydınlatılıp oldukça yardımcı olacaktır (55).

Liposarkomlar için yapılan ilk *FRS2* çalışmalarını Singer ve ark. 2007 yılında yapmıştır. Bu çalışmada Dediferansiye ve pleomorfik liposarkomlarda gen ekspresyon mikrodizileme ile *FRS2* mRNA over ekspresyonunu ortaya koymuşlardır (113).

Persson ve ark. 2008'de, iyi diferansiye liposarkom hücre düzeyinde oligonükleotid karşılaştırılan genomik hibridizasyon yöntemiyle (CGH). *FRS2* amplifikasyonu olduğunu ortaya koymuşlardır (114).

2010'da Barretina ve ark., dediferansiye liposarkomlarda *FRS2* amplifikasyonu ortaya koymuşlardır (115).

Tap ve ark. da (2011)., iyi ve dediferansiye grupta CGH analizi sonucu *FRS2* amplifikasyonu belirlemişlerdir (116).

2011'de Wang X. ve ark., 3 farklı yüksek çözünürlüklü SNP/CNV analiziyle iyi diferansiye grubun %95'inde *FRS2* olduğunu; bunun tersine tüm lipom ve normal yağ doku analizlerinde bu gen bölgesi için amplifikasyon olmadığını ortaya koymuştur. Doğrulamayı artırıcı FISH analizleri ile CNV analizi *FRS2* için negatif olan bir tane iyi diferansiye liposarkom vakası da dahil olacak şekilde bütün iyi ve dediferansiye vakalarda *FRS2* gen amplifikasyonu görülürken, bütün kontrol vakaları *FRS2* amplifikasyonu negatif bulunmuştur ve doğrulanmıştır. quickPCR (hızlandırılmış PCR). ile, *FRS2* amplifikasyonunu destekleyecek biçimde iyi ve dediferansiye grupta *FRS2* mRNA transkriptinin artmış olduğu; immüblot ile dediferansiyelerde, normal yağ dokuda bulunmayan artımı Fosfo-*FRS2* Y436 düzeyleri ve kontrol grubuna nazaran artmış total *FRS2* düzeyleri bulunduğu ortaya konulmuştur (55).

2018'de Jing ve ark., ALT/WDLS ve DDLS vakaları incelendiğinde %94'ünde *FRS2*, %100'ünde MDM2 amplifikasyonu + olarak bulunduğunu ortaya koymuştur. Grup içi ayrımlarına bakıldığında; iyi diferansiyelerin %90'ı MDM2+/FRS2+, %10'u MDM2+/FRS2-, dediferansiyelerin %96'sı MDM2+/FRS2+, %4'ü MDM2+/FRS2- olarak raporlanmıştır. Bu tümörleri histolojik olarak taklit eden tümörlerin tamamında *FRS2* amplifikasyonu negatif bulunmuştur (117).

Bizim çalışmamızda ise tüm iyi ve dediferansiye vakaların hepsinde *FRS2* amplifikasyonu saptanmıştır. Negatif olması beklenen kontrol grubunda, 1 pleomorfik tür hariç diğer tüm vakalarda *FRS2* amplifikasyonunun negatif olduğu görülmüştür. Sonuçlarımıza baktığımızda *FRS2* geninin liposarkom oluşumundan sorumlu genetik değişikliklerden biri

olduğunu ve bu tümör grubunun ayırıcı tanısında sensitif ve spesifik bir belirteç olarak rahatlıkla tanınabileceği ve kullanılabilceğini ortaya koymuştur.

Literatüre bakıldığında az sayıda PLPS olgusunda MDM2 amplifikasyonu olduğu bildirilmiştir ancak FRS2 amplifikasyonu olan tek PLPS vakası bizim çalışmamızda raporlanmıştır (118).

Jing ve ark (2018)., Dediferansiyelerin iyilere göre, düşük dereceli dediferansiyelerin iyilere göre, Dediferansiye liposarkomlardaki dediferansiye komponentinin iyi diferansiye komponentine nazaran fazla FRS2/CEP12 oranına sahip olduğu açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda ise DDLS'lerin dediferansiye komponentinin ALT/WDLS'den daha fazla FRS2 amplifikasyon frekansına sahip olduğu ortaya konulmuş ancak DDLS'in iyi diferansiye alanı ile dediferansiye alanı veya WDLS arasında FRS2 frekansı açısından farklılık olmadığı izlenmiştir (117).

Sonuçlarımız oldukça önemli olarak; fazla olan FRS2 amplifikasyon düzeylerinin yüksek dereceli tümörlerin progresyonuna katkıda bulunduğunu düşündürmekte ve desteklemektedir.

Jing ve ark.'nın aynı çalışmalarında, santral yerleşimli liposarkomların periferik yerleşimlilere nazaran daha fazla FRS2 amplifikasyon frekansı içerdiğini ifade etmişlerdir. Bunun santral tümörlerin agresif ve daha kötü seyirli gidişatlarına katkıda bulunduğunu ifade etmişlerdir (117).

Çalışmanın devamında iyi ve dediferansiye olgularda, FRS2 amplifikasyon frekansı ile rekürrensiz hastalık spesifik sağkalım arasında ilişki görülmemiştir (117).

Bu sonuçlara uyan biçimde bizim çalışmamızda da FRS2 amplifikasyon frekansı ile FRS2 amplifiye olan liposarkomlarda lokal rekürrensiz sağkalım arasında ayrıca uzak metastazsız ve hastalık spesifik sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Jing ve ark.'nın bu konuda önce ve kapsamlı çalışmasında, MDM2+/FRS2- olan tümörlerin, MDM2+/FRS2+ olan tümörlerden biraz daha farklı klinikopatolojik özellikler gösterdiğini ifade etmişlerdir (117).

MDM2+/FRS2- grubunun, MDM2+/FRS2+ grubuna nazaran daha sık olacak biçimde periferde yerleştiği, homolog diferansiyasyon oranının daha yüksek olduğu, lokal rekürrens ve hastalık ilişkili ölüm oranlarının daha düşük olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak bizim serimizde MDM2+/FRS2- olan bir vaka bulunmamaktadır. Tüm olgular hem MDM2 hem FRS2 + olarak bulunmuştur.

Liposarkomlarda, FRS2 ekspresyonu ve amplifikasyonunun değerlendirildiği ve değerlendirmelerin prognozlarıyla ilişkilendirildiği en önemli çalışma Jing ve ark.'nın yayınlanan çalışmalarıdır. Çalışmamızda bazı FRS2 boyamalarında optimal sonuçlar elde edilememiştir, bu da FRS2 antikorumun geliştirilmeye ihtiyacı olduğunu ortaya koymaktadır (117).

Liposarkomlarda, rekürren veya metastatik olan hastalarda en büyük dayanak noktası yine tümörün cerrahi olarak çıkarılması iken, metastatik olmayan primer hastalıkta baskın tedavi modalitesi cerrahi eksizyondur. Buna ameliyat öncesi veya sonrasında radyo/kemoterapi eklenebilir. Ameliyat öncesi / sonrası hangi tedavinin seçileceği alttipe bağlıdır. Mikzoid liposarkomlar tipik olarak yüksek kemo-radyosensitif tümörlerken, pelomorfiklerde sensitivite değişken, iyi ve dediferans, ye liposarkomlarda bu sensitivite düşüktür. Tümöre özel hastalıktan kurtarıcı tedavi seçeneklerin gelişimi, alt tipe özgü moleküler patolojinin iyi aydınlatılmasıyla elbet mümkün hale gelecektir. Aktif araştırma alanları arasında önemli olanlardan birisi de Kromozom 12'nin gen ürünlerini içeren yeni hedefe yönelik tedavilerdir. Bunlar değerlendirildiğinde, iyi diferansiye vakalarda sık olabilen lokal nükslerin ve ediferansiye vakalarda bazen lokal nüks bazen de uzak metastazların önlenmesi ya da onların tedavisi için FRS2'nin önemli aday terapötik hedef olması beklentisi oldukça yüksektir.

Liposarkomlarda semptomlar kitlenin nerede ve ne boyutta olduğuna bağlıdır. Retroperiton gibi derin doku yerleşimli tümörler ağrısız, yavaş yavaş büyüyen ancak büyük boyutlara ulaşabilen kitleler olarak karşımıza çıkar. Ağrı ilerleyen dönemde belirginleşir. Bizim kliniğimize başvuru anında en belirgin semptom %100'e yakın bir şekilde şişliktir.

Liposarkomların klinik davranışıyla histopatolojik özelliklerle arasında yakın ilişki mevcuttur. Düşük dereceli iyi diferansiye lezyonlarda lokal nüks daha sık olarak göze çarpmıştır ancak bunlar sıklıkla uzak metastaz yapmama eğilimindedir. Yüksek dereceli lezyonlar ise sıklıkla kötü diferansiyedir ve agresif davranış gösterirler. Metastaz yapma durumu daha sık olarak bulunmuştur (119).

Bizim çalışmamızda da sonuçlar hasta sayısı az olsa bile bu yönde bulunmuştur. Metastaz olan hastamız dediferansiye liposarkomdur.

WHO son sınıflandırmasıyla liposarkom tiplerini kategorize etmiştir. İyi diferansiye liposarkomlar, tüm alt gruplar içerisinde %45 ile en sık gözlenen alt gruptur. Mikzoid liposarkomsa %30-35'lik oran ile ikinci sıradadır (120).

Kim ve ark.'nın makalesinde 94 hasta içerisinde 50 hasta (%53,2). ile en sık görülen alt tip ALT/WDLS'dir. 22 hasta (%23,4). MLPS, 15 hasta (%16). DDLS, 7 hasta PLPS olarak saptanmıştır (11).

Nemanqani ve ark.'nın çalışmasında 73 hasta değerlendirilmiş 41 hasta (%56,2). ile mikzoid liposarkom en sık gözlenen histolojik tip olarak bulunmuştur (121).

Bizim çalışmamızda tümörlerin histopatolojik alt gruplarına göre bakıldığında en çok görülen tipin çoğu çalışmada ve WHO verilerine uygun olarak görüldüğü gibi iyi diferansiye liposarkomdur. İkinci sıklıkta mikzoid liposarkom gelirken üçüncü sırada dediferansiye liposarkom gelirken son sırada pleomorfik liposarkom bulunmaktadır. Bu sonuçlara göre bizim sonuçlarımızın Kim ve ark sonuçlarına yakın olduğu görülmüştür.

Liposarkomlar yaş olarak 50-60lı yaşlarda sıklıkça görülür. Ancak az olarak 10-15 yaş arası çocuk olgularda mevcuttur (4,20). Shmookler ve Enzinger çalışmalarında liposarkom tanısı alan 17 çocuğu değerlendirmişlerdir ve bu bu çocuklardan yaşı en küçük olanının 11 yaşında erkek hasta olduğunu ifade etmişlerdir.

Bu çocukta aksillada yerleşmiş mikzoid liposarkom tanısı almıştır (122).

Yoğunluk olarak liposarkom ile alakalı yapılan çalışmalarda erkek ve kadın ayrımı olmadığı belirtilirken bazı çalışmalar erkeklerde daha sık görüldüğünü ifade etmişlerdir (123). Pilotti ve ark.'nın vakaların 58'inin erkek ve 40'ının kadın olduğunu, yaş ortalamasının 56 olduğunu ifade etmiştir (124).

Tutar ve Gedikoğlu ise çalışmalarında 30 erkek 20 kadın hasta tespit etmişlerdir. Burada ise hastaların yaş ortalaması 51,50 olarak belirtilmiştir (125).

Kim ve ark.'nın yayınladığı makaledeyse vakalarda E/K oranı: 53/41'dir. Ortalama yaş ise 56'dır (126).

Bizim çalışmamızda ise lipomatöz tümöre sahip 52 hastanın 29'u erkek ve 23'ü kadındı. Bu diğer çalışmalarla uyumlu olarak bulundu. Hastaların yaş ortalaması 51.8 olarak bulundu.

Orson ve ark. çalışmalarında 15 cm'den küçük olan liposarkomların prognozunun daha büyük olanlara göre iyi olduğunu saptamışlardır. Ayrıca ekstremitelerde distal yerleşimli tümörlerin proksimal yerleşimlilere nazaran daha iyi prognoza sahip olduklarını ifade etmişlerdir (127).

İyi diferansiye olanlardan ekstremitte yerleşimlilerin prognozu, retroperiton yerleşimlilerden daha iyi olduğu belirtilmiştir. Ekstremitede yerleşen iyi diferansiye liposarkomlarda nüks %43 iken, retroperiton yerleşimlilerde bu oran %81 şeklinde ifade edilmiştir (128).

Reitan ve ark.'nın çalışmasına 99 liposarkom hastası dahil edilmiştir. Bu olgular değerlendirildiğinde prognozun cinsiyetten etkilenmediği, retroperiton yerleşimli olanların

orgnozunun ise daha kötü oldu ifade edilmiştir. Eksizyonun tamamlandığı küçük vakaların ve radyolojik olarak dansitesi daha düşük olanların prognozunun daha iyi olduğunu ortaya koymuşlardır (128).

İyi diferansiye liposarkomların en kötü ve istenmeyen etkilerinden birisi yüksek dereceli lipojenik veya nonlipojenik bir tümöre dönüşme ihtimalidir. Bunlarda retroperitonela yerleşimli WDLS'lerin dediferansiye tümör gelişiminin ortalama 8 yılda olduğu ifade edilmiştir (128).

Rozenthal ve ark. atipik lipomatöz tümör tanısı almış yani ekstremitte yerleşimli iyi diferansiye liposarkoma sahip 31 hastanın %52'sinde nüks ve %13'ünde dediferansiyasyona dönüşüm saptamışlar ve bu tanıma uyan tümörlerin >5 yıl boyunca yakın klinik takibinin yapılmasını tavsiye etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise nüks gelişen 8 hasta mevcutken, iyi diferansiyeden dediferansiye veya başla nonlipojenik bir tümöre dönüşüm izlenmiştir.

Tutar ve Gedikoğlu çalışmalarındaki 50 hastanın 11'inde nüks gözlemiştir. Bunlardan 3 tanesi birden fazla nüks göstermiş olup birden fazla cerrahi geçirmişlerdir (125).

Nüks eden 8 hastamızın nükse kadar olan takip sürelerine bakıldığında en erken 12. Ayda en geç 8.yıldan sonra nüks gelişmiştir.

Liposarkomlarda metastaz en sık akciğerler ve kemiğe olmaktadır..

Evans 16 metastatik mikzoid liposarkomda 12 metastazın yumuşak dokuya, 7'sinin akciğere, 8'inin kemiğe olduğunu göstermiştir (129).

Bizim çalışmamızdaki tek hastanın nüksü akciğerlere olmuştur.

Fiore ve ark. çalışmalarında mikzoid liposarkomun tüm liposarkomlar içinde 2. sırada ve oranının yaklaşık %30 olduğunu ifade etmişlerdir (90).

Bizim çalışmamızda sadece ekstremitte liposarkomları dahil edildiğinden mikzoid liposarkom oranımız %17.3 olarak bulunmuştur.

Henricks ve ark. 155 dediferansiye liposarkom hastasının 133 tanesinin de novo oluştuğunu ve bunların çoğunluğu oluşturan 106 hastasının retroperitonda yerleştiğini ifade etmişlerdir. Bu hastalardan %41'i lokal nüks ve %17'si uzak metastaz olmuş ve hastaların %28'i dediferansiye liposarkoma bağlı olarak vefat etmişlerdir (118).

Bizim çalışmamızda toplam 5 ekstremitte yerleşimli dediferansiye liposarkom olgusu mevcut olup, takip sürelerince 2'sinde lokal nüks görülürken yalnızca bir tanesinde metastaz izlenmiştir.

8. SONUÇ

1. Ekstremitelerde liposarkomları çok sık görülmeseler bile tanı ve tedavideki zorluklar sebebiyle önemli bir sorun teşkil etmeye devam etmektedir. O nedenle her şeyden önce mutlaka ileri düzeyde ilgi, alaka ve bilgi birikimi gerektiren, birçok bölümün bir arada olduğu multidisipliner bir yaklaşım ve tedavi gerektirir.
2. Hızla büyüyen, ağrı veren, derin ve özellikle fasya altında yerleşim gösteren kitlelerde akla öncelikle kötü huylu tümörler gelmelidir. Bu özellikteki kitleleri mümkünse detaylı araştırmak, mümkün değilse araştırılacak merkeze yönlendirmek gerekir.
3. Çalışmamızda 52 hastanın 23'ü kadın, 29'u erkekti, ortalama yaş 51.8 yıl idi.
4. En sık görülen histopatolojik alt grup iyi diferansiye liposarkomdur.
5. Ekstremitelerde liposarkomların vücuttaki yerleşimlerine bakıldığında; en sık alt ekstremitelerde yerleşim gösterirken, sonra ikinci sıklıkla üst ekstremitelerde yerleşim göstermektedir.
6. Hastaların enredeyse hepsi ağrısız şişlik ile polikliniğe başvurmuşlardır.
7. Tümör boyutları oldukça önemli olup büyük boyutlara ulaşan ve pozitif cerrahi sınırlara sahip liposarkomlar daha kötü seyirlidir.
8. Cerrahi tedavi olarak en baskın modalite eksizyon olup hastaların bir tanesi hariç hepsine ekstremitelerde koruyucu cerrahi uygulanmıştır. Yalnız bir hastaya kalça dezartikülasyonu yapılmak zorunda kalmıştır.
9. Ameliyat öncesi ve sonrası radyoterapi ve kemoterapi tümörün tipine, boyutuna ve çıkardıktan sonra geride bırakılan cerrahi sınıra bağlı olarak değişebilmektedir.
10. Cerrahi geçiren 52 hastanın 8 tanesinde nüks gelişmiş olup, nüks liposarkomlarda önemli bir problem olarak durmaktadır.
11. Toplam 1 hastada akciğere uzak metastaz tespit edildi. Diğer hastalarda metastaz izlenmezken en sık metastaz yerinin akciğer olduğu unutulmamalıdır.

12. Çalışmaya alınana vakalardan yalnızca bir tanesi vefat etmiştir. O vefat eden hastada nüks ve metastaz sonrasında kısa sürede kaybedilmiştir
13. MDM2 daha eski FRS2 ise daha yeni olarak liposarkomlarda kullanılmakta olup amplifikasyon derecelerine göre prognoz tayini ileride aydınlatıcı çalışmalar eklendiğinde yapılabilir hale gelecektir.
14. Liposarkomların tedavisinin, sadece deneyimli ortopedist-onkolog, radyolog, patolog, tıbbi onkolog, fizik tedavi uzmanının mevcut olduğu üniversite ve özelleşmiş kurumlarda yapılması gerektiğini ifade etmek gerekir. Görülen kitlelerin lipom sanılarak çıkarılmaması oldukça önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Goldblum JR, Andrew LF, Weiss SW, Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 5th Ed., Philadelphia: Elsevier, 2014.
2. Fletcher CD, Bridge AJ, Hogendoom PC, Mertens F, eds. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC Press; 2013.
3. Linch M, Miah AB, Thway K, Judson IR, Benson C. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma gold standard and novel therapies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11 (4):187–202.
4. Weiss SW, Goldblum JR (2008). Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. In: 5th ed. Mosby Elsevier: St Louis.
5. John R. Goldblum, Laura W. Lamps, Jesse K. McKenney, Jeffrey L. Myers. ROSAI AND ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY. Eleventh Edition. Philadelphia: Elsevier, 2018.
6. Crago AM, Singer S. Clinical and molecular approaches to well differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2011 Jul;23 (4):373–8.
7. Fletcher CDM. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014 Jan;64 (1):2–11.
8. Weiss SW, Goldblum JR. General Considerations. In Weiss SW, Goldblum JR (eds).. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book Inc, 2001:1-19.
9. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54 (2):94-109.
10. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Martens F. World Health Organization (WHO). classification of tumours of soft tissue and bone. Pathology and genetics. Lyon: IARC Press; 2020.
11. Kim HS, Lee J, Yi SY, Jun HJ, Choi YL, Ahn GH, et al. Liposarcoma: exploration of clinical prognostic factors for risk based stratification of therapy. *BMC Cancer* 2009; 9:205.
12. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. THE CLASSIC: The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 1982;64:1121-1127. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 Sep;450:4-10.

13. Er T. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin cerrahi tedavi prensipleri. *Turkiye Klinikleri J Surg Med SCI* 2006, 2 (52):49-57.
14. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54 (2):94-109.
15. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119 (12):2922-30.
16. Üstündağ N, Dervişoğlu S. Lipomatöz tümör serimizin dağılımı ve yeni tanımlanan lipomatöz tümörler. *Cerrahpaşa J Med* 2003;34 (3):119-26.
17. Murray PM. Soft tissue sarcoma of the upper extremity. *Hand Clin* 2004;20 (3):325-33.
18. Gebhard S, Coindre JM, Michels JJ, Terrier P, Bertrand G, Trassard M, et al. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases: a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2002;26 (5):601-16.
19. Weiss SW, Goldblum JR, Folpe AL. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*: Elsevier Health Sciences; 2007.
- 20- Lindberg MR. *Diagnostic pathology: soft tissue tumors*: Elsevier Health Sciences; 2015.
21. Hofvander J, Arbajian E, Stenkula KG, et al. Frequent low-level mutations of protein kinase D2 in angioliipoma. *J Pathol*. 2017;241:578–582.
22. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Martens F. *World Health Organization (WHO) classification of tumours of soft tissue and bone. Pathology and genetics*. Lyon: IARC Press; 2013.
23. Creytens D. What's new in adipocytic neoplasia. *Virchows Arch*. 2020;476:29–39.
24. Dei Tos AP, Mentzel T, Newman PL, Fletcher CD (1994). Spindle cell liposarcoma, a hitherto unrecognized variant of liposarcoma. Analysis of six cases. *Am J Surg Pathol* 18:913–921.
25. Marino-Enriquez A, Nascimento AF, Ligon AH, Liang C, Fletcher CDM. Atypical spindle cell lipomatous tumor: clinicopathologic characterization of 232 cases demonstrating a morphologic spectrum. *Am J Surg Pathol* 2017;41 (2):234–244.
26. Creytens D, Mentzel T, Ferdinande L, Lecoutere E, van Gorp J, Atanesyan L, et al. Atypical pleomorphic lipomatous tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of 21 cases, emphasizing its relationship to atypical spindle cell lipomatous tumor and suggesting a morphologic spectrum ('atypical spindle cell/pleomorphic lipomatous tumor. *Am J Surg Pathol* 2017;41 (11): 1443–1455.

27. Deyrup AT, Chibon F, Guillou L, Lagarde P, Coindre JM, Weiss SW. Fibrosarcoma-like lipomatous neoplasm: a reappraisal of so-called spindle cell liposarcoma defining a unique lipomatous tumor unrelated to other liposarcomas. *Am J Surg Pathol* 2013;37 (9): 1373–1378.
28. Dei Tos AP. Liposarcomas: diagnostic pitfalls and new insights. *Histopathology*. 2014;64:38–52.
29. Zamecnik M, Michal M. Angiomatous spindle cell Lipoma: report of three cases with immunohistochemical and ultrastructural study and reappraisal of former 'pseudoangiomatous' variant. *Pathol Int* 2007;57 (1):26–31.
30. Demicco EG. Molecular updates in adipocytic neoplasms. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019;36:85-94.
31. Yang L., Chen S., Luo P., Yan W., Wang C. Liposarcoma: Advances in Cellular and Molecular Genetics Alterations and Corresponding Clinical Treatment. *Journal of Cancer*. 2020;11 (1):100-107.
32. Sadri N, Surrey LF, Fraker DL, Zhang PJ. Retroperitoneal dedifferentiated liposarcoma lacking MDM2 amplification in a patient with a germ line CHEK2 mutation. *Virchows Arch*. 2014;464:505–509.
33. Eischen C.M. Genome Stability Requires p53. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;6:a026096
34. Conyers R., Young S., Thomas D.M. Liposarcoma: Molecular Genetics and Therapeutics. *Sarcoma*, 2011;2011: 483154.
35. Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019;36:112–121.
36. Saada-Bouzzid E, Burel-Vandenbos F, Ranchere-Vince D, et al. Prognostic value of HMGA2, CDK4, and JUN amplification in well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Mod Pathol*. 2015;28:1404–1414.
37. Lucas DR, Shukla A, Thomas DG, Patel RM, Kubat AJ, McHugh JB. Dedifferentiated liposarcoma with inflammatory myofibroblastic tumor-like features. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:844–851.
38. Agaimy A, Michal M, Hadravsky L, Michal M. Dedifferentiated liposarcoma composed predominantly of rhabdoid/epithelioid cells: a frequently misdiagnosed highly aggressive variant. *Hum Pathol*. 2018;77:20–27.

39. Hornick JL. Practical soft tissue pathology: a diagnostic approach. E-Book: a volume in the pattern recognition series: Elsevier Health Sciences; 2019.
40. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. *Cell*. 2017;171:950–965e928.
41. Thway K. Well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: An updated review. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019;36:112–121.
42. Mantilla J.G., Ricciotti RW., Chen E.Y., Liu Y.J., Hoch B. L. Amplification of DNA damage-inducible transcript 3 (DDIT3). is associated with myxoid liposarcoma-like morphology and homologous lipoblastic differentiation in dedifferentiated liposarcoma. *Modern Pathology*, 2019;32:585–592.
43. Gronchi A, Collini P, Miceli R, et al. Myogenic differentiation and histologic grading are major prognostic determinants in retroperitoneal liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39:383–393.
44. Neuhaus SJ, Barry P, Clark MA, Hayes AJ, Fisher C, Thomas JM. Surgical management of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. *Br J Surg*. 2005;92:246–252.
45. McCormick D, Mentzel T, Beham A, Fletcher CD. Dedifferentiated liposarcoma Clinicopathologic analysis of 32 cases suggesting a better prognostic subgroup among pleomorphic sarcomas. *Am J Surg Pathol*. 1994;18:1213–1223.
46. Gootee J, Aurit S, Curtin C, Silberstein P. Primary anatomical site, adjuvant therapy, and other prognostic variables for dedifferentiated liposarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145 (1):181–92.
47. Ricciotti RW, Baraff AJ, Jour G, et al. High amplification levels of MDM2 and CDK4 correlate with poor outcome in patients with dedifferentiated liposarcoma: a cytogenomic microarray analysis of 47 cases. *Cancer Genet*. 2017;218-219:69–80.
48. Bill K.L.J., Seligson N.D., Hays J.L., Awasthi A., Demoret B., Stets C.W., Duggan M.C., Bupathi M., Brock G.N., Millis S.Z., Shakya R., Timmers C.D., Wakely P.E., Pollock R.E., Chen J.L. Degree of MDM2 Amplification Affects Clinical Outcomes in Dedifferentiated Liposarcoma. *The Oncologist*. 2019;24:989–996.
49. Alaggio R, Coffin CM, Weiss SW, Bridge JA, Issakov J, Oliveira AM, Folpe AL. Liposarcomas in young patients: a study of 82 cases occurring in patients younger than 22 years of age. *Am J Surg Pathol* 2009;33 (5):645–658.

50. Creytens D, van Gorp J, Ferdinande L, Van Roy N, Libbrecht L (2014). Array-based comparative genomic hybridization analysis of a pleomorphic myxoid liposarcoma. *J Clin Pathol* 67 (9):834–835
51. Sinclair TJ, Thorson CM, Alvarez E, Tan S, Spunt SL, Chao SD. Pleomorphic myxoid liposarcoma in an adolescent with li- Fraumeni syndrome. *Pediatr Surg Int* 2017;33 (5):631–635.
52. Luo L.Y., Hahn W.C. Oncogenic Signaling Adaptor Proteins. *J Genet Genomics*, 2015;42 (10):521–529.
53. Gotoh N. Regulation of growth factor signaling by FRS2 family docking/scaffold adaptor proteins. *Cancer Sci.* 2008;99 (7):1319–1325
54. Luo L.Y., Kim E., Cheung H., Weir B.A., Dunn G.P., Shen R.R., Hahn W.C. The tyrosine kinase adaptor protein FRS2 is oncogenic and amplified in high-grade serous ovarian cancer. *Mol Cancer Res* 2015;13 (3):502–509.
55. Zhang, K., Asmann Y.W., Erickson-Johnson M.R., Oliveira J.L., Zhang H., Moura R.D., Lazar A.J., Lev D., Bill K., Lloyd R.V., Yaszemski M.J., Maran A., Oliveir A.M. Amplification of FRS2 and Activation of FGFR/FRS2 Signaling Pathway in High-Grade Liposarcoma. *American Association for Cancer Research.* 2013;73, 1298-1307.
56. Kammerer-Jacquet S-F, Thierry S, Cabillic F, Lannes M, Burtin F, Henno S, et al. Differential diagnosis of atypical lipomatous tumor/well-differentiated liposarcoma and dedifferentiated liposarcoma: utility of p16 in combination with MDM2 and CDK4 immunohistochemistry. *Hum Pathol.* 2017 Jan 1;59:34–40.
57. Demiralp B.Yumuşak doku sarkomları. *Turkiye Klinikleri J Surg Med SCI* 2006, 2 (52):49-57.
58. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54 (2):94-109.
59. Pitson G, Robinson P, Wilke D, Kandel RA, White L, Griffin AM, et al. Radiation response: an additional unique signature of myxoid liposarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60 (2):522-6.
60. Jones RL, Fisher C, Al-Muderis O, Judson IR. Differential sensitivity of liposarcoma subtypes to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2005;41 (18):2853-60.
61. Beech DJ. Soft tissue sarcoma. *J La State Med Soc.* 1999 Jan;151 (1):33-41.
62. Athanasian E.A. Bone and soft tissue tumors. In Green D.P, Hotchkiss R.N, Pederson W.C, Wolfe S.W (eds). *Green's Operative Hand Surgery.* 5th ed.2005: 2211-2263.

63. Singer S, Brennan M.F. Soft Tissue Sarcoma. Townsend, Beuschamp, Evers, Mattox (eds). Sabiston Textbook of Surgery. 18th ed. Elsevier inc. 2007:786-799.
64. Mankin HJ, Hornicek FJ. Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. Cancer Control. 2005 Jan-Feb;12 (1):5-21.
65. Brennan MF, Casper ES, Harrison LB, Shiu MH, Gaynor J, Hajdu SI. The role of multimodality therapy in soft-tissue sarcoma. Ann Surg. 1991 Sep;214 (3):328-36; discussion 336-8.
66. Morrison BA. Soft tissue sarcomas of the extremities. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2003 Jul;16 (3):285-90.
67. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. Ann Surg. 1982 Sep;196 (3):305-15.
68. 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 (5):1679-89.
69. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, Lanciano RM, Schultz DJ, McKenna WG, Coia LR. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. Cancer. 1993 Aug 15;72 (4):1230-8.
70. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. Ann Surg. 2002 Mar;235 (3):424-34.
71. Mankin HJ, Hornicek FJ. Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. Cancer Control. 2005 Jan-Feb;12 (1):5-21.
72. Lin PP, Pino ED, Normand AN, et al. Periosteal margin in soft-tissue sarcoma. Cancer. 2007 Feb 1;109 (3):598-602
73. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Proppe KH. Preoperative, intraoperative, and postoperative radiation in the treatment of primary soft tissue sarcoma. Cancer. 1985 Jun 1;55 (11):2659-67 (abstract) 136
74. Celasun B. Yumuşak Doku Tümörleri - Genel Bilgiler. http://www.patoloji.gen.tr/Yumusak_Doku_Tm_Kurs_Notlar.rtf
75. Kebudi R, Agaoglu FY. Çocukluk çağı rabdomiyosarkoma-dışı yumuşak doku sarkomları. Klinik Gelişim 2007;20 (2):95-108. / Ozturk C. Cerrahi Teknikler. Engin K, Sağlık Y, Aydınli U (eds). Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. Nobel.1th ed. 2005:109-111.

76. Er T. Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin cerrahi tedavi prensipleri. *Turkiye Klinikleri J Surg Med SCI* 2006, 2 (52):49-57. / Abbas JS, Holyoke ED, Moore R, Karakousis CP. The surgical treatment and outcome of soft-tissue sarcoma. *Arch Surg.* 1981 Jun;116 (6):765-9.
77. Ozturk C. Cerrahi Teknikler. Engin K, Saglik Y, Aydinli U (eds). *Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri*. Nobel.1th ed. 2005:109-111.
78. Aksu G, Agir H. Yumuşak Doku Sarkomlarının Tedavisinde Radyoterapinin Rolü. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007;22 (2):95-103.
79. Murray Peter M. Soft tissue sarcoma of the upper extremity. *Hand Clinics.* 2004;20:325–333.
80. Cormier JN, Pollock RE. Soft tissue sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54 (2):94-109.
81. Suit HD, Spiro I. Role of radiation in the management of adult patients with sarcoma of soft tissue. *Semin Surg Oncol.* 1994 Sep-Oct;10 (5):347-56.
82. Weitz J, Antonescu CR, Brennan MF. Localized extremity soft tissue sarcoma: improved knowledge with unchanged survival over time. *J Clin Oncol* 2003;21:2719-25.
83. Pisters PW, Ballo MT, Patel SR. Preoperative chemoradiation treatment strategies for localized sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2002 Jul;9 (6):535-42.
84. Ađaođlu FY. Yumuşak doku sarkomlarında radyoterapi. Engin K, Saglik Y, Aydinli U (eds).. *Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri*. Nobel.1th ed. 2005:553-569 137
85. Tierney JF, Stewart LA, Parmar MKB. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet.* 1997 Dec 6;350 (9092):1647-54.
86. Fleming I, Cooper J Henson D, et al (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1997;148-156.
87. Reichardt P. High-dose chemotherapy in adult soft tissue sarcoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2002 Feb;41 (2):157-67.
88. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol.* 1999 Jan;17 (1):150-7.

89. Öztop İ. Medikal onkoloji polikliniğinde izlenen kemik ve yumuşak doku sarkomlu hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi. 2001.
90. Fiore M, Grosso F, Lo Vullo S, Pennacchioli E, Stacchiotti S, Ferrari A, et al. Myxoid/round cell and pleomorphic liposarcomas: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* 2007;109 (12):2522-31.
91. Dalal KM, Kattan MW, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S. Subtype specific prognostic nomogram for patients with primary liposarcoma of the retroperitoneum, extremity, or trunk. *Ann Surg* 2006;244 (3):381-91.
92. Tateishi U, Hasegawa T, Beppu Y, Kawai A, Moriyama N. Prognostic significance of grading (MIB-1 system). in patients with myxoid liposarcoma. *J Clin Pathol* 2003;56 (8):579-82.
93. Rozental TD, Khoury LD, Donthineni-Rao R, Lackman RD. Atypical lipomatous masses of the extremities: outcome of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2002; (398):203-11.
94. Hornick JL, Bosenberg MW, Mentzel T, McMenamin ME, Oliveira AM, Fletcher CD. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic analysis of 57 cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28 (10):1257-67.
95. Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, Weiss SW. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 271-81.
96. Bock S, Hoffmann DG, Jiang Y, Chen H, Il'yasova D. Increasing Incidence of Liposarcoma: A Population-Based Study of National Surveillance Databases, 2001-2016. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 15;17 (8):2710.
97. Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AL. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*: Elsevier Health Sciences; 2019.
98. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Martens F. *World Health Organization (WHO) classification of tumours of soft tissue and bone. Pathology and genetics*. Lyon: IARC Press; 2020.
99. Greto D, Saieva C, Loi M, Terziani F, Visani L, Garlatti P, Lo Russo M, Muntoni C, Becherini C, Topulli J, Campanacci D, Beltrami G, Scoccianti G, Muratori F, Bonomo P, Desideri I, Francolini G, Livi L. Influence of age and subtype in outcome of operable liposarcoma. *Radiol Med*. 2019 Apr;124 (4):290-300.

100. Knebel C, Lenze U, Pohlig F, Lenze F, Harrasser N, Suren C, Breitenbach J, Rechl H, von Eisenhart-Rothe R, Mühlhofer HML. Prognostic factors and outcome of Liposarcoma patients: a retrospective evaluation over 15 years. *BMC Cancer*. 2017 Jun 12;17 (1):410.
101. Vos M, Boeve WC, van Ginhoven TM, Sleijfer S, Verhoef C, Grünhagen DJ. Impact of primary tumor location on outcome of liposarcoma patients, a retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2019 Dec;45 (12):2437-2442.
102. Waters R, Horvai A, Greipp P, John I, Demicco EG, Dickson BC, Tanas MR, Larsen BT, Ud Din N, Creytens DH, Bahrami A, Doyle LA, Jo VY, Al-Ibraheemi A, Thway K, Jenkins SM, Siontis B, Folpe A, Fritchie K. Atypical lipomatous tumour/well-differentiated liposarcoma and de-differentiated liposarcoma in patients aged ≤ 40 years: a study of 116 patients. *Histopathology*. 2019 Dec;75 (6):833-842.
103. Chrisinger J.S.A. Update on Lipomatous Tumors with Emphasis on Emerging Entities, Unusual anatomic Sites, and Variant Histologic Patterns. *Surgical Pathology* 2019;12:21–33.
104. Singer S, Antonescu CR, Riedel E, Brennan MF. Histologic subtype and margin of resection predict pattern of recurrence and survival for retroperitoneal liposarcoma. *Ann Surg*. 2003;238 (3):358-370.
105. Keung EZ, Ikoma N, Benjamin R, Wang WL, Lazar AJ, Feig BW. The clinical behavior of well differentiated liposarcoma can be extremely variable: A retrospective cohort study at a major sarcoma center. *J Surg Oncol*. 2018 Jun;117 (8):1799-1805.
106. Lee SE, Kim YJ, Kwon MJ, Choi DI, Lee J, Cho J, Seo SW, Kim SJ, Shin YK, Choi YL. High level of CDK4 amplification is a poor prognostic factor in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Histol Histopathol*. 2014 Jan;29 (1):127-38.
107. Jour G, Gullet A, Liu M, Hoch BL. Prognostic relevance of Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer grade and MDM2 amplification levels in dedifferentiated liposarcoma: a study of 50 cases. *Mod Pathol*. 2015;28 (1):37–47.
108. Dantey K, Schoedel K, Yergiyev O, et al. Correlation of histological grade of dedifferentiation with clinical outcome in 55 patients with dedifferentiated liposarcomas. *Hum Pathol*. 2017;66:86–92.
109. Kurzawa P, Mullen JT, Chen YL, Johnstone SE, Deshpande V, Chebib I, Nielsen GP. Prognostic Value of Myogenic Differentiation in Dedifferentiated Liposarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Jun;44 (6):799-804.
110. Yamashita K, Kohashi K, Yamada Y, Ishii T, Nishida Y, Urakawa H, Ito I, Takahashi M, Inoue T, Ito M, Ohara Y, Oda Y, Toyokuni S. Osteogenic differentiation in dedifferentiated liposarcoma: a study of 36 cases in comparison to the cases without ossification. *Histopathology*. 2018 Apr;72 (5):729-738.

111. Patrick L. Ware, MD, Anthony N. Snow, MD, Maya Gvalani, Mark J. Pettenati, PhD, Shadi A. Qasem, MD, MDM2 Copy Numbers in Well-Differentiated and Dedifferentiated Liposarcoma: Characterizing Progression to High-Grade Tumors, *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 141, Issue 3, March 2014, Pages 334–341.
112. Kouhara H, Hadari YR, Spivak-Kroizman T, Schilling J, Bar-Sagi D, Lax I, et al. A lipid-anchored Grb2-binding protein that links FGF-receptor activation to the Ras/MAPK signaling pathway. *Cell* 1997;89:693–702.
113. Singer S, Socci ND, Ambrosini G, Sambol E, Decarolis P, Wu Y, O'Connor R, Maki R, Viale A, Sander C, Schwartz GK, Antonescu CR. Gene expression profiling of liposarcoma identifies distinct biological types/subtypes and potential therapeutic targets in well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma. *Cancer Res* 2007;67:6626–6636.
114. Persson F, Olofsson A, Sjögren H, Chebbo N, Nilsson B, Stenman G, Aman P. Characterization of the 12q amplicons by high-resolution, oligonucleotide array CGH and expression analyses of a novel liposarcoma cell line. *Cancer Lett* 2008;260:37–47.
115. Barretina J, Taylor BS, Banerji S, Ramos AH, Lagos-Quintana M, Decarolis PL, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Genet* 2010;42:715–721.
116. Tap WD, Eilber FC, Ginther C, Dry SM, Reese N, Barzan-Smith K, Chen HW, Wu H, Eilber FR, Slamon DJ, Anderson L. Evaluation of well-differentiated/de-differentiated liposarcomas by high-resolution oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:95–112.
117. Jing, W., Lan, T., Chen, H., Zhang,Z., Chen, M., Peng, R., He, X., Zhang, H. Amplification of FRS2 in atypical Lipomatous tumour/well differentiated liposarcoma and de-differentiated liposarcoma: a clinicopathological and genetic study of 146 cases. *Histopathology*. 2018; 72, 1145–1155.
118. Gardner JM, Dandekar M, Thomas D, Goldblum JR, Weiss SW, Billings SD, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. Cutaneous and subcutaneous pleomorphic liposarcoma: a clinicopathologic study of 29 cases with evaluation of MDM2 gene amplification in 26. *Am J Surg Pathol*. 2012 Jul;36 (7):1047-51.
119. Tüzel E, Güler C, Tokyol Ç, Aktepe F, Arıkan Y. Tekrarlayan retroperitoneal liposarkom. *Türk Üroloji Dergisi* 2007; 33: 128-30. 98
120. Linehan DC, Lewiss JJ, Leung D, Brennan MF. Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected liposarcoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1637-43.

121. Nemanqani D, Mourad WA, Akhtar M, Moreau P, Rostom A, Ezzat A, Amin T. Liposarcoma: a clinicopathological study of 73 cases diagnosed at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. *Ann Saudi Med* 1999; 19: 299-303.
122. Shmookler BM, Enzinger FM. Liposarcoma occurring in children: an analysis of 17 cases and review of the literature. *Cancer* 1983; 52: 567.
123. Schneider-Stock R, Walter H, Radig K, Rys J, Bosse A, Kuhren C, Hoang-Vu C, Roessner A. MDM2 amplification and loss of heterozygosity at Rb and p53 genes: no simultaneous alterations in the oncogenesis of liposarcomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124: 532-40.
124. Pilotti S, Torre GD, Lavarino C, et al. Distinct MDM2 / p53 expression patterns in liposarcoma subgroups: implications for different pathogenetic mechanisms. *Journal of Pathology* 1997;181: 14-24.
125. Tutar E, Gedikoğlu G. Liposarkom patogenezinde p53 ve MDM2'nin rolü. *Patoloji Bülteni* 2002; 19: 75-8.
126. Laurino L, Furlanetto A, Orvieto E, Dei Tos AP. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipomatous tumors).. *Semin Diagn Pathol* 2001; 18: 258-62.
127. Orson GG, Sim FH, Reiman HM, Taylor WF. Liposarcoma of the musculoskeletal system. *Cancer* 1987; 60: 1362-70.
128. Weiss SW, Rao VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma). of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum and miscellaneous sites: a follow up study of 92 cases with analysis of the incidence of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 1051-8.
129. Reitan M, Kaalhus O, Brennhoud IO, Sager EM, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in liposarcoma. *Cancer* 1985; 55: 2482-90.
130. Evans HL. Liposarcomas and atypical lipomatous tumors: a study of 66 cases followed for a minimum of 10 years. *Surg Pathol* 1988; 1: 41.