



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**YUMUŞAK DOKU SARKOMLARINDA
SAĞKALIM SONUÇLARI VE
SAĞKALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Alper GAMLI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. İsmet TAN

ADANA - 2018

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitim süresince bilgi, beceri, tecrübe, sabır ve hoşgörülerini esirgemeyen, yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm değerli hocalarım; Prof. Dr. İsmet Tan, Prof. Dr. Hilmi Serdar Özbarlas, Prof. Dr. Cenk Özkan, Doç. Dr. Ömer Sunkar Biçer, Doç. Dr. Mehmet Ali Deveci, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Tekin ve Yrd. Doç. Dr. Melih Bağır'a teşekkür ederim. Beş yılı aşkın çalışma sürecimde zamanımın çok büyük bir kısmını paylaştığım, her konuda destek, saygı ve sevgi gördüğüm çok değerli asistan kardeşlerim ve ağabeylerime; eğitim sürecimde birlikte çalıştığımız hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yılların güzel geçmesinin sebebi, eşim ve oğluma, annem ve kız kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Alper GAMLI

Adana, 2018

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR..... | I |
| İÇİNDEKİLER | II |
| TABLO LİSTESİ..... | IV |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | V |
| KISALTMALAR LİSTESİ | VI |
| ÖZET..... | VII |
| ABSTRACT..... | VIII |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 2 |
| 2.1. Tarihçe..... | 2 |
| 2.2. Yumuşak Doku | 2 |
| 2.3. Yumuşak Doku Tümörleri..... | 3 |
| 2.4. Etyoloji | 3 |
| 2.5. Klinik..... | 4 |
| 2.6. Görüntüleme | 5 |
| 2.6.1. Direkt grafi..... | 5 |
| 2.6.2. Ultrasonografi (USG) | 5 |
| 2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)..... | 5 |
| 2.6.4. MR Görüntüleme | 6 |
| 2.6.5. Sintigrafi | 7 |
| 2.6.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)..... | 7 |
| 2.7. Biyopsi | 8 |
| 2.7.1. Biyopsi Teknikleri..... | 9 |
| 2.7.1.1. Kapalı Biyopsi..... | 9 |
| 2.7.1.2. Açık Biyopsi | 9 |
| 2.8. Evreleme..... | 10 |
| 2.8.1. Enneking Evreleme Sistemi..... | 10 |
| 2.8.2. AJCC/IUCC Evreleme Sistemi..... | 10 |
| 2.8.3. FNCLCC Derecelendirme Sistemi..... | 12 |
| 2.9. Histopatolojik Sınıflama..... | 12 |

| | |
|---|----|
| 2.10. Tedavi..... | 14 |
| 2.10.1. Cerrahi | 14 |
| 2.10.2. Radyoterapi | 15 |
| 2.10.3. Kemoterapi..... | 16 |
| 2.11. Malign Yumuşak Doku Sarkomları | 16 |
| 2.11.1 Yağ Dokusu Kökenli Tümörler..... | 16 |
| 2.11.2. Fibroblastik/Miyofibroblastik Tümörler..... | 17 |
| 2.11.3. Düz Kas Tümörleri..... | 18 |
| 2.11.4. Çizgili Kas Tümörleri..... | 19 |
| 2.11.5. Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri | 20 |
| 2.11.6. Belirsiz Farklılaşma Gösteren Tümörler | 21 |
| 2.11.6.1. Sinovial Sarkom | 21 |
| 2.11.7. Farklılaşma Göstermeyen/Sınıflandırılmayan Tümörler | 21 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 22 |
| 4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME | 25 |
| 5. BULGULAR | 26 |
| 6. TARTIŞMA | 41 |
| 7. SONUÇ ve ÖNERİLER | 52 |
| KAYNAKLAR | 53 |
| ÖZGEÇMİŞ | 60 |
| EKLER | 61 |
| Ek 1. Etik Kurul Onayı | 61 |

TABLO LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

| | |
|---|----|
| Tablo 1. Enneking Yumuşak Doku Sarkomları Evreleme Sistemi | 10 |
| Tablo 2. AJCC 8 Ekstremitte ve Gövde Yerleşimli Sarkom Evreleme Sistemi..... | 11 |
| Tablo 3. FNCLCC Derecelendirme Sistemi..... | 12 |
| Tablo 4. WHO Malign Yumuşak Doku Tümörleri Sınıflaması 4. Kılavuz ⁵ | 13 |
| Tablo 5. Olgularımızın İlk Başvuru Belirtisi ve Değerlendirme Sonrası Belirti Oranları..... | 27 |
| Tablo 6. Olguların Kitle Lokalizasyonları..... | 28 |
| Tablo 7. Olguların Enneking ve AJCC 2017 Sistemlerine göre evreleri | 29 |
| Tablo 8. Olguların Cerrahi Tipi, Yumuşak Doku Rekonstrüksiyonu ve Cerrahi Sınır Grupları | 29 |
| Tablo 9. Olguların Yaş Ortalaması Tablosu..... | 31 |
| Tablo 10. Olguların Kitle Boyutlarına Göre Sağkalımı | 31 |
| Tablo 11. Olguları Tam Gruplarına Göre Sağkalımları | 35 |
| Tablo 12. Olguları Evrelerine Göre Sağkalımları | 36 |
| Tablo 13. Olguları Cerrahi Sınır Pozitiflikleri ve Derecelerine Göre Sağkalımları | 37 |
| Tablo 14. Olguları Metastaz Durumlarına Göre Sağkalımları | 38 |
| Tablo 15. Olguların Sağkalımları | 38 |
| Tablo 16. Olguları Metastaz Durumlarına Göre Sağkalımları | 40 |
| Tablo 17. Çalışmaların YDS'lerin Cinsiyete ve Histopatolojiye Göre Dağılımı | 42 |

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

| | |
|--|----|
| Şekil 1. Olgularımızın WHO 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre tanı dağılımları... | 26 |
| Şekil 2. Olgularımızın tanı yaşına göre yaş dağılımları | 27 |
| Şekil 3. Olguların kitle lokalizasyonları | 28 |
| Şekil 4. Olguların kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görme oranları..... | 30 |
| Şekil 5. Olguların kitle boyutlarına göre sağkalımı | 32 |
| Şekil 6. Olguların kitle boyutlarına göre sağkalımı | 32 |
| Şekil 7. Olguların kitlenin yüzeysel ve derin yerleşimine göre sağkalımı | 33 |
| Şekil 8. Olguların merkezimize başvuru tipine göre sağkalımı | 34 |
| Şekil 9. Olguları tanı gruplarına göre sağkalımları..... | 34 |
| Şekil 10. Olguları tanı gruplarına göre sağkalımları | 35 |
| Şekil 11. Olguların Enneking evrelemesine göre sağkalımları..... | 36 |
| Şekil 12. Olguların AJCC evrelemesine göre sağkalımları | 37 |
| Şekil 13. Olguların sağkalımları..... | 39 |
| Şekil 14. Olguların adjuvan kemoterapi uygulamasına göre sağkalımı | 39 |
| Şekil 15. Olguları metastaz durumlarına göre sağkalımları | 40 |
| Şekil 16. Tümör boyutlarına göre hastalığa özgü sağkalım a. Brennan ve ark b. Tez çalışmamız . | 44 |
| Şekil 17. Tümör boyutlarına göre hastalığa özgü sağkalım a. Ramanathan ve ark b. Tez çalışmamız..... | 45 |
| Şekil 18. AJCC Evreleme 8'e göre hastalığa özgü sağkalım | 46 |
| Şekil 19. Kitlelerin yerleşimi ve Enneking Evreleme Sistemine göre hastalığa özgü sağkalım | 46 |
| Şekil 20. Başvuru tipine göre hastalığa özgü sağkalım | 47 |
| Şekil 21. Lokal radyoterapi alma durumuna sağkalım..... | 48 |
| Şekil 22. Cerrahi tipine göre sağkalım | 48 |
| Şekil 23. Kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda sağkalım | 49 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|---------------------------|---|
| ¹⁸F FDG | : 2-fluoro-2-deoksi-D-glukoz |
| AIDS | : Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu) |
| AJCC | : American Joint Committee on Cancer |
| APC | : Adenomatöz polipozis koli |
| BT | : Bilgisayarlı tomografi |
| CTNNB1 | : β -Katenin 1 |
| FNCLCC | : French Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer |
| GIST | : Gastrointestinal stromal tümör |
| Gy | : Gray |
| HGF/c-MET | : Hepatosit büyüme faktörü/c-mezenkimal epiteliyal geçiş |
| HHV-8 | : Human herpes virüs 8 |
| KT | : Kemoterapi |
| MPKST | : Malign periferik sinir kılıfı tümörü |
| MR | : Manyetik rezonans |
| MSTS | : Musculoskeletal Tumor Society |
| NF-1 | : Nörofibromatozis tip 1 |
| PDGFRA | : Platelet kaynaklı büyüme faktör α reseptörü |
| PET | : Pozitron emisyon tomografisi |
| PNET | : Primitif nöroektodermal tümörler |
| RB1 | : Retinablastoma 1 |
| RMS | : Rabdomyosarkom |
| RT | : Radyoterapi |
| SEER | : The Surveillance, Epidemiology, and End Results |
| SPSS | : Statistical Package for Social Sciences |
| TP53 | : Tümör proteini 53 |
| UICC | : Union Internationale Contre le Cancer |
| USG | : Ultrasonografi |
| WHO | : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü) |
| YDS | : Yumuşak doku sarkomu |
| MyoD1 | : Myojenik diferansiasyon |

ÖZET

Yumuşak Doku Sarkomlarında Sağkalım Sonuçları ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Amaç: Yumuşak doku sarkomu tanısıyla ortopedi ve travmatoloji kliniğinde tedavi edilen hastaların uzun dönem sonuçlarını ortaya koymak, sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek ve literatürdeki verilerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Ortopedi Travmatoloji Polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvurmuş ve WHO 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre malign yumuşak doku sarkomu tanısı ile Ocak 2002 - Aralık 2015 tarihleri arasında merkezimizde cerrahi eksizyon uygulanmış ve takip edilmiş 102 olgu, hasta dosyalarından ve hastane sisteminden retrospektif olarak taranmış, Ocak 2018 tarihine kadar takipleri kayıt altına alınmıştır.

Bulgular: Tedavi edilen 102 hastanın WHO 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre, 16 hasta liposarkom (%15,7), 15 hasta fibrosarkom (%14,7), 10 hasta leiomyosarkom (%9,8), 7 hasta rabdomyosarkom (%6,9), 1 hasta anjiyosarkom, (%1), 1 hasta kondroosseöz tümör (%1), 13 hasta malign periferik sinir kılıfı tümörü (%12,7), 13 hasta diferansiyasyonu belirsiz tümör grubu (%12,7), 26 hasta indifferansiye/sınıflandırılmayan tümör grubu (%25,5) tanısı aldı. Liposarkomlar için 5 yıllık sağkalım %58,7 iken, indifferansiye/sınıflandırılmayan tümörler için %29,2'dir. 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım ≤ 5 cm kitlelerde %68,2, 5-10 cm kitlelerde %44,0, >10 cm kitlelerde ise %26,1 bulunmuştur. AJCC ve Enneking Evreleme Sistemleri prognostik öneme sahiptir. Adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerinde etkisi olmamıştır. Çalışmamızda tanıdan son kontrole kadar geçen süre ortalama $82,7 \pm 9,1$ aydır. Merkezimizde gerçekleşen cerrahi tedaviden itibaren hastalıktan bağımsız 5 yıllık sağkalım %42,8, hastalığa özgü sağkalım %45,6'dır. Lokal nüks veya uzak metastaz olmadan hastalısız sağkalım 1 yıl için %61,8, 5 yıl için %32,1'dir. Metastaz olmadan 5 yıllık sağkalım %48,1'dir

Sonuç: Yumuşak doku sarkom hastalarında prognozu etkileyen faktörler histopatolojik grup, tümörün boyutu ve evresidir. Kemoterapi uygulanması prognozu etkilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Yumuşak doku sarkomu, malign, cerrahi eksizyon, sağkalım.

ABSTRACT

Survival Results in Patients with Soft Tissue Sarcoma and Factors Affecting Survival

Objective: The purpose of the study is to demonstrate the long term consequences and determine the factors affecting survival in patients diagnosed with soft tissue sarcoma who have been treated in orthopedics and traumatology department. Comparison of our data with the literature is also aimed.

Material & Method: 102 patients who referred between January 2002 – December 2015 with any complaint to Cukurova University School of Medicine Orthopedics and Traumatology Department and diagnosed with soft tissue sarcoma according to WHO 2013 are recruited in the study. Participants are selected only if they are followed up during and after treatment. These cases are scanned from patient files and hospital data system and relevant data were recorded until January 2018.

Results: In 102 patients; 16 patients (15,7 %) were diagnosed with liposarcoma, 15 patients (14,7 %) were fibrosarcoma, 10 patients (9,8 %) were leiomyosarcoma, 7 patients (6,9 %) were rhabdomyosarcoma, 1 patient (1 %) was angiosarcoma, 13 patients (12,7%) were malignant peripheral nerve sheath tumor, 13 patients (12,7%) were tumors of uncertain differentiation and 26 patients (25,5 %) were undifferentiated/unclassified soft tissue tumor according to WHO 2013 soft tissue tumors classification, respectively. In our study, average duration from initial diagnosis to final control was $82,7 \pm 9,1$ months. Overall survival in patients who went under surgery in our hospital was 42,8 % whereas disease specific survival rate was 45,6 % at 5 years. Disease specific survival rate at 5 years was 68,2 % in patients with tumors ≤ 5 cm, 44 % in patients with 5-10 cm tumor size and 26,1% with tumor size >10 cm respectively. Recurrence-free survival was found to be 61,8% for the 1st year and 32,1% at 5 years. Distant disease-free survival was found as 48,1% at 5 years. AJCC and Enneking Staging Systems have prognostic value on survival. Adjuvant chemotherapy has no significant effect on survival.

Conclusion: Histopathological group, tumor size and stage are the factors that affect the prognoses in patients with soft tissue sarcoma. Chemotherapy did not have a significant effect on prognosis.

Key words: Soft tissue sarcoma, malignant, surgical excision, survival.

1. GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomu (YDS) iskelet dışı epitelial olmayan doku tümörüdür.¹ Eski çağlardan beri bilinmesine rağmen, tanı ve özellikle cerrahi tedavideki gelişmeler 20. yüzyılın sonlarında meydana gelmiştir.²

Yumuşak doku, vücut ağırlığının %75'ini oluşturmasına rağmen, tümörleri erişkin tümörlerin %1'ini, pediatrik dönem tümörlerin ise %15'ini oluşturur.³ YDS, mezenkimal dokudan köken alır ve benzediği yumuşak dokuya göre gruplandırılır.⁴ YDS'ler vücudun herhangi bir yerinde görülebilir; agresif, yıkıcı ve invazif karakterdedir.² Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization -WHO) 12 ayrı grupta 60'in üzerinde ekstremitte ve gövde yerleşimli YDS histolojisi tanımlamıştır, bunların yalnız 37'si metastaz potansiyeli taşıdığından malign olarak değerlendirilmektedir.^{5,6} Başlıca ekstremitte yerleşimli YDS'ler; çocukluk çağında sık görülen rabdomyosarkom (RMS), erişkin dönemde görülen liposarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) ve pleomorfik sarkomdur.⁷

Ekstremitte yerleşimli YDS'lerde metastaz sıklıkla hematojen yolla akciğere olur, lenf nodu metastazı az görülür.⁸ Tedavi öncesi görüntüleme yöntemleri tümörlerin lokal durumu, evreleme, biyopsi ve cerrahi planlamada yol göstericidir.⁵ Klinik değerlendirme, görüntüleme ve biyopsi sonrası histopatolojik değerlendirme ile doğru tanı konabilir.⁴ Evreleme sistemleri hem cerrahi planlamada, hem de prognozu belirlemede yardımcıdır.⁹⁻¹¹

Ekstremitte yerleşimli YDS'lerde tedavide tercih edilen geniş eksizyon ve lokal radyoterapi (RT) uygulanması tümörün lokal kontrolünü sağlar. Kemoterapi (KT) tedavisinin yeterli tümör kontrolü sağlayamaması ve hastaların yaklaşık olarak yarısında meydana gelen uzak organ metastazına bağlı ölümler YDS tedavisinde en önemli problemdir.²

Çalışmamızı planlarken, 15 yıllık süreçte cerrahi eksizyon ile tedavi ettiğimiz ve düzenli takibi olan ekstremitte yerleşimli 102 malign YDS olgusunu retrospektif olarak değerlendirip, sağkalımı ve sağkalım etkileyen prognostif faktörleri belirlemeyi amaçladık. WHO 2013'te üstünde durulan malign tümör sıfatını, literatürdeki geniş YDS olgu serileri ile karşılaştırıp, farklılıkları saptadık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Yumuşak doku tümörleri ilk olarak Eber Tıp Papirüs'ünde (MÖ. 1500) yağlı bir tümör olarak yer almış, eğer ekstremitelerde yerleşimli büyük bir kitle değilse, bıçak ile tedavi edilmesi gerektiği yazılmışken; Hipokrat (MÖ. 460-375) bu tümörün yaşlı insanların kol ve uyluklarında ortaya çıktığını farketmiş, Galen (M.S. 130-200) ise 'etli yumru' anlamına gelen Yunanca *sarx* kelimesinden köken alan sarkomları, lipom gibi iyi huylu tümörlerden ayırmış ve kanser kitlesine cerrahi girişimden uzak durulmasını tavsiye etmiştir.^{12,13} 1700'lü yıllarda anatomik ve mikroskopik çalışmalar sonrası cerrahi tedavi tekrar gündeme gelmiştir.¹² John Hunter (1728-1793) tümörün çevre yumuşak dokuyla beraber çıkarılmasını gerektiğini belirtmiştir ve öğrencisi Abernethy (1764-1831) anatomik yapıyı temel alan ilk sarkom sınıflamasını önermiştir.¹² İlk olarak 1800'lü yıllarda sarkomların hücresel morfolojileri ortaya konulmuş, tümörler farklılaştıkları dokuya göre isimlendirilmeye başlanmış, farklılaşmayan tümörler için iğsi hücreli, yuvarlak hücreli, dev hücreli gibi tanımlamalar kullanılmıştır.¹²

İlk olarak 20. yüzyılın ortalarında, cerrahi öncesi rutin açık biyopsi yapılması önerilmişti. O yıllarda ekstremitelerde sarkomları amputasyonla tedavi edildiğinden kontaminasyonun önemi yoktu.¹ Ancak 1970 sonrasında ortaya konulan WHO histolojik sarkomları sınıflaması, American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sistemi, Enneking'in eksizyonun tanımı ve RT uygulamalarının gelişmesi ile birlikte ekstremitelerde koruyucu cerrahi ön plana çıkmış ve günümüzde sıklıkla tercih edilen cerrahi yöntem olmuştur.^{12, 14-16}

2.2. Yumuşak Doku

Yumuşak doku, retikuloendotelial sistem, glia ve çeşitli parankimal organların destek dokuları dışında kalan, vücudun epitelial olmayan iskelet dışı dokusudur. İstemli kas, fibröz doku, tendon ve ligamanlar, yağ doku ve bu dokuların damar yapılarının endotelini temsil eder. Periferik sinir sistemi de, tümörlerinin benzer tanı ve tedavi özellikleri nedeniyle bu grupta yer alır. Embriyolojik olarak mezoderm ve kısmen nöroektodermden gelişir.¹

2.3. Yumuşak Doku Tümörleri

Yumuşak doku tümörleri, diferansiyasyon gösterdiği dokuya göre sınıflandırılan oldukça heterojen bir tümör grubudur.¹ Yumuşak doku tümörlerinin gerçek sıklığı bilmek mümkün olmasa da, malign YDS'ler oldukça küçük bir kısmını oluşturur. Malign YDS'ler, lokal, agresif, invaziv, yıkıcı büyüme gösteren ve uzak metastaz potansiyeli yüksek olan tümörlerdir. Tüm kanserlerin % 1,5 kadarını oluşturur ve sıklığı erişkinlerde 100,000'de 18,2'dir.⁷ 0-14 yaş arası çocuklarda çok nadir görülür, Asya ülkelerinde sıklık milyonda 3 iken, Kuzey Amerika'da milyonda 12'dir. YDS'lerin yarısı RMS'dir, bu nedenle bu yaş grubunda YDS'ler, RMS ve RMS olmayan tümörler olarak adlandırılır.¹⁷ Cinsiyetler arası sıklık benzerdir. Amerika Bileşik Devletleri'nde 2017'de 12,390 yeni YDS tanısının konulacağı, YDS nedeniyle 4990 kişinin öleceği tahmin edilmiştir.¹⁸ WHO, 12 ayrı grupta 60'ın üzerinde ekstremitte ve gövde yerleşimli YDS histolojisi tanımlamıştır, bunların yalnız 37'si metastaz potansiyeli taşıdığından malign olarak değerlendirilmiştir.^{5,6} Ekstremitte yerleşimli erişkin dönem YDS'lerin başlıcaları liposarkom, leiomyosarkom, fibrosarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) ve pleomorfik sarkomdur.⁷

2.4. Etyoloji

Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) hastalarındaki nörofibromlardan gelişen MPKST haricinde, sarkomların benign bir kitleden gelişmesi nadirdir. Etyolojide birçok faktör suçlansada, YDS patogenezi iyi bilinmemektedir.¹ Tek bir faktörün etkisindense, birden çok faktörün birikimli etkisiyle oluştuğu düşünülmektedir.¹

Travma sonrası YDS gelişen olgular, implant ile ilişkili olgular ve YDS ile travmanın ilişkisini gösteren çalışmaların yanında, travma sonrası hastanın dikkatinin mevcut olan tümöre verdiği de düşünülmüştür.^{1,19-22} Kronik inflamasyonun hepatosit büyüme faktörü/c-mezenkimal epiteliyal geçiş (HGF/c-MET) sinyal yolu üzerinden YDS gelişmesine neden olabileceği gösterilmiştir.²³

YDS gelişiminde kimyasal ajanlar da suçlanmaktadır.²⁴ Tarım ilaçlarından başlıca fenoksiasetik asid türevleri, klorofenoller, dioksin, thorotrast, vinil klorid ve arsenik ile YDS ilişkisini gösteren birçok yayın vardır.²⁵

Radyasyon sonrası sarkom gelişimi çok nadir olmakla beraber prognozu kötüdür.²⁶ Sarkom gelişme riski doz ile alakalıdır. Radyasyon sonrası gelişen YDSlerin

%70'i indifferansiye pleomorfik sarkomdur ve ekstremitte yerleşimli kitlelerde 5 yıllık sağkalım %30'dur.¹

NF-1 (von Recklinghausen hastalığı), Li-Fraumeni sendromu, retinoblastom, Gardner sendromu (ailesel adenomatöz polipozis), Osler-Weber-Rendu sendromu hastalarının YDS genetik yatkınlı detaylı çalışılmıştır.² Bir grup sarkom, gastrointestinal stromal tümörlerdeki (GİST) platelet kaynaklı büyüme faktör α reseptörü (PDGFRA) mutasyonları, desmoid tümörlerdeki adenomatöz polipozis koli (APC) geni kaybı ve β -Katenin 1 (CTNNB1) mutasyonları gibi translokasyonlar, füzyon genleri, noktasal mutasyonlar gibi spesifik mutasyonlar ile karakterizedir.² Bir grup sarkom ise, tümör protein 53 (TP53) ve retinoblastoma (RB1) mutasyonları ve delesyonları ile karşımıza çıkan nonspesifik genetik değişiklikler ile ilgilidir.² NF - 1'de hayat boyu YDS gelişme ihtimali % 45'tir.² Retinoblastom hastalarında görülen ikinci primer tümör sıklıkla YDS'dir.²⁷

Çocukluk çağı acquired immune deficiency syndrome (AIDS) ve transplantasyon gibi bağışıklık sistemini baskılayan durumlarda ortaya çıkan leiomyosarkom ile Epstein-Barr virüsünün ilişkisi gösterilmiştir.²⁸ Erişkin yaşta immunsupresyon ile sıklığı arttığı bilinen Kaposi sarkom dışında, leiomyosarkoma ve anjiyosarkoma sık rastlanır.²⁹ Kaposi sarkom ile human herpesvirus 8 (HHV-8) bağı bilinmektedir.¹

2.5. Klinik

Yumuşak doku tümörü, 1/3 olguda ağrılı, 2/3 olguda ağrısız kitle ile görülür. Hastalar kitlelerini genelde bir travma ile ilişkilendirme eğilimindedir, bu nedenle hatalı olarak hematoma tanısı konulabilir.¹ Tümör büyüklüğü, yerleşimi, kıvamı, hareketliliği, damar komşuluğu muayene edilmelidir. 5 cm'den büyük, fasya altı derin yerleşimli hızlı büyüyen, immobil ve ağrılı kitleler malignite açısından uyarıcı olmalıdır. Kitlenin bası etkisi veya invazyon sonucu periferik nöropati yapıp yapmadığı tinel bulgusu ile kontrol edilmelidir.³¹ Bölgesel lenf nodları muayene edilmelidir. Ekstremitte yerleşimli YDS'ler sıklıkla hematogen metastaz yapıyor olsalar da, %15 lenf metastazı yaptığı bilinmektedir.¹

2.6. Görüntüleme

2.6.1. Direkt grafi

Kitle ve ağrı şikayetiyle polikliniğine başvuran hastadan öncelikle istenecek tetkik ilgili bölgenin iki yönlü düz grafiğidir. Sarkom tanısı veya şüphesi durumunda metastaz varlığının görülmesi için posteroanterior akciğer grafisi ilk başvuruda istenmelidir.³¹ Direkt grafiğelerde, kemik komşuluğundaki bir yumuşak doku tümörü, kemik korteksini incelttiği, hatta kemiği deforme ettiği görülebilir. Kemik dokuya yayılan bir yumuşak doku sarkomunda kırık riski açısından uyarıcıdır.

Sinovial sarkomlarda %30'a varan oranlarda, liposarkomlarda, ve ekstraskeletal osteosarkomlarda görülen amorf kalsifikasyonlar, periferik mineralizasyon gösteren miyozitis ossifikandan direkt grafiğinden ayrılabilir.³²

2.6.2. Ultrasonografi (USG)

Yumuşak doku tümörlerinde ultrasonografik (USG) görüntüleme ulaşılabilir, pratik ve noninvaziv bir yöntem olarak önemi korumaktadır.⁵ Özellikle el bölgesinde küçük ve orta ölçekli lezyonların çapını ve yayılımını, fasya ve eklem ilişkisini çok iyi gösterir.

Yakın tarihli yayınlarda dokuların gerilebilme yeteneğinden yararlanarak yapılan elastografi, malign ve benign lezyonları ayırt etmede yararlı olduğu gösterilmiştir.³³⁻³⁵ USG, derin yerleşimli, palpe edilemeyen kitlelerden perkutan iğne biyopsisi almada yardımcıdır. Nekroz kavitesinden kaçınarak tümör dokusundan parça alabilmeyi sağlar. Cerrahi sonrası erken nüksün takibinde yararlı ve ucuz bir yöntemdir, şüphe anında biyopsi almaya olanak sağlar.³⁶

2.6.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, kemik doku ile yumuşak doku sarkomlarının ilişkisini, varsa kemik invazyonunu, kitlenin kalsifikasyonunu en iyi gösteren görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle pelvis ve retroperitoneal yerleşimli YDS'lerde BT öncelikle tercih edilir. Lezyonun çevre dokuya invazyonunu, damar sinir yapılarıyla olan ilişkisini göstermede Manyetik Rezonans (MR) kadar değerli olduğu gösterilmiştir.³⁷ Başka bir nedenden dolayı MR çekilemeyen hastalarda hem tanı hem de takipte kontrastlı BT'den yararlanılabilir.⁵ Cerrahi planlamada kitlenin damar yapıları ile ilişkisini

değerlendirmede BT anjiografi uygulanabilir. Ekstremitelerde yerleşimli yumuşak doku sarkomları sıklıkla akciğere metastaz yaptığından kontrastsız ince kesit toraks BT istenmelidir.³¹

2.6.4. MR Görüntüleme

Yumuşak dokuların detaylı ve üç boyutlu ayrımını sağladığı, YDS'lerin tanı, lokal evreleme, tedavi planlaması ve takibinde öncelikle tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Ekstremitelerde koruyucu bir cerrahi planlanıyorsa düzgün bir MR görüntülemenin ve evrelemenin önemi artmaktadır. Bu nedenle görüntüleme her zaman biyopsiden önce yapılmaz, çünkü biyopsi sonrası oluşan hematoma ve ödem, MR kontrastlı olsun ya da olmasın, lokal evrelemeyi bozar.² Ek olarak MR bulguları, cerrahinin yaklaşımını ve planlamasına da doğrudan bilgi verir, bu nedenle ilgili anatomik kompartmanın tamamını içeren görüntüler alınması idealdir. Anatomik ilişkilerin en iyi değerlendirildiği aksiyal görüntülemenin proksimal ve distal kesitleri asla patolojiyi veya onu çevreleyen ödem devam ederken sonlanmamalıdır.⁵

Tümöral lezyonun tanımı için hem yağ dokudan hem de kas dokusundan ayrımı yapılmalıdır. T1 görüntüler yağ hiperintens görünür ve anatomik yapının incelemesi için en uygun sekanstır. Yağlı kemik iliğini tümöral infiltrasyonu hipointens görünümü ile ayırtedildir. T1 görüntülerde yağ içeriği az olan tümörler yağ dokudan kolayca ayrılırken, kas dokusu ile benzer parlaklığa sahiptir. Aksiyal görüntüler kitlenin cilt altı yağ dokusuna, intermuskuler yağ planlarına, damar sinir çevreleyen yağ dokuya ve anatomik yapılara göre yerleşimi hakkında bilgi verir. T1 hiperintens tümörlerin tüm bu yapılardan ayrımı yapılamazken, kas kitle ayrımı mümkün olur. Aynı görüntüler yağ baskılama tekniği ile elde edilmiş FS T1 (fat suppressed) görüntüler ile karşılaştırılarak, kitlenin tüm dokulardan ayrımı sağlanır. FS T1 görüntüler, T1 de sinyali kasta daha parlak olduğu bilinen dokuların seçici olarak baskılanması ve sonunda tümöral dokunun parlak sinyalinin seçilmesini sağlar.⁵

T2 görüntüler ise sıvının parlak olarak görüldüğü görüntülerdir. Bu görüntülerde kasa göre hiperintens olan tümör ve çevresindeki ödem, hipointens kaslardan ayrılır ve cerrahi geniş eksizyonun sınırlarının belirlenmesini sağlar. Tümör çevresindeki ödem, sıklıkla mikronodüller içerebildiğinden, tümör ile beraber en blok çıkarılması önerilmektedir.

Gadolinum içeren intravenöz kontrast madde kullanılarak elde edilen görüntülerde, patolojik lezyonun solid, kistik veya nekrotik iç yapısı ortaya konulabilir.³¹ Bununla birlikte, tümörün postoperatif skar dokusu gibi iyi vaskülerize olmayan dokularda nüks etmesi gibi durumlarda, gadolinyum verilmesi yarar sağlayamayabilir.⁵

İndiferansiye pleomorfik sarkom gibi infiltratif tümörlerde MR görüntüleme kuyruk bulgusu iyi değerlendirilmeli, geniş eksizyon sınırları içine alınmalıdır.³⁸⁻³⁹ Cerrahi sonrası geride bırakılan kuyruk tümör, postop MR görüntülerde cerrahi insizyon ile ilgili bir takım değişiklikler gibi değerlendirilirse, nüks tanısı gecikebilir.⁴⁰

2.6.5. Sintigrafi

Kemiğe yakın tümörlerde kemik invazyonunu göstermede yararlıdır.⁵ Myokard perfüzyonunu değerlendirmede kullanılan talyum sintigrafisi yumuşak doku tümörlerini benign ve malign ayırımında değerli bulunmuştur.⁴¹

2.6.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET/BT kombinasyonunun yumuşak doku sarkomlarında teşhis, evreleme, tedaviye yanıt ve takipte yeri vardır. Hem primer YDS'lerin teşhisinde hem de metastazlarının gösterilmesinde değerlidir.⁴² Lenf nodu metastazı tespit etmede diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür.⁴³ PET/BT tümöral kitleden alınan biyopsinin metabolik olarak aktif olan yerden alınmasına yardımcı olur. Histopatolojik inceleme yeterli materyalin için yeterli olmasını sağlar, girişim sayısını azaltır ve doğru tanı konulmasına imkan verir.⁴⁴

PET, yumuşak doku kitlelerinin 2-fluoro-2-deoksi-D-glukoz (¹⁸F FDG) metabolizmalarına göre düşük dereceli malignitelerle yüksek dereceli maligniteleri ayırmada başarılıdır.⁴⁵ Kemoterapi sonrası tümöral dokunun tedaviye yanıtını değerlendirebilir.⁴⁶ FDG metabolizmasının standardize tutulum değerinin *standard uptake value* (SUV) hasta sağkalımı ve hastalığın prograsyonu için bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir.⁴⁷

PET düşük dereceli maligniteleri benign lezyonlardan ayırtetmekte güvenilir değildir.⁵ Tümöral kitlenin anatomik yerleşimi ve yapılarla ilişkisini göstermede MR kadar yardımcı değildir.⁵ Metabolik ve anatomik görüntülemeyi tek tarayıcıda bileştiren

PET/MR ile bu sorun aşılmıştır.⁴⁸ Akciğer metastazı takibinde BT, PET/BT'den başarılıdır. Bu durum BT sırasında hastanın zorlu inspiryumda beklemesi, PET/BT normal nefes alış sırasında çekilmesi ve akciğer kollapsının yalancı pozitif bulgular vermesine bağlanmıştır.⁴³

2.7. Biyopsi

Biyopsi, tanı ve tedavi planlamasının en kritik aşamasıdır. Tanıya giden kestirme yol değil, tanıdaki en son adımdır.³ Kas iskelet sistemi lezyonlarında klinik muayene, görüntüleme ve histopatolojiden biri eksikse, tanıdan şüphe duyulmalıdır.³

Yumuşak dokunun birçok iyi huylu patolojisinin tanısı klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile tanı konur ve cerrahi eksizyon öncesi biyopsiye gerek duyulmaz. Hızlı büyüyen, kısa zamanda büyük boyutlara ulaşmış, ağrılı kitlelerde maligniteden şüphelenmeli ve onkoloji disiplini ile birlikte hareket edilmelidir. Tanı ve evrelemede yapılan bir hata, tüm prognozu olumsuz etkileyebilmektedir.¹

Yumuşak doku malignitesinden şüphelenildiğinde, öncelikle tedavi ve takibin hangi merkezde yapılacağı belirlenmelidir. Biyopsi kararı verildiğinde, uygun kontrastlı MR görüntülerini bulunduğu emin olunmalıdır. Biyopsi sonrası çekilen MR görüntülerinde gerçek ve yapay radyolojik değişiklikler oluşacağından, MR yorumu değişecektir.³

Minimal invaziv bir teknikte, cerrahi tedaviyi zorlaştırmayacak şekilde, histopatoloji için yeterli miktarda materyali tek seferde almak hedeflenmelidir. Karsinomlarda, kitle homojendir ve alınan her parça histopatolojiyi doğru yansıtır. Sarkomlarda ise bölgesel histopatolojik farklılıklar farklı bölgelerden parçalar almayı gerektirir. Santral nekrotik dokudan alınan parçalar histopatolojik değerlendirme için yetersizdir ve biyopsinin tekrarı gerekir.³ Parçanın alınacağı bölge için MR görüntülerde kontrastlanan alanlar, PET'te metabolik aktif olan alanlar seçilmelidir.^{44,49}

Biyopsi traktı tümör dokusu ile kontamine olarak değerlendirilmeli ve tümör ile beraber eksize edilmelidir. Bu nedenle biyopsi girişi veya insizyonu planlanan cerrahi insizyon üzerinde olmalıdır. Biyopsi traktı tek bir kompartman ile ilişkili olmalıdır. Hem biyopsi sırasında zarar vermemek, hem de eksizyon sırasında koruyabilmek için nörovasküler yapılardan uzak kalınmalıdır. Histopatolojik inceleme için bir kitleden biyopsi alındığında, ayırıcı tanıda enfeksiyon da düşünülerek kültür alınmalıdır.¹

2.7.1. Biyopsi Teknikleri

Herhangi bir insizyon yapılmadan, cildin bir iğne ile delinmesi sonrası biyopsi alınması kapalı biyopsi tekniğidir. Minimal invaziv olması, lokal anestezi ile yapılabilmesi nedeniyle öncelikle tercih edilir. Uygun cilt insizyonu sonrası tümör dokusunun bir kısmının ya da tamamının çıkarıldığı yöntem açık biyopsidir. Açık biyopsi, histopatoloji için yeterli bir miktarda doku sağladığı için daha kesin sonuç verir, fakat daha büyük insizyon daha çok kanamaya ve daha büyük bir alana tümör ekilimine neden olabileceği için, nihai cerrahide daha büyük bir alanın tümör ile beraber çıkarılmasını gerektirir. Olası kanamayı azaltmak için trombosit sayısı ve kanama faktörleri biyopsi öncesi kontrol edilmelidir.

2.7.1.1. Kapalı Biyopsi

Yumuşak doku sarkomlarında 0,7 mm çapından küçük ince iğne ile aspirasyon ile elde edilen hücreler yeterli histopatoloji materyal sağlayamadığından tercih edilmez.⁴⁹

Kalın iğne biyopsisi (*core needle biopsy (CNB) ve Tru cut*) tümörden uzun silindirik bir doku parçası alır ve bu YDS'ler için yeterli inceleme materyalini sağlar.⁵⁰ Kapalı biyopsi traktında tümör ekilimi olduğu gösterilmiştir, fakat YDS'lerde biyopsi traktının çıkarılmasının lokal nüks açısından fark yaratmadığı görülmüştür.^{51,52} Kapalı biyopsi kitlenin palpe edilemediği durumlarda USG veya BT yardımıyla uygulanabilir. İnceleme sonucu materyal yetersiz bulunduysa, kapalı veya açık biyopsi tekrarlanmalı, biyopsi basamağı atlanmamalıdır.³

2.7.1.2. Açık Biyopsi

Kapalı biyopsinin yeterli olmadığı, histopatoloji için daha fazla miktarda dokunun gerekli olduğu durumlarda tercih edilir. Tümörün bir parçası çıkarılıyorsa insizyonel biyopsi, tamamı çıkarılıyorsa eksizyonel biyopsi adını alır. Biyopsi insizyonu, planlanan nihai cerrahinin insizyonu üzerinde ve longitudinal olmalıdır. Kompartmanlar arasında anatomik yapıları disseke ederek kitleye ulaşmak yerine, tümör cerrahisine uygun olarak tek bir kompartman içinde kalarak ve diseksiyon yapmadan derin kesilerle tümöre ulaşmak gerekir. Bu şekilde çıkarılacak biyopsi traktı tek bir kompartman içine sınırlandırılmış olur. Örnek parça alındıktan sonra kanama

kontrolü yapılmalı, insizyonun hemen devamından çıkarılacak bir dren yerleştirilmeli ve tüm katlar birlikte sıkı bir şekilde kapatılarak kanama kontrol altına alınmalıdır³.

2.8. Evreleme

Yumuşak doku sarkomunun doğal seyrine, tümörün histopatolojisi, çapı ve yayılımı etki eder. İdeal bir evreleme sistemi pratik ve tekrarlanabilir olmalıdır. Tümör evrelemede amaç, prognozu öngörmek ve tedaviyi planlarken sonucu olumlu yönde etkileyecek kararları alabilmektir. Evreleme sistemleri klinikler arası iletişimi sağlarken, kanser araştırmalarını da kolaylaştırmaktadır.⁵³

2.8.1. Enneking Evreleme Sistemi

Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) 1980 yılında William Enneking'in Florida Üniversitesi verilerini temel alan bir evreleme sistemini yayımlamıştır.¹⁶ Enneking evreleme sistemi olarak bilinen bu sistem, görüntüleme sistemlerinin yeterli olmadığı bir dönemde, ekstremiteler yerleşimli lezyonların bir kompartman ile sınırlanmasına göre, geniş veya radikal eksizyon cerrahisine yol gösterdiği için yaygın kabul görmüştür.⁵ Düşük dereceli tümörler (G1) evre I, yüksek dereceli tümörler ise (G2) Evre II olarak değerlendirilir ve lezyonun anatomik kompartmandan taşmasına göre alt tiplendirme yapılır (T1, intrakompartmantal veya T2 ekstrakompartmantal). Bölgesel lenf nodu metastazı veya uzak metastaz varlığında tümör Evre III'tür.⁹ Bu tabloya aşağıda yer verilmiştir.

Tablo 1. Enneking Yumuşak Doku Sarkomları Evreleme Sistemi

| Evre | Derece | Lokalizasyon | Metastaz |
|------|--------------|--------------------------|----------|
| IA | Düşük (G1) | Intrakompartmantal (T1) | M0 |
| IB | Düşük (G1) | Ekstrakompartmantal (T2) | M0 |
| IIA | Yüksek (G2) | Intrakompartmantal (T1) | M0 |
| IIB | Yüksek (G2) | Ekstrakompartmantal (T2) | M0 |
| III | Herhangi (G) | Herhangi (T) | M1 |

2.8.2. AJCC/IUCC Evreleme Sistemi

American Joint Committee for Cancer (AJCC) 1959'da kurulduğunda kullanışlı bir evreleme sistemi ortaya koymayı amaçlamış ve 1977 yılında ilk kılavuzu yayımlamıştır.¹⁵ 2017 yılında yayımlanan 8. Kılavuz (AJCC 8) önceki kılavuzlarda

olduğu gibi, Avrupa *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC) TNM evreleme sistemini temel almakla beraber lenfatik yayılımı evre IV kabul ederek bu sistemden ayırır.¹¹ AJCC 8, önceki kılavuzdan farklı olarak lezyonun anatomik yerleşimine göre ayrı sistemler önermiştir (Tablo 2).¹⁰ Tümörün derin veya yüzeysel yerleşimi tümör tanımından çıkarılmış fakat tümör boyutu detaylandırılmıştır.^{10,54} AJCC/IUCC evresi genel sağkalımı öngörür. İyi differansiye tümörlerde, küçük ve yüzeysel tümörlerde, bölgesel yayılım veya uzak metastaz olmadığı durumlarda prognoz daha iyidir. Ekstremitte yerleşimli sarkomlarda 5 yıllık sağkalım evre I ve II’de %80-90, evre III’te %56, evre IV hastalarda %20 den azdır.⁵

Tablo 2. AJCC 8 Ekstremitte ve Gövde Yerleşimli Sarkom Evreleme Sistemi

| Primer Tümör Tanımı (T) | | | | |
|---|--|------------|----|------------|
| T Kategorileri | T Kriterleri | | | |
| TX | Primer tümör değerlendirilemedi | | | |
| T0 | Primer tümöre ait kanıt yok | | | |
| T1 | Tümör en geniş yerinde ≤ 5 cm | | | |
| T2 | Tümör en geniş yerinde >5 cm veya ≤ 10 cm | | | |
| T3 | Tümör en geniş yerinde >10 cm veya ≤ 15 cm | | | |
| T4 | Tümör en geniş yerinde >15 cm | | | |
| Bölgesel Lenf Nodu Tanımı (N) | | | | |
| N Kategorileri | N Kriterleri | | | |
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok ya da bilinmiyor | | | |
| N1 | Bölgesel lenf nodu metastazı var | | | |
| Uzak Metastaz Tanımı (M) | | | | |
| M Kategorileri | M Kriterleri | | | |
| M0 | Uzak metastaz yok | | | |
| M1 | Uzak metastaz var | | | |
| Derecelendirme (G) (FNCLCC derecelendirme sistemini temel alır.) | | | | |
| G | G Tanımı | | | |
| GX | Derece değerlendirilemedi | | | |
| G1 | Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 2,3 | | | |
| G2 | Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 4,5 | | | |
| G3 | Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 6,7,8 | | | |
| AJCC Prognostik Evre Grupları | | | | |
| IA | T1 | N0 | M0 | G1,GX |
| IB | T2,T3,T4 | N0 | M0 | G1,GX |
| II | T1 | N0 | M0 | G2,G3 |
| IIIA | T2 | N0 | M0 | G2,G3 |
| IIIB | T3,T4 | N0 | M0 | G2,G3 |
| IV | Herhangi T | N1 | M0 | Herhangi G |
| IV | Herhangi T | Herhangi N | M1 | Herhangi G |

2.8.3. FNCLCC Derecelendirme Sistemi

AJCC Evrelemesi *Federation Nationale des Centers de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) derecelendirme sistemini kullanır (Tablo 3). Tümörün derecesi, tümör hücrelerinin diferansiyasyonuna, mitoz sayısına ve nekroz oranına göre belirlenir.

Tablo 3. FNCLCC Derecelendirme Sistemi

| |
|---|
| Tümör Diferansiyasyonu Skoru |
| <ul style="list-style-type: none">• 1: Normal erişkin mezenkimal dokuya çok benzeyen sarkomlar (örneğin, düşük grade leiomyosarkom)• 2: Histolojik tiplendirme yapılabilen sarkomlar (örneğin, miksoid liposarkom)• 3: Embriyonel ve diferansiye edilemeyen sarkomlar, tipi şüpheli sarkomlar, sinoviyal sarkomlar, yumuşak doku osteosarkomu, yumuşak doku Ewing sarkomu/Primitif Nöroektodermal Tümörler (PNET) |
| Mitoz Sayısı Skoru |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor 1: 0-9 mitoz her 10 HPF alanda• Skor 2: 10-19 mitoz her 10 HPF alanda• Skor 3: 20'den fazla mitoz her 10 HPF alanda |
| Tümör Nekroz Skoru |
| <ul style="list-style-type: none">• Skor 0: Nekroz yok• Skor 1: <%50 nekroz• Skor 2: >%50 nekroz |
| Histolojik Grade |
| <ul style="list-style-type: none">• Grade 1: Toplam skor 2,3• Grade 2: Toplam skor 4,5• Grade 3: Toplam skor 6,7,8 |
| HPF= A high power field 0,1734mm ² |

2.9. Histopatolojik Sınıflama

WHO 2013 yılında yayımladığı 4. kılavuzunda YDS'leri histolojik diferansiyasyonlarına göre 12 gruba, davranışlarına göre ise, benign tümörler, agresif ama metastaz potansiyeli zayıf olan intermediate tümörler, metastazın görüldüğü malign tümörler olarak 3 alt gruba ayırmıştır (Tablo 4).⁵ Bu kılavuzda malign fibröz histiositom tanı grubu kaldırılmıştır.⁶

Tablo 4. WHO Malign Yumuşak Doku Tümörleri Sınıflaması 4. Kılavuz⁵

| |
|--|
| |
| Grup 1 Yağ Dokusu Kökenli Tümörler |
| Dedifferansiye liposarkom |
| Miksoid liposarkom |
| Pleomorfik liposarkom |
| Liposarkom (belirtilmemiş) |
| Grup 2 Fibroblastik/Miyofibroblastik Tümörler |
| Erişkin fibrosarkom |
| Miksofibrosarkom |
| Düşük dereceli fibromiksoid sarkom |
| Sklerozan epiteloid fibrosarkom |
| Grup 4 Düz Kas Tümörleri |
| Leiomyosarkom (deri hariç) |
| Grup 6 Çizgili Kas Tümörleri |
| Embriyonel rabdomiyosarkom |
| Alveoler rabdomiyosarkom |
| Pleomorfik rabdomiyosarkom |
| İğsi hücreli/sklerozan rabdomiyosarkom |
| Grup 7 Vasküler Tümörler |
| Epiteloid hemanjioendoteliom |
| Anjiosarkom (yumuşak dokunun) |
| Grup 8 Kondroosseöz Tümörler |
| Mezenkimal kondrosarkom |
| Osteosarkom (kemik dışı) |
| Grup 9 Gastrointestinal Stromal Tümörler |
| Grup 10 Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri |
| Malign periferik sinir kılıfı tümörü |
| Epiteloid malign periferik sinir kılıfı tümörü |
| Malign triton tümör |
| Malign granüler hücreli tümör |
| Ektomezankimom |
| Grup 11 Belirsiz Farklılaşma Gösteren Tümörler |
| Sinoviyal sarkom |
| Epiteloid sarkom |
| Alveoler soft part sarkom |
| Yumuşak dokunun berrak hücreli sarkomu |
| Malign mezenkimom |
| Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör |
| Ewing sarkom (kemik dışı) |
| Rabdoid tümör (böbrek dışı) |
| İntimal sarkom |
| Grup 12 Farklılaşma Göstermeyen / Sınıflandırılmayan Tümörler |
| Farklılaşma göstermeyen iğsi hücreli sarkom |
| Farklılaşma göstermeyen pleomorfik sarkom |
| Farklılaşma göstermeyen yuvarlak hücreli sarkom |
| Farklılaşma göstermeyen epiteloid sarkom |
| Farklılaşma göstermeyen sarkom, başka türlü belirtilmemiş |

2.10. Tedavi

2.10.1. Cerrahi

Ekstremitte yerleşimli yumuşak doku sarkomlarından 50 yıl öncesine kadar amputasyon ilk seçenek tedavi iken, bugün ekstremitte koruyucu cerrahi ve RT vakalarının %90'ına uygulanabilmektedir. %10 olguda ise amputasyon hala tercih edilen bir yöntemdir. Büyük ve enfekte kitlesi olan yaşlı debil hastalarda ilk tercih olarak hastalara önerilebilir. Metastaz bulgusu olmayan düşük dereceli mantarlaşan ve ağırlı kitlelerde amputasyon hayat kurtarıcı olabilir.²

Sıklıkla el/el bileği, ayak/ayak bileği gibi ekstremitte distalinde yerleşen sinoviyal sarkom, epitelooid sarkom ve berrak hücreli sarkom olgularında, boyutları küçük olsa bile, damar, sinir, tendon komşuluğu geniş eksizyonu güçleştirir.⁵⁵ Bu tümörlerin kemik invazyonu yapabilmeleri nedeniyle, geniş eksizyon sonrası allogreft ile rekonstrüksiyon gerektirecek kemik defektleri oluşabilir. Özellikle üst ekstremitede, amputasyon sonrası fonksiyonel sonuçların kötü olması nedeniyle, gerekirse damar, sinir ve kemik yapıların rekonstrüksiyonu ile ekstremitte koruyucu cerrahi önerilmektedir. Geniş rezeksiyon ve radyoterapi ile tedavinin fonksiyonel sonuçlarının iyi olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Berrak hücreli sarkom %25-50, epitelooid sarkom %20-29, sinoviyal sarkom %10-19, rabdomyosarkom %15-8 oranlarında lenf metastazı yaptığı bilinmektedir.⁵⁷ Cerrahi sırasında alınan lenf nodu biyopsisinin prognostik değeri vardır. İzole lenf metastazı olan hastalarda yapılacak bölgesel lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma olumlu etkisi vardır.⁵⁸

Yumuşak doku sarkomlarının bugün tercih edilen cerrahi tedavisi, tercihen 2 cm'lik sağlam doku ile beraber temiz sınırlarla geniş eksizyondur. Tümör psödokapsülü, mikrometastazların görüldüğü reaktif bölgedir, cerrahi sınır olarak kullanılması lokal nükse sebep olur. Biyopsi traktı, varsa insizyon skarı ve dren çıkış bölgesi, cilt alanı eliptik bir insizyonla çıkarılan dokuya dahil edilecek şekilde, ilgili anatomik kompartmana longitudinal insizyonla çıkarılmalıdır. Nörovasküler yapılar ve kemik komşuluğu geniş eksizyonu sınırlayabilir. Sinovyal sarkom gibi epitelooid komponenti olan sarkomlar dışında, kemik invazyonu nadirdir ve periost cerrahi sınır olarak kabul edilebilir. Ven komşuluğu olduğunda, inferior vena cava rezeksiyonu bile mükemmel tolere edildiğinden, venler cerrahın tercihine göre feda edilebilir. Arter ve sinir komşuluğunda, hatta invazyonunda sınırlı eksizyonlar tercih edilebilir.²

Rezeksiyonla beraber rekonstrüksiyon da planlanmalıdır. Eksizyon sonrası oluşan defektin kapatılması için cilt greftleri veya flepler gerekebilir. Eksizyon sonrası kanama kontrolü yapılmalı, dren konulmalı, ölü boşluk kalmayacak şekilde kapatılmalıdır. Dren insizyon hattının hemen devamından çıkarılmalıdır.

Tümör cerrahisinde eksizyon dört şekilde gerçekleştirilebilir. Malign tümörlerde ideal olan yöntem, tümörün bütünlüğü bozulmadan, tümör içermeyen çevre doku ile beraber bir bütün olarak geniş '*en bloc*' eksizyonudur. Tümörün bulunduğu bütün kompartmanın çıkarıldığı **radikal eksizyon** günümüzde tercih edilmemektedir. Tümör pseudokapsülü sınırından yapılan cerrahiye **marjinal eksizyon** denir. Gelişen kemoterapötik ilaçlar ve RT gibi yöntemlere rağmen YDS'lerde lokal nükse neden olabilir. Tümör bütünlüğünün bozulduğu, tümörün parça parça çıkarıldığı **intralezyonal cerrahi küretaj** olarak adlandırılır ve benign tümörlerde kullanılır, malign tümörlerde tümör yükünü azaltıcı bu cerrahi **debulking** olarak adlandırılır ve küratif değildir. Cerrahi sırasında yerleştirilen metalik klipsler tümör yatağı sınırlarının ve RT alanının belirlenmesinde yardımcıdır.

2.10.2. Radyoterapi

Yumuşak doku sarkomlarında eksizyon öncesinden uygulanan neoadjuvan RT ile tümör küçültülerek ve sınırları belirginleştirilerek veya tümör yatağına eksizyon sonrası uygulanan adjuvan RT lokal nüksün kontrol altına alınabilmesiyle ekstremitte koruyucu cerrahinin yaygınlaşmasını sağlamıştır. Aynı zamanda cerrahi tedavinin mümkün olmadığı kitlelerin kesin tedavisi, metastatik kitlelerin palyatif tedavisi için yardımcıdır. Geniş eksize edilmiş 5 cm'den küçük kitlelerde ise RT gereksinimi olmadığı gösterilmiştir.⁵⁹

Geniş rezeksiyonun 2 cm'lik sağlam yumuşak doku ile beraber yapılamadığı durumlarda kalan mikrometastazların tedavisi veya cerrahisi sınırın mikroskopik yakınlığın görüldüğü durumlarda adjuvan RT lokal nüksü kontrol edebilir.⁶⁰

Neoadjuvan KT tümör boyutunu ve dolayısıyla cerrahi kontaminasyonu azaltır. Merkezler arası farklılıklar olabilmekle beraber ekstremitte yerleşimli YDS için cerrahiden önceki 5 haftada toplam 50 Gy preoperatif veya cerrahiden sonraki 7 haftada toplam 66 Gy günlük 2 Gy dozlarda verilmesi önerilir.² Kitlenin, longitudinal 5cm, aksial 1,5 cm çevre yumuşak doku ile beraber ışınlanması uygundur. Preoperatif ve

postoperatif RT'nin lokal nüksü önlemede başarısı benzerdir.⁶² Postoperatif tedavide daha fazla ışın yükü nedeniyle radyasyon dermatiti gelişme riski yüksektir. Cerrahi eksizyon sonrasında perop yerleştirilen brakiterapi kateterleri ile tümör yatağının merkezinden RT uygulanarak cilt problemlerinden kaçınmak, cerrahiden kısa süre sonra tedaviye başlamak mümkündür.⁶² Brakiterapinin düşük doz eksternal RT ile kombinasyonu veya kalıcı olarak yerleştirilen I¹²⁵ (iyot 125) implantları ile kombinasyonu tercih edilebilir.⁶³

2.10.3. Kemoterapi

Yüksek dereceli YDS'ler lokal eksizyon ve RT ile lokal kontrol sağlansa da %40 hasta uzak metastaz ile karşılaşılır. Ekstremitelerde yerleşimli sarkomlar sıklıkla akciğere metastaz yaparlar ve metastazlara yönelik agresif cerrahilerle bile 5 yıllık sağkalım ancak %25'tir. Yumuşak doku sarkomlarının hem lokal kontrolü, hem de uzak organ metastazı tedavisi için KT etkinliği tartışmalıdır. KT duyarlı ewing sarkom ailesi tümörleri ve embriyonal/alveoler RMS da standart olarak KT uygulanır.⁶⁴ Doksorubisinin tek başına uygulandığı protokoller lokal nüks olmadan sağkalım, hastalıksız sağkalımı olumlu etkilerken, genel sağkalım üzerinde etkisi yoktur.⁶⁵ Doksorubisin ve ifosfamid beraber uygulandığı tedaviler genel sağkalımı olumlu etkiler. Adjuvan KT sonrası kısa dönemde sağkalımı olumlu etkilediği fakat uzun dönemde sağkalımın değişmediği bilinmektedir.⁶⁴

2.11. Malign Yumuşak Doku Sarkomları

2.11.1 Yağ Dokusu Kökenli Tümörler

Liposarkom yağ hücrelerinden köken alır, tüm yumuşak doku sarkomlarının % 20'sini oluşturur ve erişkinler de en sık 50 - 70 yaş aralığında görülür. Liposarkomlar çocuklarda nadirdir. Bu yaş grubunda sıklıkla lipoblastom görülmektedir. Üç alt tipi vardır.² En sık karşılaşılan iyi diferansiye liposarkom metastaz yapmaz ve lokal agresif seyredir.⁶ Progresyon gösterdiğinde metastaz yeteneği kazanır ve pleomorfik sarkomdan ayrılamayan hücre grupları görülen dediferansiye liposarkom olarak tiplendirilir.² İkinci tip miksoid liposarkom liposarkomların % 40 ve onun yüksek dereceli formu yuvarlak hücreli liposarkomdur.¹ İmmunohistokimyasal ve moleküler çalışmalar sonucu yuvarlak hücreli liposarkom tipi WHO 2013 kılavuzundan çıkarılmış

ve bu tip de miksoid liposarkom sınıfına dahil edilmiştir. Üçüncü tip pleomorfik liposarkomdur.⁶ (Tablo WHO)

Çoğu liposarkom derin yerleşimlidir. Liposarkomların lipomun malign transformasyonu sonucu oluştuğu kanısı hakim olsa da, yeterli kanıt yoktur. Bu algı, liposarkomun yetersiz biyopsi materyali nedeniyle malign hücre grubunun örneklenememesi sonucu, lipom olarak değerlendirilmesi sonucu oluştuğu düşünülür.¹

Dediferansiye liposarkom (DL) tüm liposarkomların %18'ini oluşturur.⁶⁶ Dediferansiye liposarkom iyi diffesansiye liposarkomun geç komplikasyonu olarak ortaya çıkabildiği gibi diğer düşük dereceli kondrosarkom, parosteal osteosarkom, kordoma gibi mezenkimal tümörlerin komplikasyonu sonucu karşımıza çıkabilir.¹ Dediferansiyasyon birkaç yıllık bir latent süre sonrası oluşur. Mevcut patolojinin yanında pleomorfik sarkom veya fibrosarkom gibi lipojenik olmayan bir hücre grubunun görülmesiyle tanınır. Yağ dokuyu infiltre eden bir pleomorfik sarkomu DL'den ayırmak zordur.¹ DL'de % 41 lokal nüks, % 17 metastaz, % 28 hastalık nedeniyle ölüm bildirilmiştir. Metastazlar sıklıkla akciğere olur.⁶⁷

Miksoid liposarkom (ML) liposarkomları %35 - %50'ini oluşturur ve DL'den farklı olarak genç yaş grubunda görülür. % 75 alt ekstremitede yerleşir, uyluk medial ve popliteal bölgede sık görülür. Moltinoduler jelatinöz kitlelerde nekroz sıktır.

Pleomorfik liposarkom liposarkomların %5'ini oluşturur ve geç erişkin yaşta görülür. %65 ekstremitede yerleşimlidir. Lipoblastların arasında pleomorfik sarkom görülmesi tipiktir.⁶⁸

2.11.2. Fibroblastik/Miyofibroblastik Tümörler

Dermatofibrosarkoma protuberans, soliter fibröz tümör, miyofibroblastik sarkom ve infantil fibrosarkom WHO 2013 sınıflandırmasında nadiren metastaz yapan agresif tümörler olarak değerlendirilir.⁶ Malign formlar; erişkin tip fibrosarkom ve onun varyantları miksofibrosarkom, düşük dereceli fibromiksoid sarkom ve sklerozan epitelooid fibrosarkomdur.

Yetişkin tip fibrosarkomu, fibroblastlar ve kolajenden oluşan bir tümördür. Eskiden en sık görülen YDS tipi olduğu sanılırken, gelişen immunohistokimyasal yöntemler sonucu gerçek bir fibrosarkomun oldukça nadir olduğu anlaşılmıştır.⁶⁹ Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülür. 30 - 70 yaş arasında geniş bir dağılım gösterir.²

Ağrısız bir kitle ile bulgu verir. Tanıya, diğer tanılar dışlanarak ulaşılır. Monofazik sinovial sarkom ve malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) mikroskopisi, fibrosarkom ile sıklıkla karıştırılmışsa da, günümüzde immünohistokimyasal ve sitogenetik incelemeler ile ayrılır. Günümüzde, pleomorfik iğsi hücreli fibroblastik ve myofibroblastik diferasyon gösteren tümörler indifferansiye pleomorfik sarkom olarak değerlendirilme eğilimi vardır.¹ Az miktarda biyopsi materyali var ise iğsi hücreli sarkomdan ayırmak oldukça güçtür. Fibrosarkom tanısı almış vakaların patolojileri tekrar incelendiği bir çalışmada, % 16 olgunun gerçek fibrosarkom olduğu gösterilmiştir.⁶⁹

Miksofibrosarkom, miksoid matriks içeriği nedeniyle jelatinöz kıvamda görülen, pleomorfizm izlenen fibroblastik bir malignitedir.⁷⁰ Yaşlılarda daha sık görülür. Düşük dereceli fibrosarkom (Evans tümör), diğer tüm yüksek dereceli sarkomlardan farklı olarak düşük derecelidir, fakat agresif kliniği, yüksek metastaz potansiyeli nedeniyle malign tümörler arasında sınıflandırılır.⁶ 4. dekatta pik yapan geniş bir dağılım gösterir ve 3 yaşından 78 yaşına bildirilen vakalar mevcuttur.⁷¹ Fibrosarkoma benzer şekilde, düşük dereceli fibrosarkomun da alt ve üst ekstremitte tutulum sıklığı benzerdir.² Fibromatozis, nodüler fasiitten iyi huylu lezyonlardan çekirdek üstüste binmesi, hiperkromazi, minimal de olsa nekroz varlığı gibi faktörler ayrılmaya çalışılır.¹ Düşük dereceli olması nedeniyle KT'ye hassas değildir. Geniş rezeksiyon ile tümörün tamamının çıkarılması hedeflenmelidir.

2.11.3. Düz Kas Tümörleri

Leiomyosarkom düz kas diferansiyasyonu gösterenir ve YDSlerin %5 - %10'unun oluşturur.¹ Ekstremitte yerleşimli leiomyosarkomlar kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür. Vakaların yarısı retroperitoneal ve abdominal yerleşimlidir, ortalama görülme yaşı 60'tır ve çocuklarda nadirdir.² Leiomyosarkom %17 alt ekstremitte, %6 üst ekstremitte yerleşimlidir.² Vasküler leiomyosarkom büyük damarların duvar kasından köken alır. Ekstremitelerin derin yumuşak dokudan kaynaklı leiomyosarkomların küçük venlerden kaynaklandığı düşünülür.⁷² Bu kitleler nodüler ve polipoid büyüme gösterirler. Venöz dönüşü sınırlayarak ödeme veya derin ven trombozuna, komşu sinir bası etkisi nöropatik bulgulara yol açabilir.⁷³ Hematolojik sistem ile yakın ilişkisi nedeniyle kısa sürede akciğer ve karaciğere metastazı yaptığı düşünülür.⁷⁴ Kutanöz

leiomyosarkom ise derideki errektör pili kasından köken alır. Kutanoz leiomyosarkom metastaz potansiyeli düşük bir tümörken, derin yerleşimli yüksek dereceli leiomyosarkomlar sıklıkla metastaz potansiyeli yüksektir.⁷⁵ Tanıda MR yardımcıdır. Leiomyosarkomların desmin ve düz kas aktin ekspresyonunun immunohistokimyasal gösterilmesi ile tanısı kolay olsa da, epitelooid ve miksooid varyantları tanıyı güçleştirir. Tedavi kitlenin geniş eksize edilmesidir. Adjuvan KT ve RT sağkalımı arttırır.⁷⁶ Ekstremitte yerleşimli leiomyosarkomlarda %33 nüks görülür. 5 yıllık sonrası geç nüks % 4 tür. Hastalık spesifik sağkalım % 70 'tir.² Kitlenin boyutu büyüdükçe sağkalım azalır.⁷⁵ Yüksek tümör derecesi, derin yerleşim ve kitle boyutunun artması metastaz potansiyelini arttırır ve sağkalımı olumsuz etki eder.⁷⁴ Ekstremitte yerleşimli leiomyosarkomlar sıklıkla %55 akciğer,%8 karaciğer ve %9 kemik metastazı yaparlar, lenf metastazı nadirdir.⁷⁵

2.11.4. Çizgili Kas Tümörleri

Rabdomiyosakrom (RMS) iskelet kasından köken alan milyonda bir görülen nadir bir tümördür. Çocukluk çağının en sık yumuşak doku sarkomudur.² Ekstremitte yerleşimlilerin ortalama görülme yaşı tüm RMS için 14'tür.¹ WHO 2013 YDS sınıflamasında 4 RMS alt tipi malign olarak değerlendirilmiştir. İlk ikisi 5 yaş altında görülen embriyonel rabdomiyosarkom ve adolesanlarda pik yapan ve en agresif seyreden alveoler rabdomiyosarkomdur.⁶ Pleomorfik RMS ise daha çok erişkinlerde görülen tipidir ve %25 ekstremitte yerleşir. Bir diğer tipi işçi hücreli/skleroizan RMS ve prognozu daha iyidir.¹

Embriyonel RMS daha çok baş boyun bölgesi, genital ve üriner organları tutar. Ekstremitte yerleşimli olduğunda hızlı büyüyen bir jelatinöz kıvamda kitle olarak izlenir.⁷⁷ Alveoler RMS tüm RMS'lerin %31 ini oluşturur, 10-25 yaş aralığında daha sık görülür ve %65 ekstremitte yerleşimlidir.^{78,79} Prognozu kötüdür. Pleomorfik RMS etli, iyi sınırlı kas içi yerleşimli, fokal hemorajiler ve nekroz barındıran kitleler olarak ortaya çıkar. 45 yaş üzerinde görülür, çocuklarda nadirdir. Pleomorfik leiomyoma benzer şekilde desmin ve aktin ile boyanır. Myojenik diferansiasyon (MyoD1) ve myogenin pleomorfik rabdomiyosarkoma özeldir, diğer tüm pleomorfik sarkomlardan ayırmada yardımcıdır.¹

RMS'ler hematojen ve lenfatik metastaz yapabilir. Kemoterapotik ajanlar gelişmeden önce 5 yıllık mortalite %98'dir.⁸⁰ Multidisipliner onkoloji yaklaşımı ile 5 yıllık sağkalım %54'e ulaşmıştır.⁸¹ Ekstremitelerde yerleşimli RMS'lerde 10 yıllık sağkalım %62'dir.⁷⁹ Ekstremitelerde tutulumunda lenf nodu tutulumu kötü prognostik faktördür. Geniş eksizyon ve RT lokal kontrol sağlar. Amputasyon ve geniş eksizyon + RT karşılaştırıldığı bir çalışmada sağkalım süreleri benzer bulunmuştur.⁸²

2.11.5. Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri

Malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSKT) Schwann hücreleri, perinöral hücreler ya da fibrblastik iğsi hücreleri gibi sinir kılıfı elemanlarından köken alan tümörlerdir. Tüm YDS'lerin %5-10'unu oluşturur. Olguların yarıya yakını NF1 hastalarda bulunan nörofibromların malign transformasyonu sonucu gelişir. Bu hastalarda yaşam boyu MPSKT gelişme ihtimali %10'dur, çoklu primer kitleler ile karşılaşmak mümkündür.^{83,84} Erişkinlerde 20-50 yaş aralığında görülür, NF1 hastalarda, diğer olgulara kıyasla on yıl daha erken görülür ve daha büyük kitleler ile karşılaşılabilir.⁸⁵

PET, MPSKT tespitinde oldukça duyarlıdır. Özellikle nörofibromların malign transformasyonunu değerlendirmede MR görüntüleme ve PET birlikte kullanılır.⁸⁶

Sıklıkla siyatik sinir, brachial pleksus gibi büyük sinirlerden köken alır, sinire fuziform veya ekzantirik yerleşir. Klinikte ağrı şikayeti belirgindir. Tümör nekrozuna sık rastlanır. Mikroskopik olarak sıkı fasiküler yapılar oluşturan hücre dizilimi ile fibrosarkoma benzer.¹ İskelet kası dediferansiyasyonu gösterirse malign triton tümör olarak adlandırılır. MPSKT % 50 -% 90 oranında S-100 protein sekresyonu yaparlar. Bu proteinin antijeni immunohistokimyasal değerlendirmede sıkça kullanılır ve kötü prognostik özellik taşır.¹ 10 cm'den büyük kitleler kötü prognostik faktörler arasında yer alır. Eksizyon cerrahisi sonrası 1 yıl içinde %40 nüks, %40 - % 60 uzak metastaz görülür.^{85,87,88} Her 3 hastadan 2'sinde metastaz ile karşılaşılır. Sıklıkla hematojen yolla akciğer metastazı görülür. Metastaz ile takip edilen hastaların %10'unda lenf nodu metastazı eşlik etmektedir.¹

2.11.6. Belirsiz Farklaşma Gösteren Tümörler

2.11.6.1. Sinovial Sarkom

Olguların $\frac{3}{4}$ 'ünün ekstremitelerde yerleştiği, diğer YDS tiplerine göre daha genç yaşta karşılaşılan bir tümördür.² Pediatrik yaş grubunda RMS'den sonra en sık karşılaşılan YDS'dir.⁸⁹ Lezyonlarda ağrı, diğer tümörlere göre daha sık görülür. Olguların $\frac{1}{3}$ 'ünde periferik ince veya amorf kalsifikasyonlar görülebilir.⁵

Sinovyal sarkom yanlış bir isimlendirilmedir, kaynağı belirsiz olmakla beraber myojenik olabileceği düşünülmektedir.⁹⁰ Monofazik sinovial sarkom, tüm sinovial sarkomların $\frac{2}{3}$ 'ünü oluşturur, tek tip hücrelerin kesişen fasiküllerde dizilmesi şeklinde görülür.² Bifazik tipte bez yapısı benzeri epiteloid hücre grupları da yer alır. Üst ekstremitte ve alt ekstremitte yerleşimli lezyonlarda 10 yıllık sağkalım sırasıyla % 86 ve % 80'dir.⁹¹ Cerrahi eksizyon ve RT ile lokal kontrol %96'dır.⁹² KT'nin sağkalım üzerine olumlu etkisi vardır.⁹³

2.11.7. Farklaşma Göstermeyen/Sınıflandırılmayan Tümörler

WHO 2013 sınıflandırmasında yeni bir grup olarak ayrılan bu tümör grubu, daha önce fibrohistiositik grup altında yer alan malign fibröz histiyositoma olarak değerlendirilen, daha sonra histiyositler oluşmadığı anlaşılacak terminolojiden kaldırılan bir grup tümör için oluşturulmuştur.² Fibroblastik tümör sınıfında yer alan miksofibrosarkom tanısına sığdırılmaya çalışılan birçok tümör de artık bu grupta yer alır. Başka bir gruba aidiyeti belirlenemeyen, günümüz olanakları ile sınıflandırılmayan birçok indifferansiye sarkom bu grupta toplanmıştır. Tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık % 20 sini oluştururlar ve yüksek dereceli tümörlerdir. Morfolojik yapısında göre pleomorfik, yuvarlak hücreli, içsi hücreli veya epiteloid olarak alt gruplandırılırlar.⁶ Radyasyona sekonder oluşan sarkomların % 25'i yine bu grupta yer alır.⁹⁴

İleri yaşlarda sık görülür, 60'lı yaşlarda pik yapar. Vakaların yarısı alt ekstremitteye, $\frac{1}{4}$ 'ü üst ekstremitteye yerleşir. Ağrısız bir kitle oluşturmakla beraber, kitlenin kuyruğuna benzetilecek şekilde infiltrasyon yapar. Bu infiltrasyon gözönüne alınarak hem neoadjuvan RT, hem de eksizyon alanı genişletilmelidir.⁹⁵

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 6 Ekim 2017 tarih 69 sayılı toplantısında alınan 6. Karar ile yapılmıştır. Çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Ortopedi Travmatoloji Polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvurmuş ve WHO 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre malign yumuşak doku sarkomu tanısı ile Ocak 2002 - Aralık 2015 tarihleri arasında takip edilen 151 olgudan, cerrahi eksizyon uygulanmış ve uygun şekilde takibi olan 102 olgu retrospektif olarak incelendi. 49 olgu, tanısı konulduktan sonra cerrahi tedaviyi kabul etmemesi veya başka bir merkezde cerrahi tedavi uygulanması, uygun takibi olmaması veya başka merkezdeki takibine ulaşılamaması, nüks cerrahisi başka bir merkezde yapılması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. 2002 öncesi olgular hastane arşiv sisteminde yer almadığından incelenmedi.

Hastaların değerlendirilmesi, hasta dosyalarından, hastane sistemindeki ve radyolojik görüntülemelerinden geriye dönük dosya taraması olarak yapılmıştır. Ameliyat defterinden yumuşak doku sarkomu tanısı ile biyopsi veya cerrahi uygulanmış hastaların isimlerine ve dosya numaralarına ulaşıldı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yumuşak doku sarkomu ile kayıtlı hastaların isimleri ve dosya numaraları ile karşılaştırıldı. Her iki listede yer alan vakalar seçilerek hastaların dosyalarına ulaşıldı. Malign olarak değerlendirilen olgular seçildi. *Benign*, *intermediate* ve *borderline* başlığı altında değerlendirilen tümörler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm olgular yüksek dereceli tümörlerdi, yalnız düşük dereceli bir tümör olmasına karşın, yüksek metastaz potansiyeli nedeniyle WHO 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre malign olarak değerlendirilen düşük dereceli fibromiksoid sarkom olguları çalışmaya dahil edildi. Sınıflamadan çıkarılan malign fibröz histiyositom tanılı olgular, undiferansiye pleomorfik sarkom tanısı altında çalışmaya dahil edildi.

Hasta adı ve soyadı, dosya numarası, doğum tarihi, cinsiyeti, tanı alma tarihi, son kontrol tarihi, biyopsi ve cerrahi sonrası patoloji tanıları kaydedildi. Dosya taraması yapılarak, tanı yaşı, başvuru şikayetleri, daha önceden başka bir merkezde tedavi ve takip edilip edilmedikleri, kitlenin yerleşimi yeri, tarafı, MR görüntüleme 3 planda boyutu, biyopsi tarihi ve biyopsi tanısı, varsa dış merkez biyopsilerinin Çukurova

Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yeniden incelendiği tarih ve tanısı, toraks BT veya PET görüntüleme yöntemleri tekrar kontrol edilerek tanı anı bölgesel lenfatik ya da uzak metastaz olup olmadığı kaydedildi. Cerrahi yaklaşımlar Enneking'in tarif ettiği şekilde intralezyonel, marjinal ve geniş eksizyon, amputasyon olmak üzere 4 grupta değerlendirildi. Uygulanan cerrahinin türü ve tarihi, varsa cilt defektinin rekonstrüksiyonu not edildi. Eksizyon materyalinin patoloji tanısı, derecesi kaydedildi. Patoloji kayıtlarına göre, cerrahi sınırdaki tümör devam eden hastalar cerrahi sınır pozitif, 10mm'den yakın olması durumunda mikroskopik pozitif, 10mm ve daha uzak olması durumunda cerrahi sınır negatif olarak değerlendirildi. Cerrahi öncesi veya sonrası kemoterapi alan hastalar, aynı şekilde cerrahi öncesi veya sonrası radyoterapi uygulanan hastalar belirlendi. Tedavileri tamamlanan hastaların takip bilgilerine geçildi.

Takiplerinde nüks gelişen hastaların, cerrahi tedaviden lokal nükse kadar geçen süre hesaplanıp not edildi. Kaç kez lokal nüks görüldüğü, nüks tedavisinin şekli, cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı tespit edildi. Tanı anında var ya da yeni ortaya çıkan, bölgesel lenf nodu ve uzak metastazlar, herhangi bir görüntüleme yöntemiyle tespit edildiği tarih ile not edildi. Uzak metastazın görüldüğü organlar, bölgesel lenf metastazının olup olmadığı, uzak metastaza eşlik edip etmediği, uygulandı ise metastazektomi veya bölgesel lenf nodu disseksiyonu, kemoterapi ve metastazlara yönelik radyoterapi kaydedildi. Son 6 ay içinde kontrole gelmeyen hastalar aranarak polikliniğimize davet edildi ve rutin kontrolleri yapıldı. Hayatta olmayan hastaların 1. derece yakınlarına ulaşılarak bilgi alındı.

Çalışma içinde kalan 102 olgunun, 2018 Ocak ayı itibarıyla son durumları hastalık belirtisi görülmeden sağkalım veya hastalığı ile sağkalım, hastalık nedeniyle ölüm veya başka bir nedenden dolayı ölüm başlıkları altında 4 maddede değerlendirildi. Sağ kalım süreleri tanı tarihinden itibaren hesaplandı.

Hastalar yaşlarına göre 0-9, 10-19,...,90-99 gruplara ayrılarak yaş dağılım cetveli oluşturuldu. Hastaların polikliniğine başvurmalarına sebep olan ilk şikayetleri belirtildi. Anamnez ve muayene sırasındaki kaç olguda kitle, ağrı ve kırık bulgularının görüldüğü ayrıca değerlendirildi.

Hastaların cerrahi eksizyon sonrası patolojilerine uygun olarak, kitlelerin derin ve ya yüzeysel yerleşimleri belirlenerek, tanı anı bölgesel lenf nodu veya uzak organ

metastazı olması durumuna göre Enneking Evreleme Sistemine göre evrelendirildi. Kitleleri boyutlarına göre 5cm'den küçük, 5-10cm, 10-15cm ve 15 cm'den büyük olmak üzere 4 gruba ayrıldıktan sonra AJCC Evreleme Sistemine göre olgular evrelendirildi. Ayrıca literatürdeki çalışmalarla karşılaştırma yapabilme için kitle boyutları 5cm'den küçük, 5-10cm ve 10 cm'den büyük olmak üzere 3 gruplu bir tablo daha yapıldı.



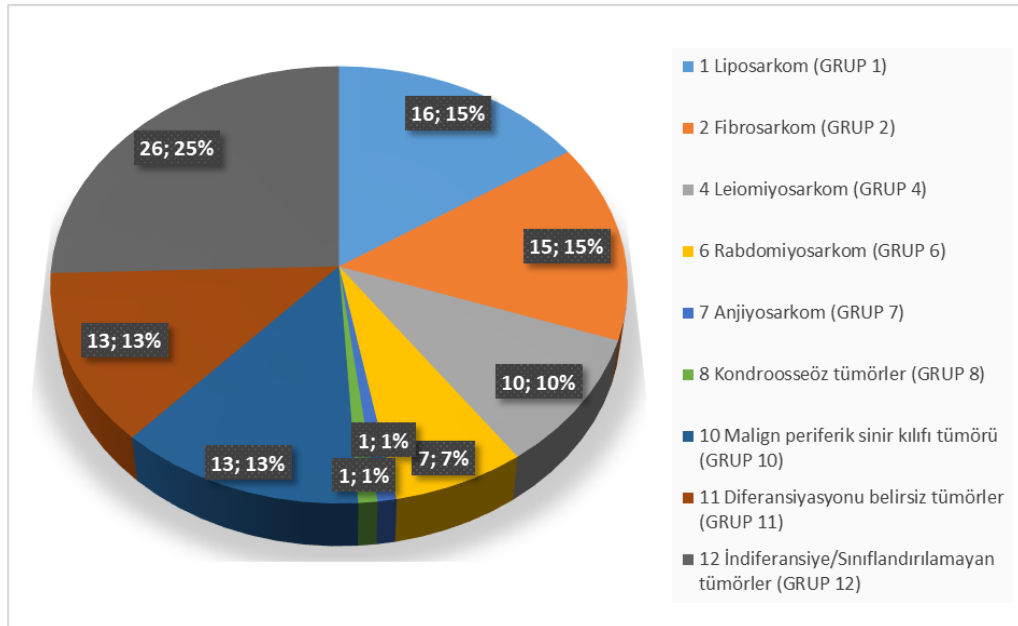
4. İSTATİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler de Mann Whitney U testi kullanılacak. Sağkalım eğrisi için Kaplan-Meier yöntemi ve gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını hesaplamak için Long-rank testi uygulandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

5. BULGULAR

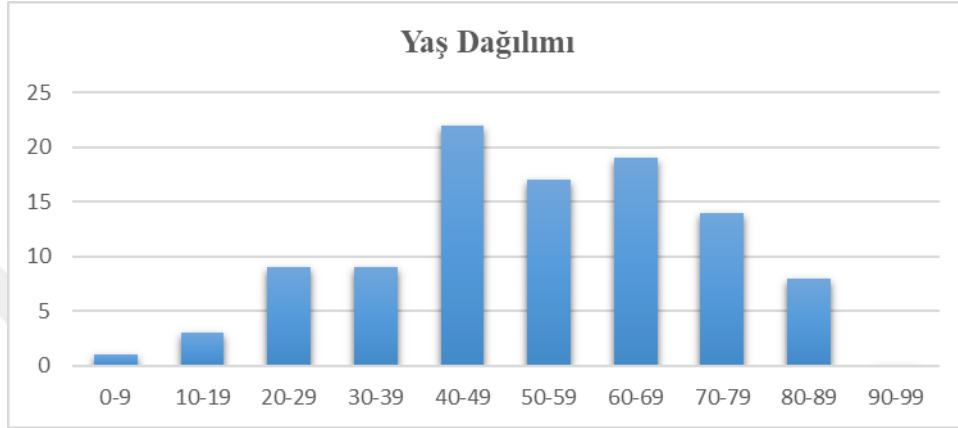
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Ortopedi Travmatoloji Polikliniğine herhangi bir şikayet ile başvurmuş ve WHO 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre malign yumuşak doku sarkomu tanısı ile Ocak 2002-Aralık 2015 tarihleri arasında takip edilen 151 olgudan, cerrahi eksizyon uygulanmış ve uygun şekilde takibi olan 102 olgu retrospektif olarak incelendi. 49 olgu, merkezimizde cerrahi eksizyon uygulanmaması veya uygun takiplerinin olmaması nedeniyle dışlandı. 151 olgunun 20'si liposarkom (%13,3), 20'si fibrosarkom (%13,3), 12'si leiomyosarkom (%8), 9'u rabdomyosarkom (%4,6), 1'i anjiosarkom, 1'i kondroosseöz tümör, 19'u malign periferik sinir kılıfı tümörü (%12,6), 24'ü diferansiyasyonu belirsiz tümör grubu (%16), 45'i indifferansiye/sınıflandırılmayan tümör grubuna (%30) ait tümörlerdi.

Çalışmaya dahil edilen 102 hastanın WHO 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre, 16 hasta liposarkom (%15,7), 15 hasta fibrosarkom (%14,7), 10 hasta leiomyosarkom (%9,8), 7 hasta rabdomyosarkom (%6,9), 1 hasta anjiyosarkom, (%1), 1 hasta kondroosseöz tümör (%1), 13 hasta malign periferik sinir kılıfı tümörü (%12,7), 13 hasta diferansiyasyonu belirsiz tümör grubu (%12,7), 26 hasta indifferansiye/sınıflandırılmayan tümör grubu (%25,5) tanısı aldı. Bu olguların tanı dağılımı pasta cetveline Şekil 1'de yer verilmiştir.



Şekil 1. Olgularımızın WHO 2013 yumuşak doku tümörleri sınıflamasına göre tanı dağılımları

Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin dağılımları incelendiğinde; çalışmaya alınan 102 hastanın 50'si (%49) erkek, 52'si (%51) ise kadındı. Erkek/kadın oranı 1'dir. Bu olguların tanı yaşı ortalaması $53,2 \pm 18,7$ olarak saptandı. En genç olgu 2, en yaşlı olgu 89 yaşındaydı. 22 hasta 40 yaş altındaydı (%21.6). Olgularımızın tanı aldığı yaş dağılımlarına Şekil 2'de yer verilmiştir.



Şekil 2. Olgularımızın tanı yaşına göre yaş dağılımları

Hastalarımızın başvuru şikayeti dağılımları incelendiğinde; 78 olgunun (%76,5) ilk şikayeti kitle iken, bu oran 21'inde (%20,6) ağrı ve 3 olguda (%2,9) ise kırıktı. Yapılan değerlendirme ile, olguların 93'ünde (%91,2) kitle mevcutken, olguların yarısında (51 olgu, %50) ağrı vardı. Polikliniğimize başvuru anındaki ilk semptom ve değerlendirme sonrası ana belirtileri oranlarına Tablo 5'de yer verilmiştir.

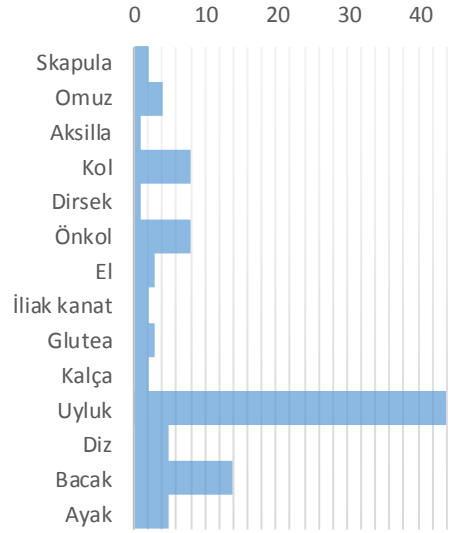
Tablo 5. Olgularımızın İlk Başvuru Belirtisi ve Değerlendirme Sonrası Belirti Oranları

| İLK SEMPTOM | n | % |
|--------------|----|------|
| Kitle | 78 | 76,5 |
| Ağrı | 21 | 20,6 |
| Kırık | 3 | 2,9 |
| KİTLE | | |
| Yok | 9 | 8,8 |
| Var | 93 | 91,2 |
| AĞRI | | |
| Yok | 51 | 50,0 |
| Var | 51 | 50,0 |
| KIRIK | | |
| Yok | 95 | 93,1 |
| Var | 7 | 6,9 |

Hastaların 48'i (%47,1) ilk olarak kendi kliniğimize başvurmuştu veya herhangi bir ileri tetkik yapılmadan merkezimize yönlendirilmişti. 10 hasta (%9,8) dış merkezde alınan biyopsi patoloji raporu ile birlikte; 44 hasta ise (%43,1) dış merkezde cerrahi eksizyon sonrası lokal nüks olmadan veya lokal nüks ile polikliniğimize başvurmuştu. Hastaların 49'unda (%48) kitle vücudun sağ yarısında, 53'ünde ise (%52) kitle vücudun sol yarısında yer almaktaydı. YDS kitleleri 27 (% 26,5) olguda üst ekstremité, 75 (%73,5) olguda alt ekstremité yerleşimliydi. Olgularımızın kitle lokalizasyonlarına Tablo 6'da ve Şekil 3'te yer verilmiştir.

Tablo 6. Olguların Kitle Lokalizasyonları

| Lokalizasyon | n | % |
|--------------|----|------|
| Skapula | 2 | 2,0 |
| Omuz | 4 | 3,9 |
| Aksilla | 1 | 1,0 |
| Kol | 8 | 7,8 |
| Dirsek | 1 | 1,0 |
| Önkol | 8 | 7,8 |
| El | 3 | 2,9 |
| İliak kanat | 2 | 2,0 |
| Glutea | 3 | 2,9 |
| Kalça | 2 | 2,0 |
| Uyluk | 44 | 43,1 |
| Diz | 5 | 4,9 |
| Bacak | 14 | 13,7 |
| Ayak | 5 | 4,9 |



Şekil 3. Olguların kitle lokalizasyonları

Kitlelerin %19,6'sı yüzeysel yerleşimli iken, %80,4'ü derin yerleşimliydi.

Hastaların 49'una tanı amaçlı perkütan biyopsi yapılmıştı. 4 hastaya açık biyopsi, 3 hastaya eksizyonel biyopsi uygulanmıştı. 5 hastada biyopsi uygulanmamıştı. Biyopsi veya cerrahi sonrası bir başka merkezden kliniğimize yönlendirilen 54 hastanın 41'inin önceki girişimin patoloji materyalleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tekrar değerlendirildi, 13'üne biyopsi uygulandı. Tanı anında 6 hastada (% 5,9) lokal lenf nodu yayılımı, 10 hastada (% 9,8) uzak organ metastazı saptanmıştı.

Enneking evreleme sistemine göre 4 hasta evre 1, 1 hasta evre 2 idi. AJCC 2017 evreleme sistemine göre 1'i evre 1, 4 'ü evre 2'ydi. 30 hasta (% 29,4) Enneking'e göre

evre 3, 57 hasta (% 55,9) evre 4, 10 hasta (% 9,8) evre 5'ti. AJCC 8'e göre 18 hasta (% 17,6) evre 3, 31 hasta (%30,4) evre 4, 38 hasta (%37,3) evre 5, 10 hasta (% 9,8) evre 6'dı (Tablo 7).

Tablo 7. Olguların Enneking ve AJCC 2017 Sistemlerine göre evreleri

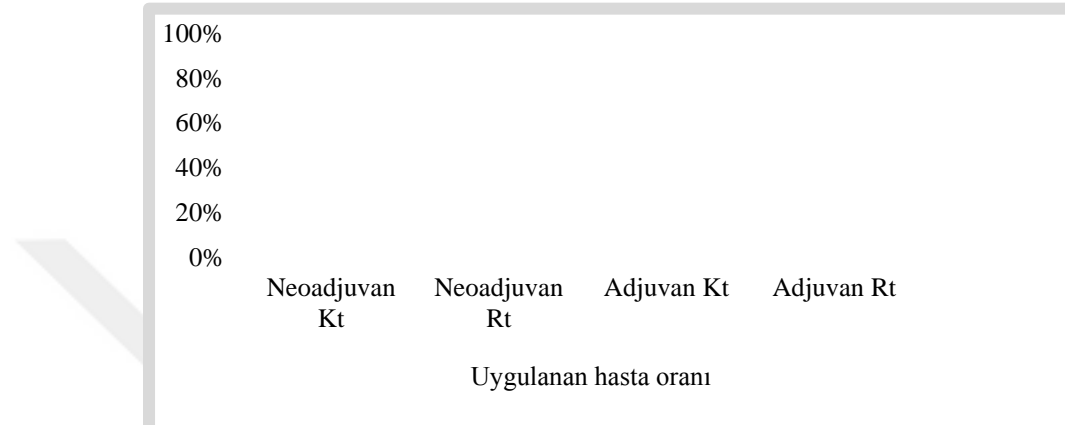
| Enneking Evre | n | % |
|-----------------------|----------|----------|
| 1 | 4 | 3,9 |
| 2 | 1 | 1,0 |
| 3 | 30 | 29,4 |
| 4 | 57 | 55,9 |
| 5 | 10 | 9,8 |
| AJCC 2017 Evre | | |
| 1 | 1 | 1,0 |
| 2 | 4 | 3,9 |
| 3 | 18 | 17,6 |
| 4 | 31 | 30,4 |
| 5 | 38 | 37,3 |
| 6 | 10 | 9,8 |

Enneking'in tarif ettiği şekilde cerrahi yaklaşım olarak intralezyonel eksizyon ve radikal eksizyon uygulanan olgumuz yoktu. Cerrahi yaklaşımımız 6 olguda (% 5,9) marjinal eksizyon, 76 (% 74,5) hastada geniş eksizyon, 20 hastaya (% 19,6) amputasyon şeklindeydi. 17 hastada oluşan cilt defektinde, 8 hastada (% 7,8) greft ile, 9 hastada (% 8,8) flep ile yumuşak doku örtümü sağlanmıştı. Patoloji incelemesi sonrası 77 hastada (% 75,5) cerrahi sınırdaki tümör görülmezken, 12 hastada (% 11,8) mikroskopik yakınlık, 13 hastada (% 12,7) tümör devamlılığı görülmüştü (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların Cerrahi Tipi, Yumuşak Doku Rekonstrüksiyonu ve Cerrahi Sınır Grupları

| Cerrahi Tipi Numara | n | % |
|--------------------------------------|----------|----------|
| Marjinal | 6 | 5,9 |
| Geniş Eksizyon | 76 | 74,5 |
| Amputasyon | 20 | 19,6 |
| Yumuşak Doku Rekonstrüksiyonu | | |
| Primer Sütürasyon | 85 | 83,3 |
| Greft | 8 | 7,8 |
| Flep | 9 | 8,8 |
| Cerrahi Sınır | | |
| Intakt | 77 | 75,5 |
| Mikroskopik | 12 | 11,8 |
| Tümör Devamlılığı | 13 | 12,7 |

Çalışmamızda değerlendirilen olguların 9'una (%8,8) neoadjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Hiçbir hastamıza neoadjuvan radyoterapi uygulanmıştır. 65 hastada adjuvan kemoterapi (% 63,7), 50 hastada (% 49) adjuvan radyoterapi uygulanmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Olguların kemoterapi ve radyoterapi tedavisi görme oranları

Cerrahi eksizyon uygulanan hastaların 24'ünde lokal nüks gelişirken, amputasyon uygulanan hastaların 3'ünde amputasyon seviyesinin proksimalinde tümör nüksü görülmüştür. Nüks izlenen 27 hastanın (%26,5) 19'una nüks cerrahisi uygulanmıştı. 19 hastaya kemoterapi tedavisi başlanmıştır veya mevcut tedaviye devam edilmiştir. 19 hastanın 7 sine lokal radyoterapi uygulanmıştır. 2 hastaya sadece radyoterapi uygulanmıştır. Nüks görülen 27 hastanın 16'ında 1 kere nüks, 7 hastada 2 kere nüks, 3 hastada 3 kere nüks ve 1 hastada 9 kere lokal nüks görülmüştür.

102 olgunun 47sinde lokal lenf nodu veya uzak organ metastazı görülmüştür. 47 olgunun 36 'sında (%76,6) uzak organ metastazı akciğer iken, 11 olguda (% 23,4) beyin, karaciğer, kemik veya izole bölgesel lenf nodu metastazıdır. 12 olguda (% 25,5, tüm olguların % 11,76'sı) bölgesel lenf nodu metastazı mevcuttu. 102 olgunun %11,7'sinde lenf nodu metastazı izole olarak izlenmiş veya uzak organ metastazına eşlik ettiği görülmüştür. 47 metastaz olgusunun 5'ine metastazektomi, 4'üne lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. 44 hastaya kemoterapi tedavisi başlamış veya mevcut tedaviye devam edilmiştir. 43 olguda (% 42,2) lokal nüks veya metastaz görülmemiştir.

Çalışmamıza katılan 102 olgunun Ocak 2018 itibariyle 47'si (% 46,1) sağ, 38'i (% 37,3) hastalısız sağ, 9 hasta (% 8,8) hastalığı ile sağ ve takiptedir. 55 hastanın (% 53,9), 42'si (% 41,2) hastalık nedeniyle, 13'ü (% 12,7) başka bir sebepten ölmüştür.

Yaşayan hastaların tanı alma yaş ortalaması 48,4, ölen hastaların tanı yaş ortalaması 57,4, p değeri 0,014'tür (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların Yaş Ortalaması Tablosu

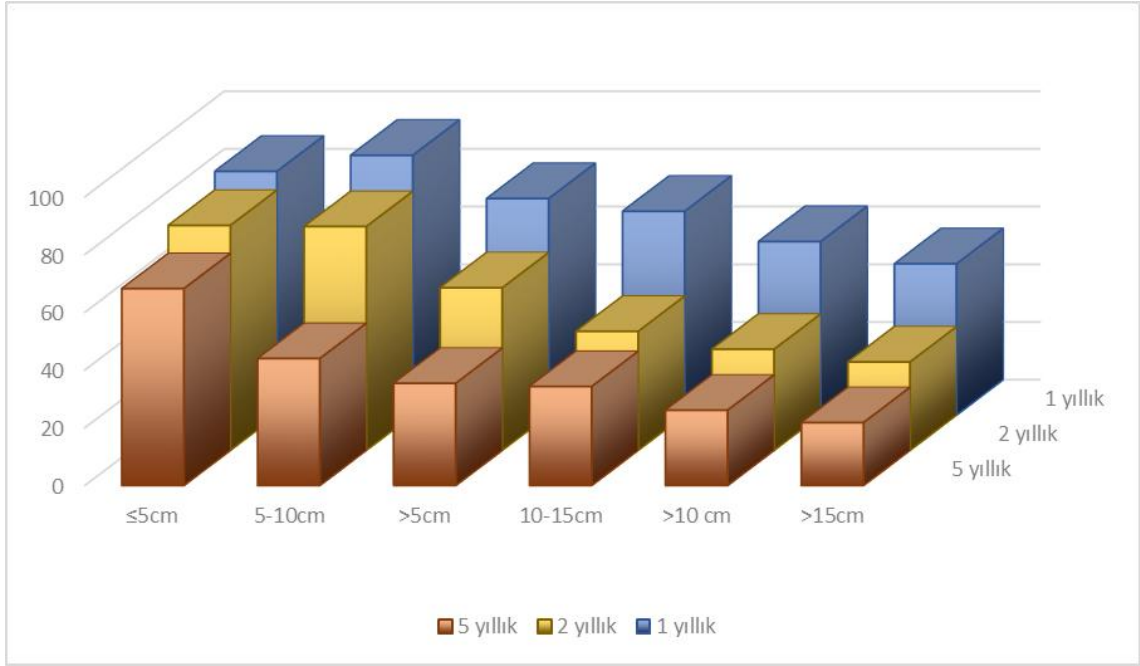
| | Toplam | | Yaşayan (n=47) | | Ölen (n=55) | | p |
|------------------|-----------|---------------|----------------|---------------|-------------|---------------|--------------|
| | Mean±SD | Med (Min-Max) | Mean±SD | Med (Min-Max) | Mean±SD | Med (Min-Max) | |
| Tanı yaşı | 53,2±18,7 | 54(2-89) | 48,4±19,5 | 48(2-82) | 57,4±17,0 | 58(16-89) | 0,014 |

Kitlelerin ortalama en uzun çapı ortalama 100,2±60,6 cm, en kısa çapı ortalama 52,5±33,2 cm'di. Yaşayan hastaların kitlerinin en uzun çapı 76,0±43,6 cm, ölen hastaların 120,8±65,6 cm, p=0,0001'dir (Tablo 10).

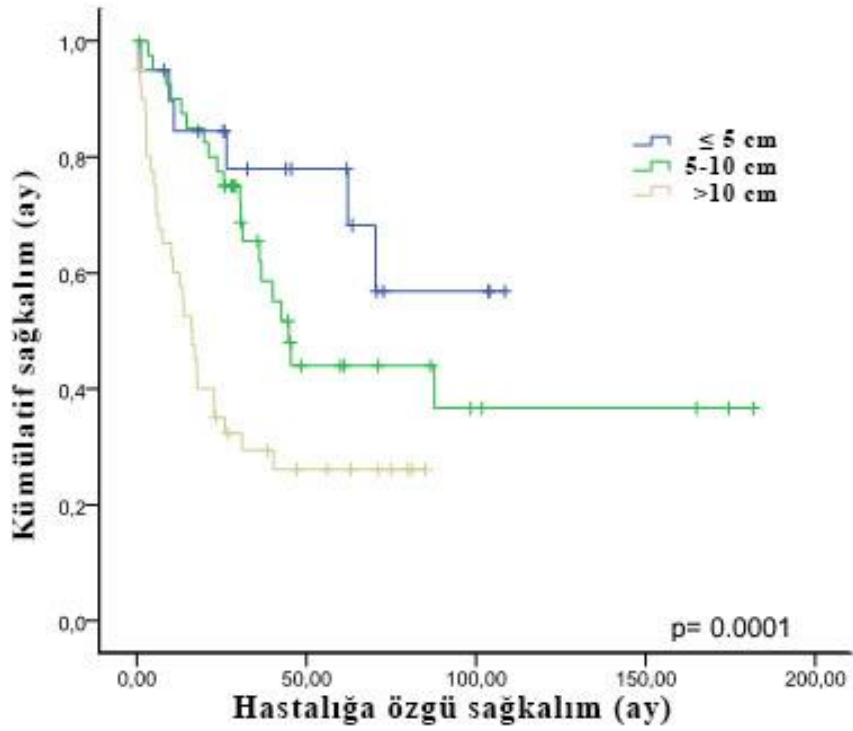
Tablo 10. Olguların Kitle Boyutlarına Göre Sağkalımı

| | Toplam | | Yaşayan (n=47) | | Ölen (n=55) | | p |
|-----------------------|------------|---------------|----------------|---------------|-------------|---------------|---------------|
| | Mean±SD | Med (Min-Max) | Mean±SD | Med (Min-Max) | Mean±SD | Med (Min-Max) | |
| En uzun çap cm | 100,2±60,6 | 80(16-300) | 76,0±43,6 | 65(16-180) | 120,8±65,6 | 100 (25-300) | 0,0001 |
| En kısa çap cm | 52,5±33,2 | 42(4-150) | 40,7±24,9 | 33(5-110) | 62,6±36,1 | 59(4-150) | 0,001 |

Kitleleri boyutlarına göre 5 cm ve daha küçük, 5-10 cm, 10-15 cm ve 15 cm'den büyük olmak üzere 4 gruba ayırdıktan sonra sağkalım oranlarını karşılaştırdığımızda (p=0,017), 5 cm ve daha küçük, 5-10 cm, 10 cm'den büyük olmak üzere 3 gruba ayırdıktan sonra sağkalım oranlarını karşılaştırdığımızda (p=0,008), 5cm ve daha küçük, 5cm'den büyük olmak üzere 2 gruba ayırdıktan sonra sağkalım oranlarını karşılaştırdığımızda (p=0,024) istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. 5 cm ve daha küçük kitlelerde ortalama sağkalım 78,6±9,8 ay, 10 cm'den büyük kitlelerde ortalama sağkalım 31,1±5,3 aydır. Farklı gruplandırmalara göre kitlelerin boyutu ile ilişkili sağkalım Şekil 5'te gösterilmiştir.



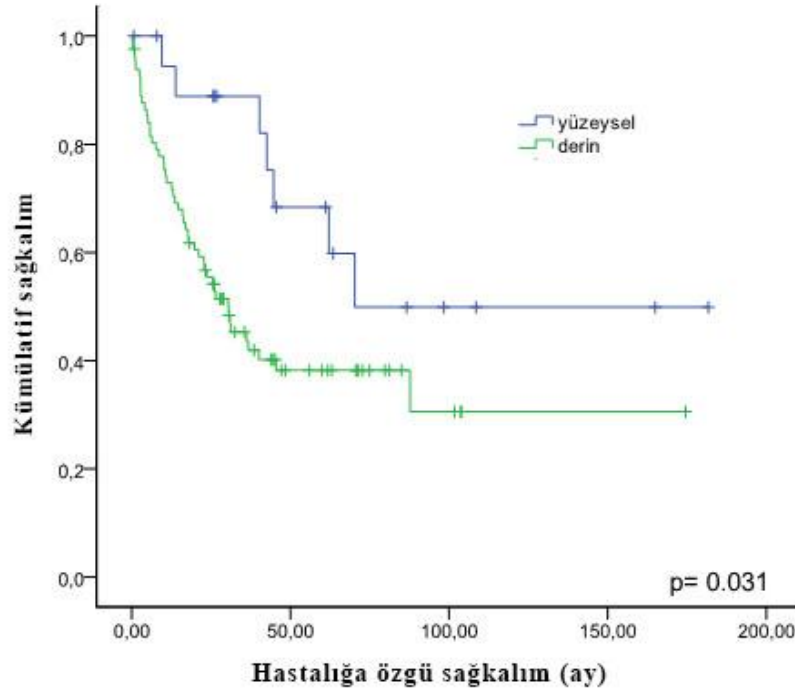
Şekil 5. Olguların kitle boyutlarına göre sağkalımı



Şekil 6. Olguların kitle boyutlarına göre sağkalımı

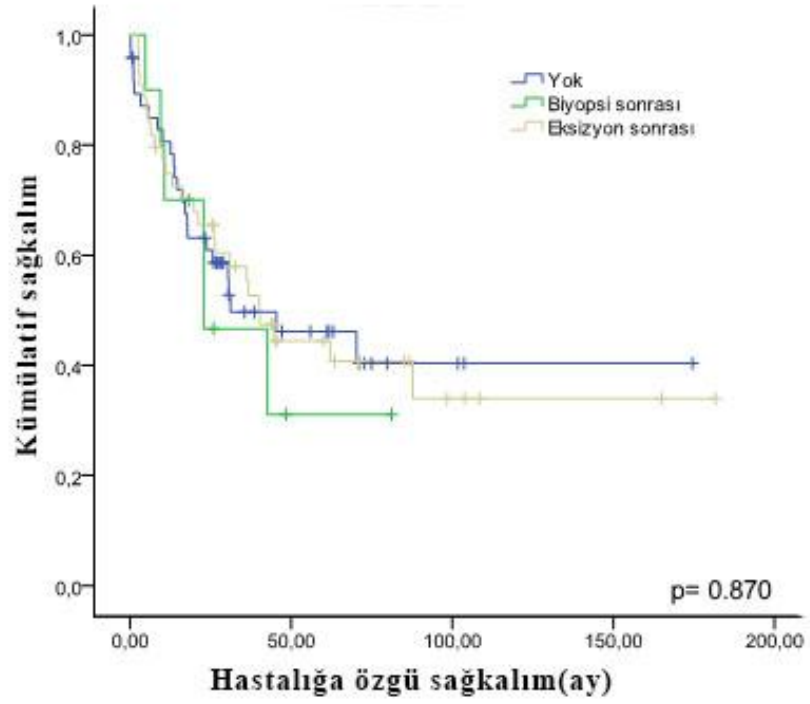
Cinsiyetler arası sağkalım karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,696$). İlk şikayetin ağrı veya kırık olması sağkalım açısından anlamlı fark oluşturmaktadır ($p=0,039$). Kırık bulgusu olan 7 hastanın tamamı ölmüştür. Kırık olması sağkalım açısından anlamlı fark oluşturur ($p=0,014$).

Kitlenin yüzeysel yerleşimi ve derin yerleşimi karşılaştırıldığında sağkalımda istatistiksel anlamlı fark vardır ($p=0,031$) (Şekil 7).



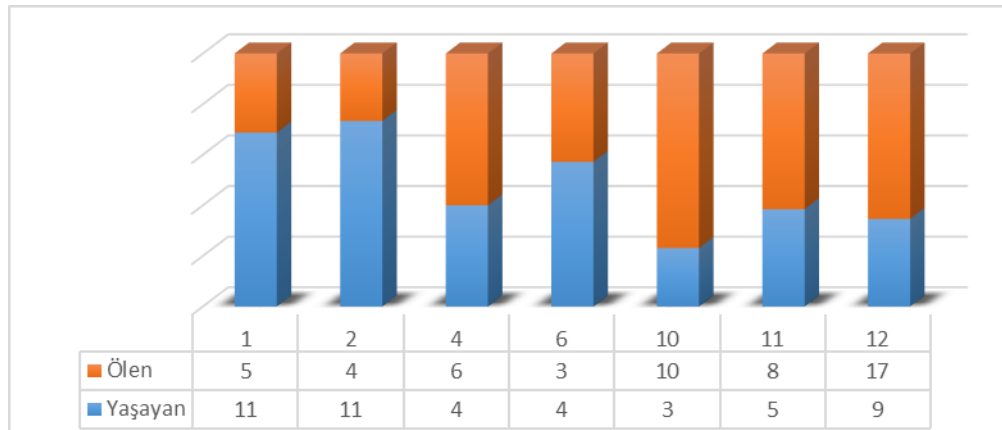
Şekil 7. Olguların kitlenin yüzeysel ve derin yerleşimine göre sağkalımı

Dış merkezde biyopsi alınmış veya cerrahi eksizyon uygulanmış veya merkezimize primer olarak başvurmuş hastalar arası sağkalımda anlamlı fark yoktur ($p=0,870$) (Şekil 8).



Şekil 8. Olguların merkezimize başvuru tipine göre sağkalımı

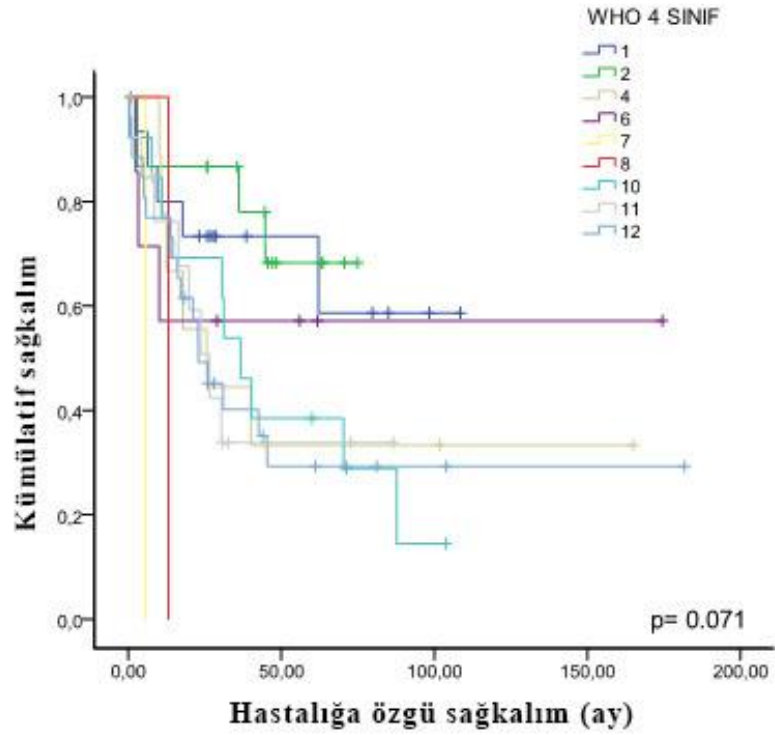
Tanı grupları arası sağkalım oranlarına bakıldığında, istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,071$) (Şekil 9-10, Tablo 11).



Şekil 9. Olguları tanı gruplarına göre sağkalımları

Tablo 11. Olguları Tanı Gruplarına Göre Sağkalımları

| WHO 4 SINIF | Predictic (ay) Mean±SE | 1 yıllık % | 2 yıllık % | 5 yıllık % |
|-------------|------------------------|------------|------------|------------|
| 1 | 75,2±11,9 | 80,0 | 73,0 | 58,7 |
| 2 | 59,0±6,9 | 86,7 | 86,7 | 68,3 |
| 4 | 67,9±23,0 | 77,8 | 55,6 | 33,3 |
| 6 | 101,9±31,7 | 57,1 | 57,1 | 57,1 |
| 10 | 47,5±10,0 | 76,9 | 69,2 | 38,5 |
| 11 | 40,3±9,8 | 76,2 | 50,8 | 33,8 |
| 12 | 66,4±15,9 | 76,9 | 49,2 | 29,2 |

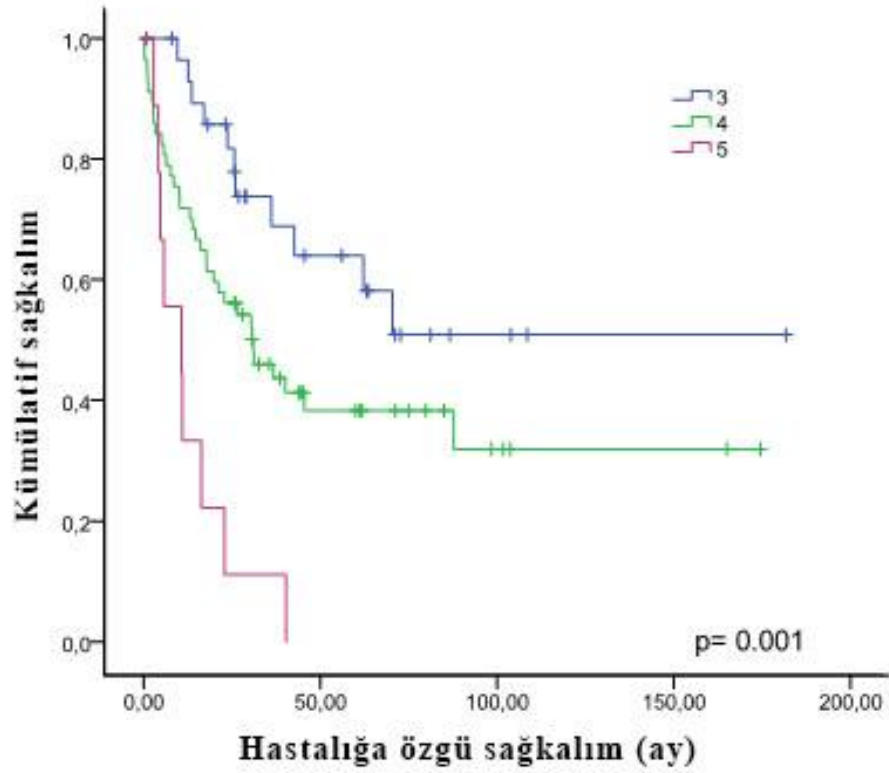


Şekil 10. Olguları tanı gruplarına göre sağkalımları

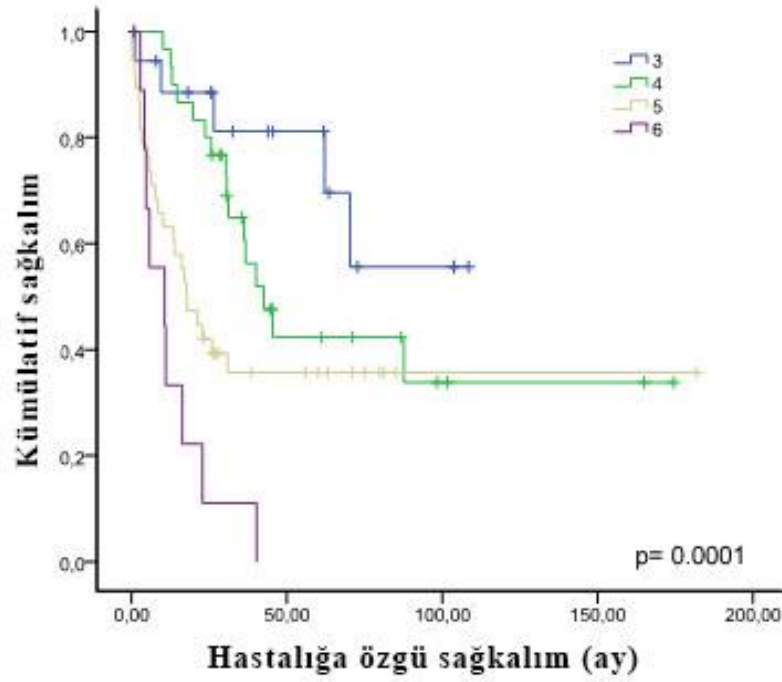
Tanı anı bölgesel lenf nodu metastazının sağkalım üzerinde etkisi yokken (p=1,000), tanı anı uzak metastaz varlığı sağkalımda anlamlı istatistiksel fark yaratmıştır. (p=0,019). Enneking Evreleme Sisteminde gruplar arası anlamlı fark oluşmuştur (p=0,001) (Tablo 12, Şekil 11). AJCC 2017 Evreleme Sisteminde gruplar arası yine anlamlı fark oluşmuştur (p=0,0001) (Tablo 12, Şekil 12).

Tablo 12. Olguları Evrelerine Göre Sağkalımları

| | Predictic (ay) Mean±SE | 1 yıllık % | 2 yıllık % | 5 yıllık % |
|-----------------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| Enneking Evre | | | | |
| 3 | 109,9±16,2 | 96,4 | 81,8 | 64,0 |
| 4 | 71,5±11,1 | 71,9 | 56,1 | 38,3 |
| 5 | 13,2±4,0 | 33,3 | 11,1 | 0,0 |
| AJCC 2017 EVRE | | | | |
| 3 | 79,9±10,2 | 88,5 | 88,5 | 81,2 |
| 4 | 83,3±14,5 | 96,7 | 80,0 | 42,3 |
| 5 | 71,9±13,6 | 63,2 | 42,1 | 35,7 |
| 6 | 13,2±4,0 | 33,3 | 11,1 | 0,0 |



Şekil 11. Olguların Enneking evrelemesine göre sağkalımları



Şekil 12. Olguların AJCC evrelemesine göre sağkalımları

Patoloji incelemesi sonrası cerrahi sınırdaki tümör görülmeyen hastaların 29 yaşarken, 48'i ölmüştür. Mikroskopik tümör pozitifliği olan hastaların 11'i yaşarken, 1'i ölmüştür. Eksizyon materyalinde tümör devamlılığı olan hastaların 7'si yaşarken, 6'sı ölmüştür. Gruplar arası istatistiksel anlamlı fark vardır ($p=0,002$). FNCLCC sistemine göre tümör dereceleri grupları arasında sağkalım açısından anlamlı fark vardır ($p=0,001$) (Tablo 13).

Tablo 13. Olguları Cerrahi Sınır Pozitiflikleri ve Derecelerine Göre Sağkalımları

| Cerrahi Sınır | Yaşayan | | Ölen | | |
|-------------------|---------|------|------|------|-------|
| | n | % | n | % | |
| Intakt | 29 | 61,7 | 48 | 87,3 | 0,002 |
| Mikroskopik | 11 | 23,4 | 1 | 1,8 | |
| Tümör Devamlılığı | 7 | 14,9 | 6 | 10,9 | |
| FNCLCC | | | | | |
| Grade 1 | 4 | 8,5 | 1 | 1,8 | 0,001 |
| Grade 2 | 8 | 17,0 | 0 | 0,0 | |
| Grade 3 | 35 | 74,5 | 54 | 98,2 | |

Lokal nüks sağkalım üzerinde anlamlı fark yaratmamıştır (p=0,328). Metastaz varlığında sağkalım anlamlı olarak azalmıştır (p=0,0001). Bölgesel lenf nodu metastazı varlığı sağkalımı anlamlı olarak sağkalımı etkilemiştir (p=0,035) (Tablo 14).

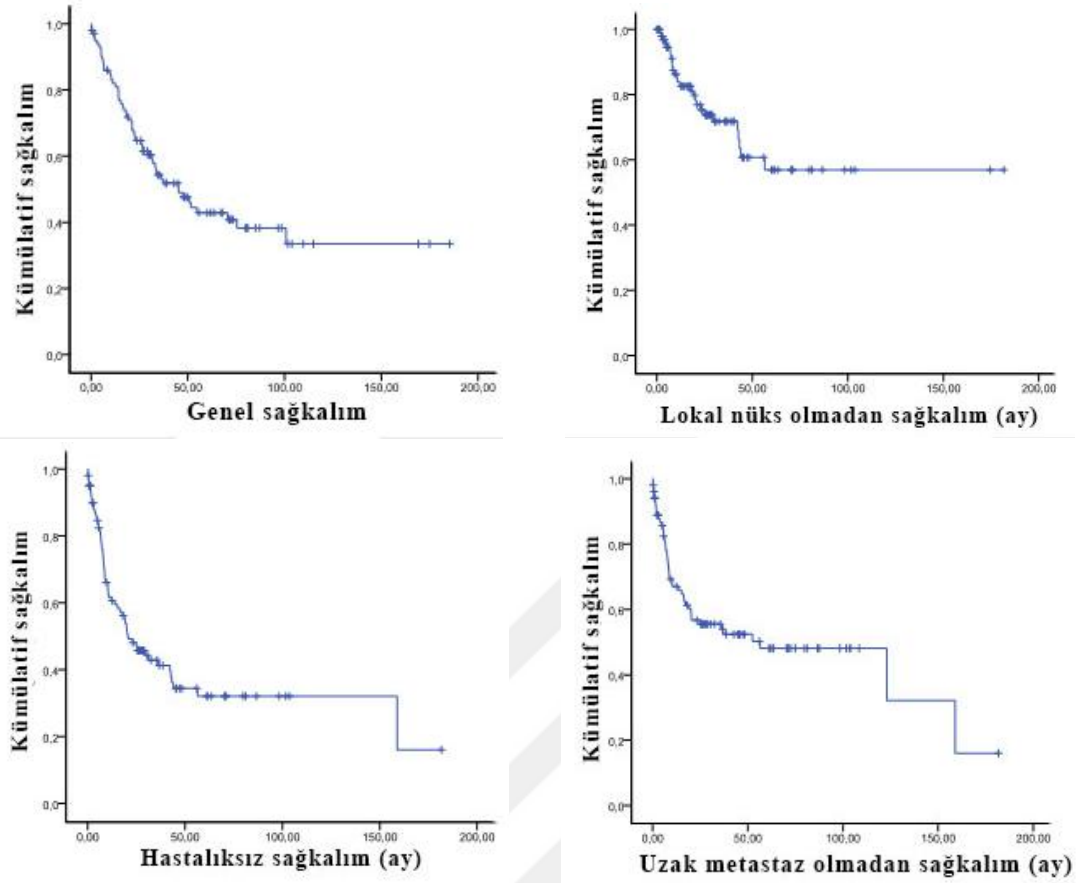
Tablo 14. Olguları Metastaz Durumlarına Göre Sağkalımları

| | Yaşayan | | Ölen | | |
|----------------------|---------|------|------|------|--------|
| | n | % | n | % | |
| Nüks | | | | | |
| Yok | 37 | 78,7 | 38 | 69,1 | 0,328 |
| Var | 10 | 21,3 | 17 | 30,9 | |
| Metastaz | | | | | |
| Yok | 38 | 80,9 | 17 | 30,9 | 0,0001 |
| Var | 9 | 19,1 | 38 | 69,1 | |
| Lenf Metastaz | | | | | |
| Yok | 4 | 44,4 | 31 | 81,6 | 0,035 |
| Var | 5 | 55,6 | 7 | 18,4 | |

Çalışmamızda tanıdan son kontrole kadar geçen süre ortalama $82,7 \pm 9,1$ aydır. Merkezimizde gerçekleşen cerrahi tedaviden itibaren hastalıktan bağımsız 5 yıllık sağkalım %42,8, hastalığa özgü sağkalım %45,6'dır. Lokal nüks veya uzak metastaz olmadan hastalıksız sağkalım 1 yıl için %61,8, 5 yıl için %32,1'dir. Metastaz olmadan 5 yıllık sağkalım %48,1'dir (Tablo 15, Şekil 13).

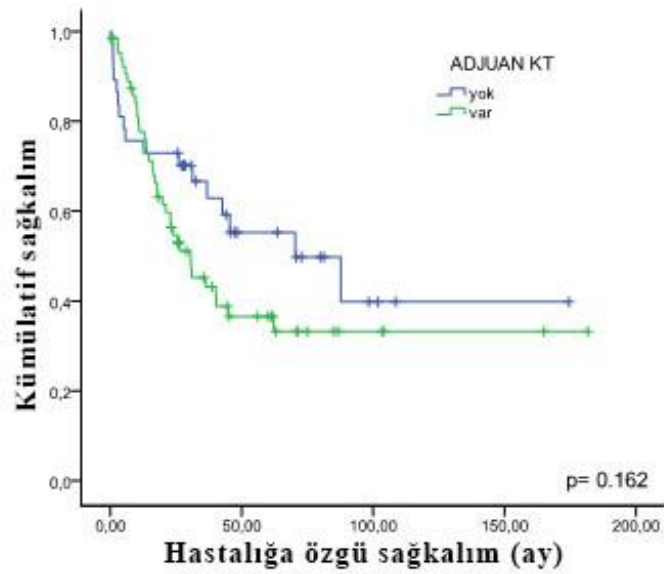
Tablo 15. Olguların Sağkalımları

| | Predictic (ay) Mean±SE | 1 yıllık | 2 yıllık | 5 yıllık |
|--|---------------------------|----------|----------|----------|
| Genel sağkalım (Tanıdan son kontrole kadar geçen süre, ay) | 82,7±9,1 | % 82 | % 64,7 | % 42,8 |
| Lokal nüks olmadan sağkalım (Ay) | 114,1±10,9 | % 83,9 | % 75,4 | % 57,0 |
| Nüks olmadan sağkalım (Ay) | 65,7±8,7 | % 61,8 | % 48,2 | % 32,1 |
| Uzak metastaz olmadan sağkalım (Ay) | 81,6±10,3 | % 67,0 | % 65,7 | % 48,1 |
| Hastalığa özgü sağkalım (Ay) | 80,6±9,0 | % 77,0 | % 61,7 | % 43,6 |



Şekil 13. Olguların sağkalımları

Adjuvan kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında sağkalımda istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,162$) (Şekil 14).

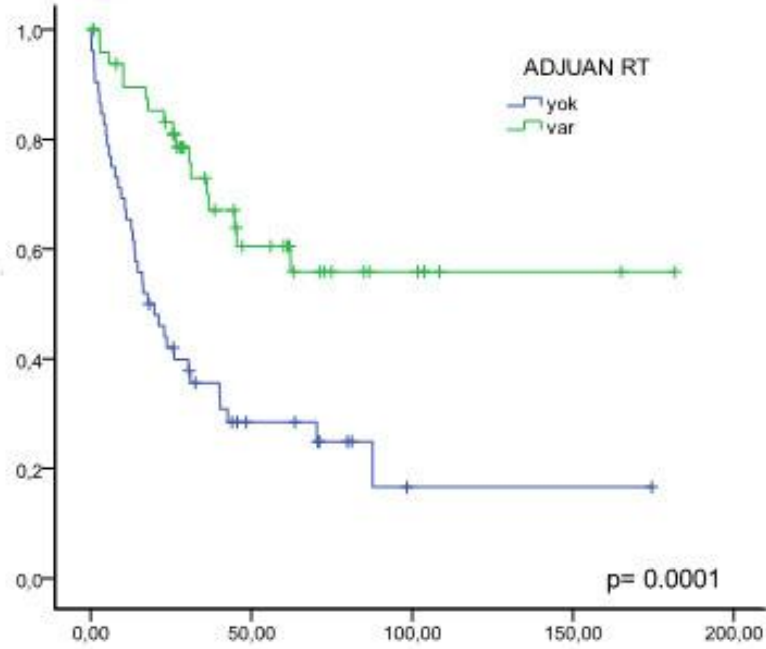


Şekil 14. Olguların adjuvan kemoterapi uygulamasına göre sağkalımı

Adjuvan lokal radyoterapi alan hastalar ile almayan hastalar arasında sağkalımda istatistiksel anlamlı fark vardır ($p=0,162$). Lokal radyoterapi alan hastaların 5 yıllık sağkalım %60,5, almayan hastaların 5 yıllık sağkalımı %28,0'dır (Tablo 16, Şekil 15).

Tablo 16. Olguları Metastaz Durumlarına Göre Sağkalımları

| | Predictic (ay) Mean±SE | 1 yıllık | 2 yıllık | 5 yıllık |
|-------------|---------------------------|----------|----------|----------|
| Radyoterapi | | | | |
| Var | 114,3±12,8 | % 89,5 | % 83,1 | % 60,5 |
| Yok | 49,2±10,2 | % 65,4 | % 42,0 | % 28,0 |



Şekil 15. Olguları metastaz durumlarına göre sağkalımları

6. TARTIŞMA

Yumuşak doku tümörleri, diferansiyasyon gösterdiği dokuya göre sınıflandırılan oldukça heterojen bir tümör grubudur.¹ Malign YDS, lokal, agresif, invaziv, yıkıcı büyüme gösteren ve uzak metastaz potansiyeli yüksek olan tümörlerdir. WHO 2013 Yumuşak Doku Tümörleri Sınıflaması'nda malign tümörler GİST ile beraber 37 grup altında toplanmışken, aynı sınıflama sistemi ile lokal agresif olup nadiren metastaz yapan 25 grup yumuşak doku tümör grubu daha tanımlanmıştır.⁶ Literatürdeki çalışmalarda yer alan malign fibröz histiyositom tanı grubu 2013'teki sınıflama ile kaldırıldığından, bu tümör grubu altındaki bir çok tümör, indifferansiye /sınıflandırılmayan tümörler grubunda değerlendirilmektedir.⁶

Brennan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 10,000 yumuşak doku sarkomunun %'40'ının ekstremitelerde yerleşimli olduğu görülmüştür.⁸ Sık görülen 6 malign tümör grubunun ekstremitelerde yerleşim oranlarının değerlendirildiği bir çalışmada(n=2170); liposarkom %38,2, fibrosarkom % 10,7, leiomyosarkom % 12,6, MPSKT %5,2, sinovial sarkom % 17,8, pleomorfik sarkom %15,8 oranında saptanmıştır. Singer ve ark. YDS tanılı 182 hasta ile yaptıkları çalışmada ekstremitelerde yerleşim oranlarını şöyle bulmuşlardır: Liposarkom %19,8, fibrosarkom % 6, leiomyosarkom % 5,5, MPSKT %6, sinovial sarkom % 7,1, malign fibröz histiyositom %28. Ferrari ve ark. SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) arşivinden tüm YDS'lerin %31'ini ekstremitelerde yerleştiğini belirlemişlerdir.⁹⁶ Erişkin hastalarda ekstremitelerde yerleşimli 12,000 üzerinde YDS olgusu gruplandırıldığında; liposarkom %26,2, fibrosarkom % 7,5, leiomyosarkom % 14,3, MPSKT %5,1, sinovial sarkom % 8,5, fibrohistiositik tümör %38,4 oranda görülmüştür.⁷ Bizim çalışmamızda ise, 16 hasta liposarkom (%15,7), 15 hasta fibrosarkom (%14,7), leiomyosarkom (%9,8), 7 hasta rabdomyosarkom (%6,9), 13 hasta MPSKT (%12,7), 13 hasta diferansiyasyonu belirsiz tümör grubu (%12,7), 26 hasta indifferansiye/sınıflandırılmayan tümör grubu (%25,5) tanısı aldı (Tablo 17).. Serimizde fibrosarkom oranının yüksek çıkması, bu tanıların bir kısmının aslında indifferansiye/sınıflandırılmayan tümör grubuna ait olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Sadece bu grupta düşük dereceli tümörlerin çalışmaya dahil edildiği, diğer çalışmalarda tüm gruplarda düşük dereceli sarkomların bulunduğu göz önünde bulunmalıdır. Bu

çalışmada liposarkom oranının diğer çalışmalara oranla düşük çıkması, liposarkomların en sık düşük dereceli tümörler olarak görülmesi ile açıklanabilir. Düşük dereceli liposarkomlar malign olarak değerlendirilmediğinden çalışmamıza alınmamıştır.

Vücudun herhangi bir yerinden yerleşen YDS'lerin erkek/kadın oranları Brennan ve ark. verilerinde 49/51, Singer ve ark. çalışmasında 51/49 olarak verilmiştir. Ferrari ve ark. çalışmasında kaposi sarkom olguları çıkarıldığında erişkin hastalarda erkek/kadın oranı 51/49 olarak verilmiştir.⁷ Bizim çalışmamızda ise, ekstremitte yerleşimli YDS erkek/kadın oranı da literatürle uyumlu olarak 49/51 olarak yer almıştır. Cinsiyetler arası anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Ekstremitte yerleşimli leiomyosarkomlar kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür.² Bizim çalışmamızda literatür ile benzer şekilde 5 vaka erkek (%50), 5 vaka kadındı (%50) (Tablo 17).

Tablo 17. Çalışmaların YDS'lerin Cinsiyete ve Histopatolojiye Göre Dağılımı

| | Brennan ve ark. ⁸ (n=3987) | Ferrari ve ark. ⁷ (n=12233) | Singer ve ark. ⁹⁶ (n=182) | Tez çalışmamız (n=102) |
|----------------------|--|---|---|---------------------------|
| Cinsiyet | | | | |
| Erkek | 49 | 51 | 51 | 49 |
| Kadın | 51 | 49 | 49 | 51 |
| Histopatoloji | | | | |
| Liposarkom | 38,2 | 26,2 | 19,8 | 15,7 |
| Fibrosarkom | 10,7 | 7,5 | 6 | 14,7 |
| Leiomyosarkom | 12,6 | 14,3 | 5,5 | 9,8 |
| MPKST | 5,2 | 5,1 | 6 | 6,9 |
| Sinovial sarkom | 17,8 | 8,5 | 7,1 | 6,9 |
| Pleomorfik sarkom | 15,8 | 38,4 | 28 | 25,5 |

MPKST: Malign periferik sinir kılıfı tümörü

Pisters ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada, YDS tanısı alan olguların ortalama yaşının 51 olduğu, en genç tanı alan olgunun 16, en yaşlı olgunun ise 92 yaşında olduğu belirtilmiştir.⁹⁷ 30 yaş ile 70 yaş civarında sıklıkta artış mevcuttur.¹ Çalışmamızdaki olguların yaş ortalaması 53,2±18,7, en genç olgu 2, en yaşlı olgu ise 89 yaşındaydı. 40 yaş ile 70 yaş arasında literatürle uyumlu şekilde sıklıkta artış görülmüştür.

Yaş ortalamaları tümör histolojisine göre değişmektedir. Fibrosarkom geniş bir yaş dağılımı gösterir, leiomyosarkom çocuklarda nadir görülürken, rabdomyosarkom siktir.¹ Ferrari ve ark. liposarkom için yaş ortalamasını 60, leiomyosarkom için 59, MPKST için 46, rabdomyosarkom için 15 olarak vermiştir.⁷ Bizim çalışmamızda ise,

leiomyosarkom için ortalama yaş 55,5'ti, en küçük yaş ise 33 olarak belirlendi.⁷ Bizim 15 fibrosarkom olgumuzun ortalama yaşı 47,26 iken, en genç 14 ve en yaşlı hasta 78 yaşındaydı. MPKST yaş ortalaması ise 51,15'ti, en genç hasta 16 yaşındaydı. Ekstremitte yerleşimlilerin ortalama görülme yaşı tüm rabdomyosarkomlarda 14'tür.¹ Alveoler rabdomyosarkom 10-25 yaş arasında siktir. Pleomorfik rabdomyosarkom 45 yaş üstünün hastalığıdır. Bizim çalışmamızda 7 rabdomyosarkom olgusunda, 1 olgu 2 yaşında embriyonel rabdomyosarkom, 1 olgu 82 yaşında alveoler rabdomyosarkomdu. 5 pleomorfik rabdomyosarkomun yaş ortalaması 46,6'ydı. Embriyonel rabdomyosarkomlar nadiren ekstremitte yerleşimi gösterirlerken, alveoler ve pleomorfik sarkomlar sıklıkla ekstremitte yerleşimlidirler. Literatürde RMS'lerin yaklaşık yarısı embriyoner RMS, üçte biri alveoler RMS olmasına karşın, bizim çalışmamızda olgularımızın tamamı ekstremitte yerleşimli olması nedeniyle, pleomorfik RMS % 75 oranında görülmüştür.

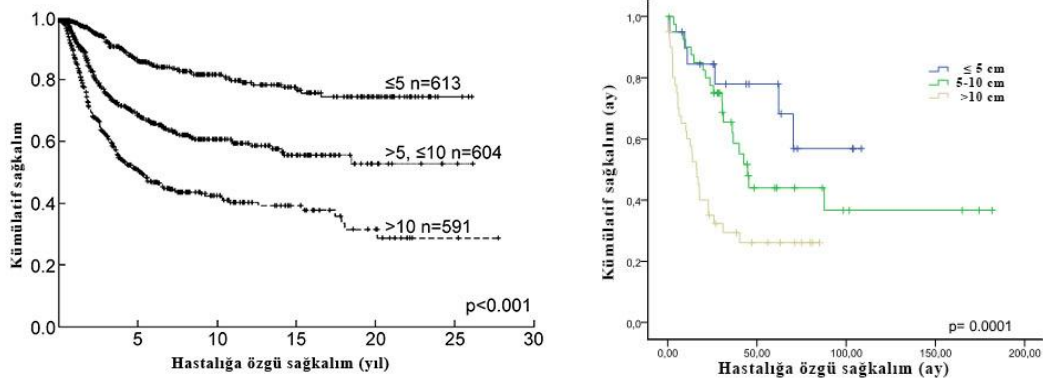
Brennan ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ekstremitte yerleşimli YDS'lerin %30'u üst, %70'i alt ekstremitte yerleşimli olduğu ifade edilmiştir. Bizim serimizde ise 27 olgu (% 26,5) üst ekstremitte, 75 (% 73,5) olgu alt ekstremitte yerleşimliydi. Tüm leiomyosarkomların %17 alt ekstremitte, %6 üst ekstremitte yerleşimlidir.² Bizim çalışmamızda ekstremitte yerleşimli 10 leiomyosarkom vakasının 8'i alt ekstremitte, 2'si üst ekstremitte yerleşimliydi. Fibrosarkomun alt ve üst ekstremitte tutulum sıklığı benzerdir.² Bizim çalışmamızda 8 olgu alt ekstremitte, 7 olgu üst ekstremitte yerleşimliydi. Miksoid liposarkom (ML) liposarkomları %35 - %50'ini oluşturur ve dediferansiye liposarkomdan (DL) farklı olarak genç yaş grubunda görülür. % 75 alt ekstremitte yerleşir, uyluk medial ve popliteal bölgede sık görülür.¹ Bizim çalışmamızda 16 liposarkom olguda 7 ML (%43.75) vardı. 5 ML (%71.43) alt ekstremitte, biceps femoris kası, vastus intermedius kası, adduktor kas grubu, gastroknemius kası içinde ve diz posteromedial yerleşimliydi.

YDS hastaları büyük palpe edilebilir bir kitleyle başvururlar ve ağrı %30 oranında eşlik eder.¹ Çalışmamızda hastalarımızın %76,5'inde ilk şikayet ağrıydı, %91,2'inde ise kitle şikayeti vardı. Olguların yarısında ağrı şikayeti vardı. İlk şikayeti ağrı veya kırık olan hastalarda ölüm oranı çalışma sonunda, kitle ile başvuruya göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,039). Bu durum kitlelerin sinir basısı yapacak kadar

büyük bir boyuta ulaşması veya kemik, sinir invazyonu yapacak kadar agresif olması ile açıklanabilir.

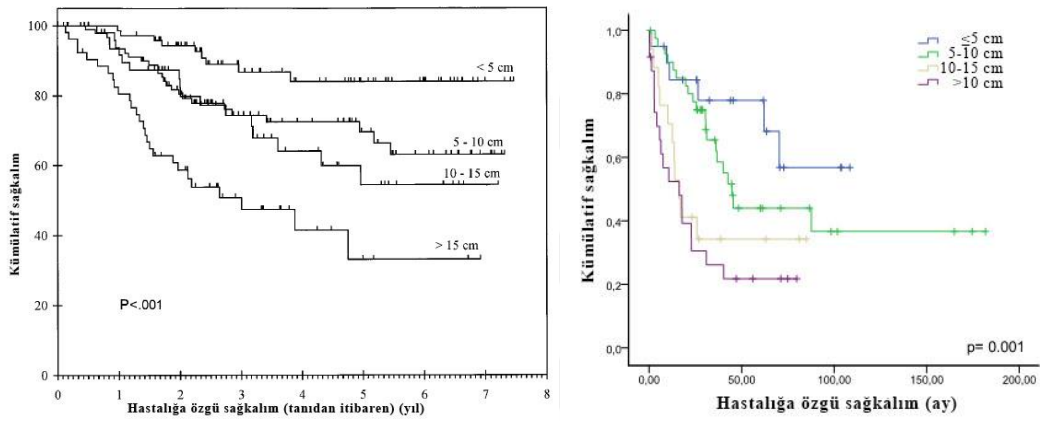
5'cm den küçük lezyonlar sıklıkla benign karakterde kitleler iken, 5 cm'den büyük derin yerleşimli kitlelerde malignite ihtimali daha yüksektir. Brennan ve ark. ekstremitte yerleşimli YDS olgularının tümör boyutlarını %35 oranda ≤ 5 cm, %31 oranda 5-10 cm, %34 oranda >10 cm olarak bildirmişlerdir.^{2,8} Bizim çalışmamızda ise tümör boyutları; %19,6 oranda ≤ 5 cm, %40,2 oranda 5-10 cm, %40,2 oranda >10 cm idi. 5 cm'den küçük lezyonların sayıca azlığı, düşük grade tümörlere çok az yer vermemiz ile açıklanabilir. Brennan ve ark. serilerinde düşük dereceli sarkomlara %36 oranında yer vermişlerdir.⁸

Kitlelerin boyutunun artması sağkalım ile ilişkilidir. Coindre ve ark, olguların %12'sinin düşük dereceli olduğu %50'sinin ekstremitteye yerleşen 1240 olguluk serilerinde tümörlerin %21,1 oranda ≤ 5 cm, %33,5 oranda 5-10 cm, %42,4 oranda ≥ 10 cm olduğunu bildirmiş ve yıllık sağkalımları sırasıyla %77,5, %62,7 ve %51,3 olarak vermişlerdir.⁹⁸ Brennan ve ark. ekstremitte yerleşimli ≤ 5 cm yüksek dereceli lezyonlar için uzak organ metastazı olmadan 10 yıllık sağ kalımı %75 olarak belirtirken, >10 cm lezyonlarda 15 yıllık hastaliksız sağkalımı %40'ın altında bulmuşlardır.^{2,8} Bizim çalışmamızda da 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım ≤ 5 cm kitlelerde %68,2, 5-10 cm kitlelerde %44,0, >10 cm kitlelerde ise %26,1 bulunmuştur ($p=0.0001$). Ekstremitte yerleşimli yüksek dereceli tümörlerde Brennan ve ark. sonuçları ile bizim çalışmamızın sonuçlarının karşılaştırılması şekildeki gibidir.



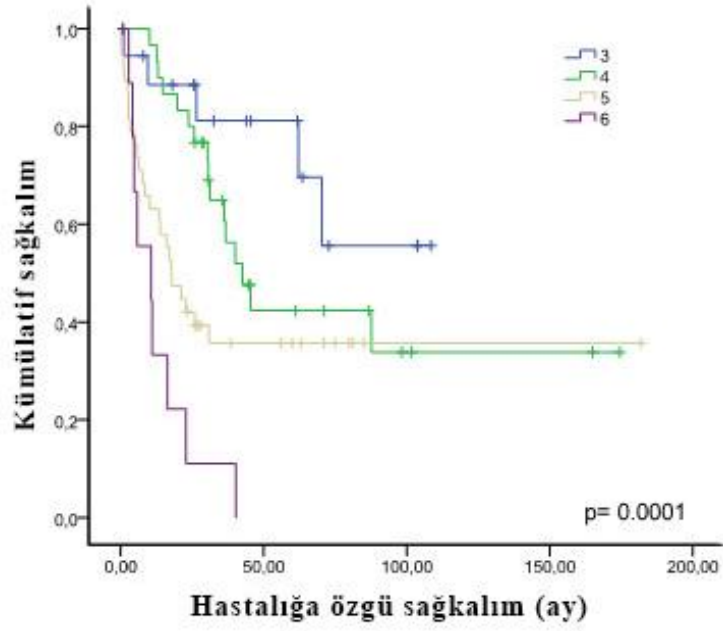
Şekil 16. Tümör boyutlarına göre hastalığa özgü sağkalım a. Brennan ve ark b. Tez çalışmamız

Ramanathan ve ark. düşük ve yüksek dereceli YDS'li 316 olguda yaptıkları bir çalışmada 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım ≤ 5 cm kitlelerde %84, 5-10cm kitlelerde %70, 10-15 cm kitlelerde %54 ve >15 cm kitlelerde ise %26,1 olarak bildirmişlerdir.⁹⁹ Bizim çalışmamızda yüksek dereceli tümörlerin aynı dörtlü grupta sağkalım oranları sırasıyla şu şekildedir; %68,2, %44,0, %34,3 ve %21,8. Her iki çalışmada dörtlü grupta da istatistiksel anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Yüksek evreli YDS'lerde kitle boyutunun önemli bir prognostik parametre olduğu görülmüştür. Bu karşılaştırmaya Şekil 17'de yer verilmiştir.



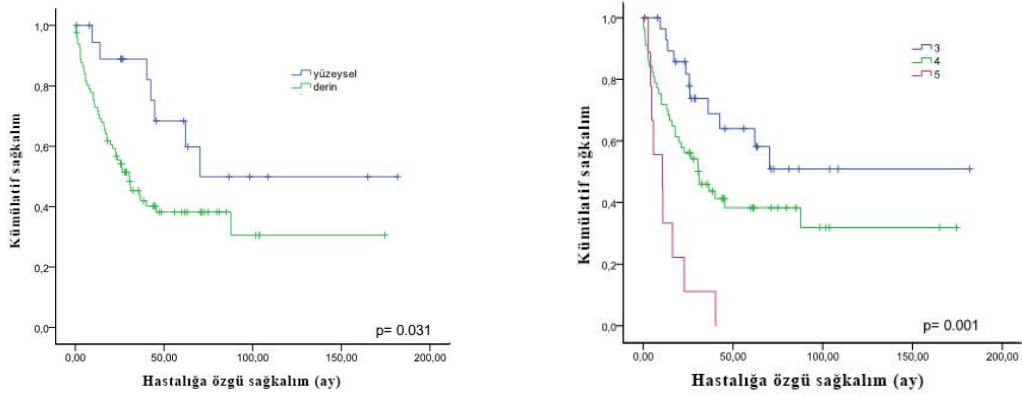
Şekil 17. Tümör boyutlarına göre hastalığa özgü sağkalım a. Ramanathan ve ark b. Tez çalışmamız

AJCC 8'de kitleler derinliğine göre değil, büyüklüğüne göre evrelendirilmektedir.¹⁰ Bu sisteme göre olgularımızı evrelendirdiğimizde, başvuru anında metastazı olan hastaları evre 6 olarak ayırdığımızda dahi, tümörlerin boyutlarına göre sağkalımda anlamlı fark oluşturduğu görülür (Şekil 18).



Şekil 18. AJCC Evreleme 8'e göre hastalığa özgü sağkalım

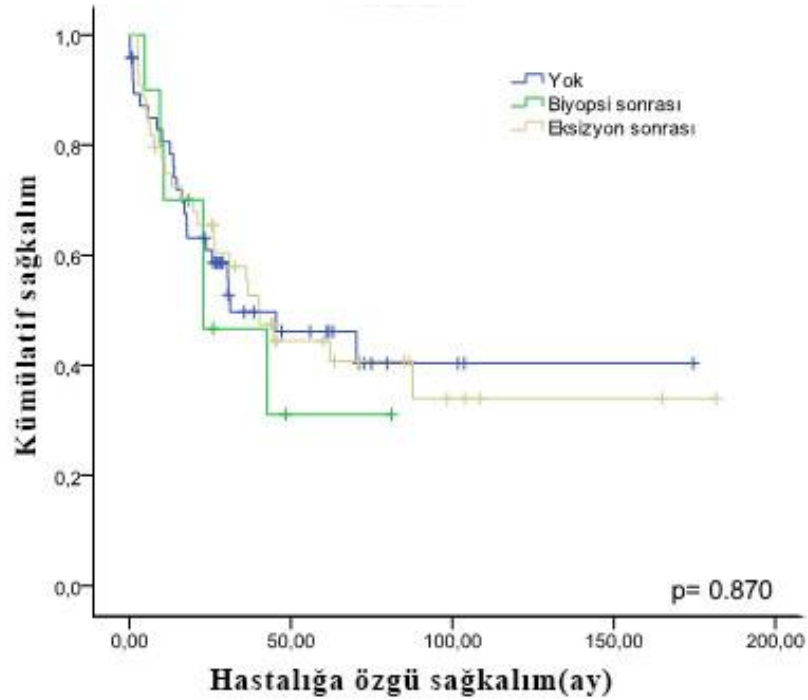
AJCC 8 ile kitlelerin derin yerleşimine göre evrelendirmeden uzaklaşmış olsa da, olgularımızı tüm kitlelerin yerleşimine göre değerlendirdiğimizde yüksek dereceli YDS sağkalımda anlamlı fark mevcuttur (Şekil 19). Daha çok cerrahi yaklaşıma yardımcı olan Enneking Evrelemesi'ne göre tanı anında metastazı olan olguları evre 5 olarak ayırdığımızda dahi sağkalımda anlamlı fark mevcuttur (Şekil 19).



Şekil 19. Kitlelerin yerleşimi ve Enneking Evreleme Sistemine göre hastalığa özgü sağkalım

YDS multidisipliner onkoloji merkezlerinde takip ve tedavi edilmesi önerilmektedir. Donanımlı olmayan merkezlerde yapılan biyopsi ve cerrahi girişimlerden sonra yapılan yönlendirmeler, düzeltilemez aksaklıklara neden

olabilmektedir.³ Kendi çalışmamızda, 49 hastanın tedavisi merkezimizde başlamış ve devam etmiş, 10 hasta biyopsi sonrası, 44 hasta cerrahi eksizyon sonrası olmak üzere toplam 54 hasta başka merkezlerdeki girişimlerinden sonra merkezimizde tedavi edilmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu kararı destekleyecek hastalığa özel sağkalımda anlamlı fark bulunmadı (Şekil 20).

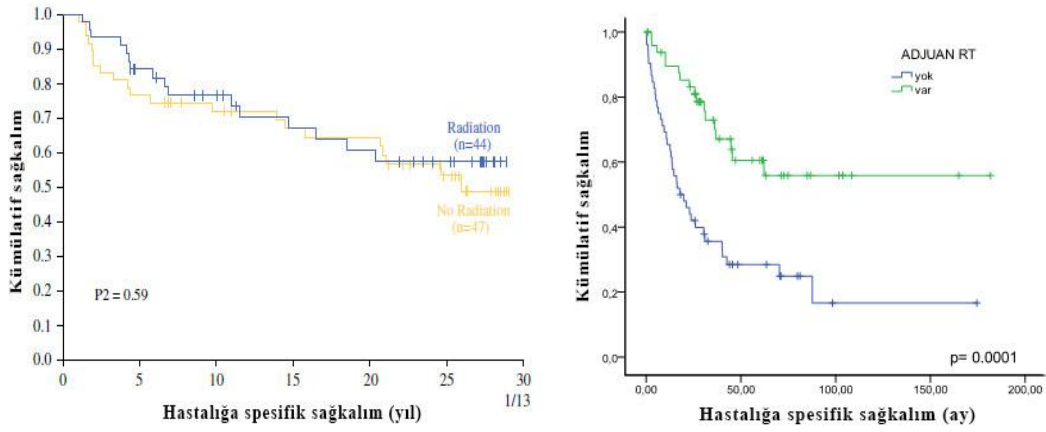


Şekil 20. Başvuru tipine göre hastalığa özgü sağkalım

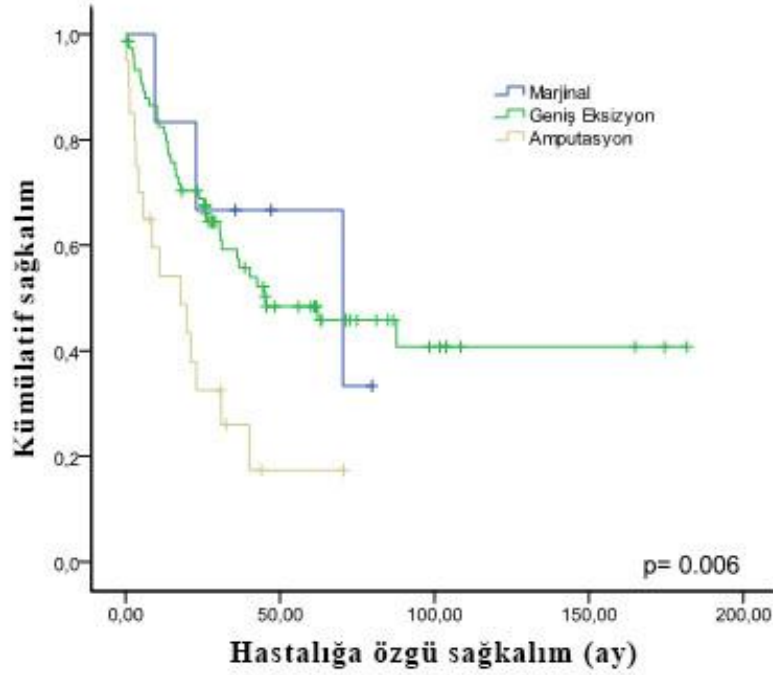
Geniş eksizyon ve radyoterapi birlikteliği ile uygulanan ekstremitte koruyucu cerrahi ekstremitte yerleşimli YDS'lerin tedavisinde öncelikle tercih edilir. Geniş rezeksiyonun 2 cm'lik sağlam yumuşak doku ile beraber yapılamadığı durumlarda kalan mikrometastazların tedavisi veya cerrahisi sınırın mikroskopik yakınlığın görüldüğü durumlarda adjuvan radyoterapi lokal nüksü kontrol edebilir.⁶⁰ Buna karşın Beane ve ark. lokal radyoterapinin sağkalıma etkisi olmadığı göstermişlerdir.¹⁰⁰

Ekstremitte yerleşimli 91 yüksek dereceli YDS'nin geniş eksizyon ve lokal radyoterapi ile tedavi edilen hastaların 10 yıllık ve 20 yıllık takiplerinde genel sağkalımda anlamlı fark bulunamamıştır.¹⁰⁰ Brennan ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, adjuvan brakiterapi ile takip edilen hastalarda hastalığa özgü sağkalımda anlamlı fark saptamamışlardır.³ Bizim çalışmamızda ise, lokal radyoterapi uygulanan

hastaların 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım %60,5, uygulanmayan hastaların sağkalımı %28 olarak bulunmuştur (Şekil 21). Bu fark bizim çalışmamızın randomize bir çalışma olmaması ve geç evrede başvuran ve primer cerrahi olarak amputasyon tercih edilen 20 hastanın lokal radyoterapi görmemesi ile açıklanabilir. Amputasyon tercih edilen hastaların hastalığa özgü sağkalımının bizim serimizde anlamlı olarak düşük oranda olmasının sebebi de benzerdir (Şekil 21-22). Merkezimizde neoadjuvan radyoterapi uygulamamaktayız. Radyoterapiden cerrahi sonrasında mikrometastazların tedavisinde yararlanıyoruz.

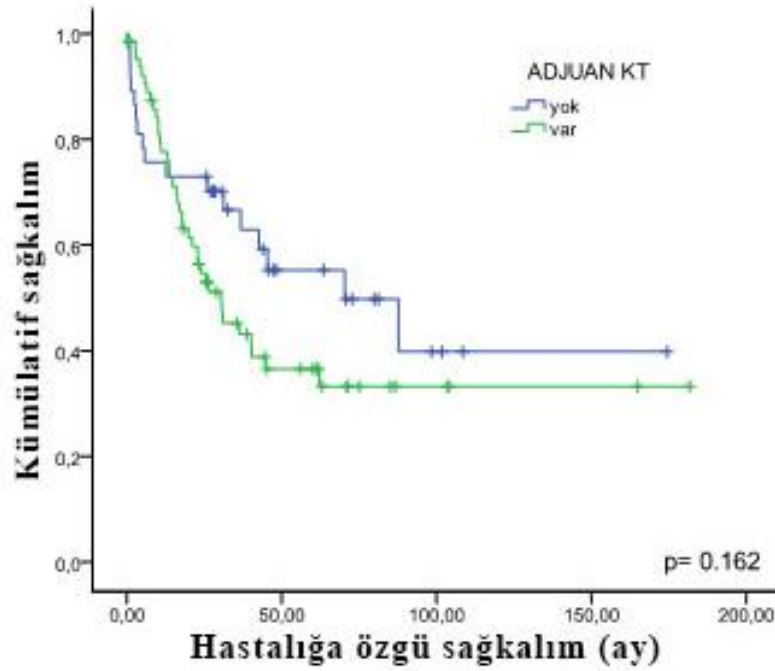


Şekil 21. Lokal radyoterapi alma durumuna sağkalım



Şekil 22. Cerrahi tipine göre sağkalım

YDS'nin hem lokal kontrolü, hem de uzak organ metastazı tedavisi için kemoterapinin etkinliği tartışmalıdır.³ Bir çok klinikte ve bizim kliniğimizde 5 cm'den büyük yüksek dereceli YDS'lere ve metastatik YDS'lere kemoterapi uygulanmaktadır. Kemoterapi tedavisini sıklıkla cerrahi sonrası tercih etsek de, 9 hastamızda neoadjuvan kemoterapi tedavisi uyguladık. Frustaci ve ark. takip ettikleri ekstremitte yerleşimli yüksek dereceli YDS'nin 2 yıllık genel sağkalım oranlarını, kemoterapi grubunda %72, kontrol grubunda ise %45 oranında saptamış ve aralarında anlamlı fark bulurken, 4 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %50 ve %37 olarak saptamış ve bu farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır.¹⁰¹ Bizim çalışmamızda adjuvan kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda istatistiksel fark görülmemiştir (Şekil 23).



Şekil 23. Kemoterapi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda sağkalım

Ekstremitte yerleşimli yüksek dereceli YDS'ler sıklıkla akciğere metastaz yaparlar.² Bizim çalışmamızda metastaz görülen 47 olgunun 36'sı akciğer metastazıydı. Akciğer metastazı olması ile akciğer dışı uzak organ metastazı olması arasında genel sağkalımda anlamlı fark görülmezken ($p > 0,05$), uzak organ metastazı olması, bölgesel lenf nodu metastazı olması ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı anlamlı olarak azaltır

(p=0,035). Herhangi bir metastaz olması ise sağkalımı anlamlı olarak olumsuz etkilemektedir (p=0,0001).

MPSKT'de eksizyon cerrahisi sonrası 1 yıl içinde %40 nüks, %40 - % 60 uzak metastaz görülür.^{85,87,88} Bizim çalışmamızda 13 olgunun 4 olguda (% 30) nüks mevcuttu, 3 olgu da nüks 1 yıl içinde meydana gelmişti. Her 3 hastadan 2'sinde metastaz ile karşılaşılır. Sıklıkla hematogen yolla akciğer metastazı görülür. Metastaz ile takip edilen hastaların %10'unda lenf nodu metastazı eşlik etmektedir.¹ Bizim çalışmamızda metastaz görülen 7 olgunun 3'üne (%42,85) lenf metastazı eşlik etmekteydi. 6 metastaz akciğer metastazı şeklindeydi. Ekstremiteler yerleşimli leiomyosarkomlar sıklıkla %55 akciğer,%8 karaciğer ve %9 kemik metastazı yaparlar, lenf metastazı nadirdir.⁷⁵ Bizim çalışmamızda metastaz izlenen 6 olguda akciğer metastazı görülürken, bir olguya lenf metastazı eşlik ediyordu. Dediferansiye liposarkomda % 41 lokal nüks, % 17 metastaz, % 28 hastalık nedeniyle ölüm bildirilmiştir. Bizim çalışmamız da ise 8 dediferansiye liposarkom olgusunun 4'ünde (%50) nüks, 3'ünde (%37.5) metastaz ve hastalık nedeniyle ölüm görülmüştür. Üç olgu da akciğer metastazı izlenmiştir.

Yüksek dereceli YDS'ler, tümör histolojisine göre sağkalımı etkilemektedir. Brennan ve ark. dediferansiye liposarkom ve pleomorfik sarkomu karşılaştırdıklarında hastalığa özgü sağkalımda liposarkom lehine anlamlı fark olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da, literatürle uyumlu şekilde liposarkomlar için 5 yıllık sağkalım %58,7 iken, indiferansiye/sınıflandırılmayan tümörler için %29,2'dir.

Brennan ve ark. ekstremiteler yerleşimli YDS'lerde 10 yıllık hastalığa özgü sağkalımı %60 olarak tespit etmişlerdir. Kitle boyutu, histopatoloji ve tümör derecesi prognoz üzerindeki en etkili faktörler arasındadır. Lokal nüksün hem düşük hem de yüksek dereceli tümörlerde 10 yılda % 20 olduğu belirtilmiştir. Ferrari ve ark. 5 yıllık genel sağkalım % 51,5, 10 yıllık sağkalım %37,7, 15 yıllık sağkalımı %30 olarak belirtmişlerdir.⁷ Prognoza kitlenin boyutu, yaş ve histopatolojinin etkili olduğunu göstermişlerdir. Çocukların erişkinlerden daha iyi bir seyre sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda ise, 5 yıllık genel sağkalım %42,8, hastalık spesifik sağkalım %43,6'dır. Bu oranın oluşmasında birkaç faktörün etkisini değerlendirmek gerekir. Bizim çalışmamızdaki YDS'ler yüksek dereceli ve metastaz potansiyeli yüksek YDS'ler olarak seçilmiştir. Olgularımızın büyük çoğunluğu, prognozun kötü olduğu erişkin tip

YDS'lerdir ve kitle boyutları büyüktür (%80 olgu >5cm). Malign YDS'lerde prognozu etkileyen başlıca faktörleri, kitle boyutu ve histopatoloji olarak belirledik.



7. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Yumuşak doku sarkomları nadir görülmelerine rağmen tanı ve tedavide güçlükler nedeniyle, multidisipliner yaklaşım ve onkoloji disiplini ile yaklaşım gerektirir.
2. Hızlı büyüyen , 5 cm'den büyük derin yerleşimli, immobil ve ağırlı kitleler malignite açısından uyarıcı olmalıdır.
3. Çalışmamızda hastaların % 49'u erkek, %51'i kadındı.
4. Histopatolojik alt gruplara göre farklılık göstermekle beraber, ortalama yaş 53,2'di.
5. En sını görülen histopatolojik altı grup indifferansiye/sınıflandırılmayan tümör grubu (%25,5) ve liposarkomdu (%15,7).
6. YDS kitleleri % 26,5 olguda üst ekstremitte, %73,5 olguda alt ekstremitte yerleşimliydi.
7. Çalışmamızda hastalarımızın %76,5'inde ilk şikayet ağrıydı, %91,2'inde ise kitle şikayeti vardı. Olguların yarısında ağrı şikayeti vardı.
8. Merkezimize primer başvuran hastalar ile nüks ile başvuran hastaların sağkalımları benzerdir.
9. Tümör boyutları; %19,6 oranda ≤ 5 cm, %40,2 oranda 5-10 cm, %40,2 oranda >10 cm idi. 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım sırasıyla %68,2, %44,0, %26,1 bulunmuştur. Kitle boyutu arttıkça sağkalım azalır.
10. Çalışmamızda lokal radyoterapi uygulanan hastalarda sağkalım artmıştır.
11. Çalışmamızda adjuvan kemoterapi uygulanmasının sağkalım etkisi olmamıştır.
12. Uzak metastaz görülen olgularda (%46) sıklıkla hematojen yolla akciğere olmuştur (%77). %11,7 hastada bölgesel lenf nodu metastazı görülmüştür.
13. Merkezimizde gerçekleşen cerrahi tedaviden itibaren hastalıktan bağımsız 5 yıllık sağkalım %42,8, hastalığa özgü sağkalım %45,6'dır. Lokal nüks veya uzak metastaz olmadan hastalıksız sağkalım 1 yıl için %61,8, 5 yıl için %32,1'dir. Metastaz olmadan 5 yıllık sağkalım %48,1'dir.
14. YDS'lerin heterojen yapısı nedeniyle prognozu genelleştirmek mümkün değildir
15. Genel sağkalıma etkili prognostik faktörler; histopatolojik alt grup, metastaz, evre, kitle boyutu ve yerleşimi, lokal radyoterapi uygulanmasıdır.

KAYNAKLAR

1. **Goldblum JR, Andrew LF, Weiss SW, Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.** 5th Ed., Philadelphia: Elsevier, **2014.**
2. **Brennan MF, Antonescu CR, Alektiar KM, Maki RG.** *Management of Soft Tissue Sarcoma.* 2nd Ed., Switzerland: Springer International Publishing, **2016.**
3. **Malawer M, Sugarbaker PH.** *Musculoskeletal Cancer Surgery Treatment of Sarcomas and Allied Diseases.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, **2001.**
4. **Malawer M, Bickels J, Wittig JC.** *Operative Techniques in Orthopaedic Surgical Oncology.* China: Lippincott Williams & Wilkins, **2012.**
5. **Vanhoenacker FM, Parizel PM, Gielen JL.** *Imaging of Soft Tissue Tumors.* 4th Ed. Switzerland: Springer International Publishing, **2017.**
6. **Jo VY, Fletcher CD.** WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology* **2014;** 46(2):95-104.
7. **Ferrari A, Sultan I, Huang TT, Rodriguez-Galindo C, Shehadeh A, Meazza C, Ness KK, Casanova M, Spunt SL.** Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. Soft tissue sarcoma across the age spectrum: a population-based study from the Surveillance Epidemiology and End Results database. *Pediatr Blood Cancer* **2011;** 1;57(6):943-9.
8. **Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S.** Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* **2014;** 260(3):416-2.
9. **Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA.** A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* **1980;** (153):106-20.
10. **Amin MB.** *AJCC Cancer Staging Manual* 8th Ed., American Joint Committee on Cancer, Springer, **2017.**
11. **Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C.** *TNM Classification of Malignant Tumours.* 8th Ed., Union for International Cancer Control, John Wiley & Sons, **2017.**
12. **Hajdu SI.** Soft tissue sarcomas. *Cancer.* **2007;**1;109(9):1697-704.
13. **Peltier LF.** Historical note on bone and soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol.* **1985;** 30(4):201-5.
14. **Enzinger FM, Lattes R, Torloni H.** *Histological typing of soft tissue tumours / F.M. Enzinger in collaboration with R. Lattes, H. Torloni and pathologists in fourteen countries* Geneva: World Health Organization, **1969.**
15. *Manual for Staging of Cancer.* American Joint Committee, **1977.**
16. **Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA.** A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* **1980;** (153):106-20.
17. **Pappo A.** *Pediatric Bone and Soft Tissue Sarcomas.* Germany: Springer, **2006.**
18. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A.** Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* **2017.**

19. **Bar Y, Merimsky O.** Soft-Tissue Sarcoma following Traumatic Injury: Case Report and Review of the Literature *Front Oncol.* **2017**:7-134.
20. **Piscitelli D, Ruggeri E, Fiore MG.** Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma in a blind eye with a silicone prosthesis implant: a clinico-pathologic study. *Orbit* **2011**:30(4):192–4.
21. **Keel SB, Jaffe KA, Nielsen GP, Rosenberg AE.** O rthopaedic implant-related sarcoma: a study of twelve cases. *Mod Pathol.* **2001**:14(10):969-77.
22. **Olsson HL, Wagner P.** Tissue trauma and the subsequent risk of soft tissue sarcoma of the extremity: A population based case-control study in Sweden. *Journal of Clinical Oncology* **2017** 35:15.
23. **Mater DV, Año L, Blum JM, Webster MT, Huang W, Williams N, Ma Y, Cardona DM, Fan C, Kirsch DG.** Acute tissue injury activates satellite cells and promotes sarcoma formation via the HGF/c-MET signaling pathway *Cancer Res.* **2015**: 75(3): 605–614.
24. **Zambon P, Ricci P, Bovo E.** Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population-based case-control study (Italy). *Environ Health* **2007**:6:19.
25. **Jayakody N, Harris EC, Coggon D.** Phenoxy herbicides, soft tissue sarcoma and non-hodgkin lymphoma: a systematic review of evidence from cohort and case-control studies. *British Medical Bulletin.* **2015**:114(1):75-94.
26. **Guetz GD, Chapelier A, Mosseri V, Dorval T, Asselain B, Pouillart P.** Postirradiation Sarcoma: Clinicopathologic Features and Role of Chemotherapy in the Treatment Strategy. *Sarcoma.* **2009**:2009:764379.
27. **Abramson DH, Melson MR, Dunkel IJ, Frank CM.** Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology.* **2001**:108(10):1868-76.
28. **Purgina B, Rao UNM, Miettinen M, Pantanowitz L.** AIDS-Related EBV-Associated Smooth Muscle Tumors: A Review of 64 Published Cases, *Pathology Research International,* **2011**: 561548:10 .
29. **Bhatia K, Shiels MS, Berg A, Engels EA.** Sarcomas other than Kaposi’s sarcoma occurring in immunodeficiency: interpretations from a systematic literature review. *Curr Opin Oncol.* **2012**: 24(5):537-46.
30. **Dorothy E, Coleen K, Buchanan M.** A Review of Human Herpesvirus 8, the Kaposi’s Sarcoma-Associated Herpesvirus, in the Pediatric Population. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society,* **2014**:66–76.
31. **Eralp L.** First Encounter, Physical Examination and General Approach in Bone and Soft Tissue Tumors. *Turkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics,* **2017**:10(4):261-4.
32. **Wilkerson BW, Crim JR, Hung M, Layfield LJ.** Characterization of synovial sarcoma calcification. *AJR Am J Roentgenol.* **2012**:199(6):W730-4.
33. **Li S, Liu L, Lv G.** Diagnostic value of strain elastography for differentiating benign and malignant soft tissue masses. *Oncol Lett.* **2017**:14(2):2041-2044.
34. **Riishede I, Ewertsen C, Carlsen J, Petersen MM, Jensen F, Nielsen MB.** Strain Elastography for Prediction of Malignancy in Soft Tissue Tumours--Preliminary Results. *Ultraschall Med.* **2015**:36(4):369-74.

35. **Hahn S, Lee YH, Lee SH, Suh JS.** Value of the Strain Ratio on Ultrasonic Elastography for Differentiation of Benign and Malignant Soft Tissue Tumors. *J Ultrasound Med.* **2017**;36(1):121-127.
36. **Arya S, Nagarkatti DG, Dudhat SB, Nadkarni KS, Joshi MS, Shinde SR.** Soft tissue sarcomas: ultrasonographic evaluation of local recurrences. *Clin Radiol.* **2000**;55(3):193-7.
37. **Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal D, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, Caudry DJ, Palmer WE, McNeil BJ.** CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology *Diagnostic Oncology Group.* *Radiology.* **1997**;202(1):237-46.
38. **Yoo HJ, Hong SH, Kang Y, Choi JY, Moon KC, Kim HS, Han I, Yi M, Kang HS.** MR imaging of myxofibrosarcoma and undifferentiated sarcoma with emphasis on tail sign; diagnostic and prognostic value. *Eur Radiol.* **2014**;24(8):1749-57.
39. **Lefkowitz RA, Landa J, Hwang S, Zabor EC, Moskowitz CS, Agaram NP, Panicek DM.** Myxofibrosarcoma: prevalence and diagnostic value of the “tail sign” on magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiology,* **2013**;42(6), 809–818.
40. **Alpert JS, Boland P, Hameed M, Panicek DM.** Undifferentiated pleomorphic sarcoma: indolent, tail-like recurrence of a high-grade tumor. *Skeletal Radiol.* **2018**;47(1):141-144.
41. **Kawakami N, Kunisada T, Sato S, Morimoto Y, Tanaka M, Sasaki T, Sugihara S, Yanai H, Kanazawa S, Ozaki T.** Thallium-201 scintigraphy is an effective diagnostic modality to distinguish malignant from benign soft-tissue tumors. *Clin Nucl Med.* **2011**;36(11):982-6.
42. **Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeyson M.** FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma.* **2012**;2012:960194.
43. **London K, Stege C, Cross S, Onikul E, Graf N, Kaspers G, Dalla-Pozza L, Howman-Giles R.** 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. *Pediatr Radiol.* **2012**;42(4):418-30.
44. **Hicks RJ, Toner CG, Choong PF.** Clinical applications of molecular imaging in sarcoma evaluation. *Cancer Imaging,* **2005**:66–7.
45. **Ioannidis JP, Lau J.** 18F-FDG PET for the diagnosis and grading of soft-tissue sarcoma: a meta-analysis. *J Nucl Med.* **2003**;44(5):717-24.
46. **Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, Chow K, Evilevitch V, Eckardt JJ, Phelps ME, Weber WA, Eilber FC.** FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high-grade soft-tissue sarcomas. *Clin Cancer Res.* **2009**;15(8):2856-63.
47. **Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, Chandhury KR, Vernon C, Bruckner JD, Conrad EU.** Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **2002**;29(9):1149-54.
48. **Buchbender C, Heusner TA, Lauenstein TC, Bockisch A, Antoch G.** Oncologic PET/MRI, part 2: bone tumors, soft-tissue tumors, melanoma, and lymphoma. *J Nucl Med.* **2012**;53(8):1244-52.
49. **Alpan B.** Diagnosis in Bone and Soft Tissue Tumors (Imaging, Biopsy, Staging, Diagnostic Classification *Turkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* **2017**;10(4):265-85.
50. **Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF.** Core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* **1997**;4:425–31.

51. **Siddiqi MA, Kim HS, Jede F, Han I.** Association of core needle biopsy tract resection with local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. *Skeletal Radiol.* **2017**;46(4):507-512.
52. **Binitie O, Tejiram S, Conway S, Cheong D, Temple HT, Letson GD.** Adult soft tissue sarcoma local recurrence after adjuvant treatment without resection of core needle biopsy tract. *Clin Orthop Relat Res.* **2013**;471(3):891-8.
53. **Gospodarowicz M, Benedet L, Hutter RV, Fleming I, Henson DE, Sobin LH.** History and international developments in cancer staging. *Cancer Prev Control.* **1998**;2:262-268.
54. **Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, Hameed M, Pinkhasik A, Singer S, Brennan MF.** Toward better soft tissue sarcoma staging: building on american joint committee on cancer staging systems versions 6 and 7. *Ann Surg Oncol.* **2013**;20(11):3377-83.
55. **Ferguson PC.** Surgical considerations for management of distal extremity soft tissue sarcomas. *Curr Opin Oncol.* **2005**;17(4):366-9.
56. **Cassidy RJ, Indelicato DJ, Gibbs CP, Scarborough MT, Morris CG, Zlotecki RA.** Function Preservation After Conservative Resection and Radiotherapy for Soft-tissue Sarcoma of the Distal Extremity: Utility and Application of the Toronto Extremity Salvage Score (TESS). *Am J Clin Oncol.* **2016**;39(6):600-603.
57. **Andreou D, Boldt H, Werner M, Hamann C, Pink D, Tunn PU.** Sentinel node biopsy in soft tissue sarcoma subtypes with a high propensity for regional lymphatic spread—results of a large prospective trial. *Annals of Oncology,* **2013**;1400:1405.
58. **Riad S, Griffin AM, Liberman B, Blackstein ME, Catton CN, Kandel RA, O'Sullivan B, White LM, Bell RS, Ferguson PC, Wunder JS.** Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res.* **2004**;426:129-34.
59. **Pisters PW, Pollock RE, Lewis VO, Yasko AW, Cormier JN, Respondek PM, Feig BW, Hunt KK, Lin PP, Zagars G, Wei C, Ballo MT.** Long-term results of prospective trial of surgery alone with selective use of radiation for patients with T1 extremity and trunk soft tissue sarcomas. *Ann Surg.* **2007**;246(4):675-81.
60. **Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA.** Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* **1998**;16(1):197-203.
61. **O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R.** Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* **2002**;359:2235-41.
62. **Holloway CL, Delaney TF, Alektiar KM, Devlin PM, O'Farrell DA, Demanes DJ.** American Brachytherapy Society (ABS) consensus statement for sarcoma brachytherapy. *Brachytherapy,* **2013**;12(3):179-90.
63. **Ren C, Shi R, Min L, Zhang WL, Tu CQ, Duan H, Zhang B, Xiong Y.** Experience of interstitial permanent i(125) brachytherapy for extremity soft tissue sarcomas. *Clin Oncol,* **2014**;26(4):230-5.
64. **Cesne AL, Ouali M, Leahy MG, Santoro A, Hoekstra HJ, Hohenberger P, Van Coevorden F, Rutkowski P, Van Hoesel R, Verweij J, Bonvalot S, Steward WP, Gronchi A, Hogendoorn PC, Litiere S, Marreaud S, Blay JY, Van Der Graaf WT.** Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol.* **2014** 25(12):2425-32.

65. **Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert MA** systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. **2008**:113(3):573-81.
66. **Coindre JM, Pédeutour F, Aurias A.** Well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas. *Virchows Arch*. **2010**:456(2):167-79.
67. **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(3):271-81.
68. **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.
69. **Bahrami A, Folpe AL.** Adult-type fibrosarcoma: A reevaluation of 163 putative cases diagnosed at a single institution over a 48-year period. *Am J Surg Pathol*. **2010**:34(10):1504-13.
70. **Sladuz A.** Soft Tissue Sarcomas of Fibrous and Unknown Origin *Turkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* **2017**:10(4):331-7.
71. **Folpe AL, Lane KL, Paull G, Weiss SW.** Low-grade fibromyxoid sarcoma and hyalinizing spindle cell tumor with giant rosettes: a clinicopathologic study of 73 cases supporting their identity and assessing the impact of high-grade areas. *Am J Surg Pathol*. **2000**:24(10):1353-60.
72. **Tilkorn DJ, Hauser J, Ring A, Goertz O, Stricker I, Steinau HU, Kuhn C.** Leiomyosarcoma of intravascular origin - a rare tumor entity: clinical pathological study of twelve cases *World J Surg Oncol*. **2010**: 8: 103.
73. **Subramaniam MM, Martinez-Rodriguez M, Navarro S, Rosaleny JG, Bosch AL.** Primary intravascular myxoid leiomyosarcoma of the femoral vein presenting clinically as deep vein thrombosis: a case report. *Virchows Arch*. **2007**:450(2):235-7.
74. **Svarvar I, Böhling T, Berlin O, Gustafson P, Follerås G, Bjerkehagen B, Domanski HA, Sundby Hall K, Tukiainen E, Blomqvist C.** Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer*. **2007**:109(2):282-91.
75. **Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, Agaram NP, Brennan MF, Singer S.** Predictors of survival and recurrence in primary leiomyosarcoma. *Ann Surg Oncol*. **2013**:20(6):1851-7.
76. **Kim HJ, Cho Y, Kim SH, Rha SY, Ahn JB, Yang W, Lee YH, Suh JS, Roh JK, Kim KS, Choi YD, Shin KH, Kim HS.** Leiomyosarcoma: investigation of prognostic factors for risk-stratification model. *Int J Clin Oncol*. **2015**:20(6):1226-32.
77. **Keçeci B.** Soft Tissue Sarcomas of Muscle and Fat Tissue Origin *Turkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* **2017**:10(4):320-4.
78. **Newton WA Jr, Gehan EA, Webber BL, Marsden HB, van Unnik AJ, Hamoudi AB, Tsokos MG, Shimada H, Harms D, Schmidt D.** Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification--an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*. **1995**:76(6):1073-85.
79. **Oberlin O, Rey A, Brown KL, Bisogno G, Koscielniak E, Stevens MC, Hawkins DS, Meyer WH, La TH, Carli M, Anderson JR.** Prognostic Factors for Outcome in Localized Extremity Rhabdomyosarcoma. Pooled Analysis from Four International Cooperative Groups. *Pediatr Blood Cancer*. **2015**: 62(12):2125-31.

80. **Horn Jr RC, Enterline HT. Rhabdomyosarcoma:** a clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer* **1958**;11(1):181–99.
81. **Gerber NK, Wexler LH, Singer S, Alektiar KM, Keohan ML, Shi W, Zhang Z, Wolden S.** Adult rhabdomyosarcoma survival improved with treatment on multimodality protocols *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2013**;86(1):58-63.
82. **Terezakis SA, Wharam MD.** Radiotherapy for rhabdomyosarcoma: indications and outcome. *Clin Oncol* **2013**;25(1):27-35.
83. **Ferner RE, O’Doherty MJ.** Neurofibroma and schwannoma. *Curr Opin Neurol* **2002**;15(6):679–84.
84. **Evans DG, Baser ME, McGaughran J.** Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* **2002**;39:311–14.
85. **Zou C, Smith KD, Liu J.** Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg* **2009**;249(6):1014–22.
86. **Broski SM, Johnson GB, Howe BM, Nathan MA, Wenger DE, Spinner RJ, Amrami KK.** Evaluation of (18)F-FDG PET and MRI in differentiating benign and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Skeletal Radiol.* **2016**;45(8):1097-105.
87. **Okada K, Hasegawa T, Tajino T.** Clinical relevance of pathological grades of malignant peripheral nerve sheath tumor: a multi-institution TMTS study of 56 cases in Northern Japan. *Ann Surg Oncol* **2007**;14(2):597–604.
88. **Anghileri M, Miceli R, Fiore M.** Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer* **2006**;107:1065–74.
89. **Sultan I, Rodriguez-Galindo C, Saab R, Yasir S, Casanova M, Ferrari A.** Comparing children and adults with synovial sarcoma in the Surveillance, Epidemiology, and End Results program, 1983 to 2005: an analysis of 1268 patients. *Cancer.* **2009**;115(15):3537-47.
90. **Haldar M, Hancock JD, Coffin CM.** A conditional mouse model of synovial sarcoma: insights into a myogenic origin. *Cancer Cell.* **2007**;11:375–88.
91. **Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT.** Long-term outcomes for synovial sarcoma treated with conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2007**;69:1173–80.
92. **Folkert MR, Singer S, Brennan MF.** Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* **2014**;32:3236–41.
93. **Eilber FC, Brennan MF, Eilber FR.** Chemotherapy is associated with improved survival in adult patients with primary extremity synovial sarcoma. *Ann Surg.* **2007**;246:105–13.
94. **Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, Edgar MA, Antonescu CR, Alektiar KM, Brennan MF, Singer S.** Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol.* **2010**;20;28(12):2064-9.
95. **Imanishi J, Slavin J, Pianta M, Jactett L, Ngan SY, Tanaka T, Charoenlap C, DI Bella C, Choong PF.** Tail of Superficial Myxofibrosarcoma and Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma After Preoperative Radiotherapy. *Anticancer Res.* **2016**;36(5):2339-44.
96. **Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ.** Prognostic factors predictive of survival and local recurrence for extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg.* **1994**;219(2):165-73.

97. **Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF.** Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol.* **1996**;14(5):1679-89.
98. **Coindre JM, Terrier P, Guillou L, Le Doussal V, Collin F, Ranchère D, Sastre X, Vilain MO, Bonichon F, N'Guyen Bui B.** Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer.* **2001**;91(10):1914-26.
99. **Ramanathan RC, A'Hern R, Fisher C, Thomas JM.** Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol.* **1999**;6(1):57-69.
100. **Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U.** Efficacy of Adjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcoma of the Extremity 20-year Follow-Up of a Randomized Prospective Trial *Ann Surg Oncol.* **2014**;21(8):2484-9.
101. **Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, Olmi P, Buonadonna A, Pignatti G, Barbieri E, Apice G, Zmerly H, Serraino D, Picci P.** Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *Send to J Clin Oncol.* **2001**;19(5):1238-47.

ÖZGEÇMİŞ

| | |
|-----------------------------------|---|
| Adı Soyadı | : Alper GAMLI |
| Doğum Tarihi ve Yeri | : 12.12.1985/İSTANBUL |
| Medeni Durumu | : Evli |
| Telefon | : 0 (538) 4458652 |
| E-posta | : alpergamli@gmail.com |
| Mezun Olduğu Tıp Fakültesi | : İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi |
| Görev Yerleri | : Ç.Ü.T.F. Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı |
| Dernek Üyelikleri | : TOTBİD |
| Yabancı Diller | : İngilizce, Almanca |

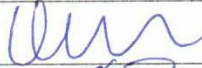


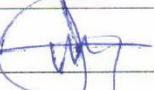
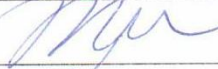

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

| Toplantı Sayısı | Tarih |
|-----------------|-------------|
| 69 | 6 Ekim 2017 |

KARAR NO 6- Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. İsmet Tan yönetiminde Araş. Gör. Dr. Alper Gamlı tarafından yürütülmesi öngörülen, "Yumuşak Doku Sarkomlarında Sağkalım Sonuçları ve Sağkalımı Etkileyen Faktörler" başlıklı proje araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

| BAŞKAN | Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı |  |
|--------|---|---|
| ÜYELER | Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı |  |
| | Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı |  |
| | Prof Dr Mehmet Kanadaşı Kardiyoloji Anabilim Dalı | Toplantıya Katılmadı |
| | Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyoistatistik Anabilim Dalı |  |
| | Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı | Toplantıya Katılmadı |
| | Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı | Toplantıya Katılmadı |
| | Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye |  |
| | Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye |  |