



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

İĞSİ HÜCRELİ MEZENKİMAL TÜMÖRLERDE PAN-TRK

EKSPRESYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman UYSAL

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tümay ÖZGÜR

HATAY-2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

İĞSİ HÜCRELİ MEZENKİMAL TÜMÖRLERDE PAN-TRK
EKSPRESYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Süleyman UYSAL

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tümay ÖZGÜR

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)
tarafından proje numarası 22.TU.004 ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

İĞSİ HÜCRELİ MEZENKİMAL TÜMÖRLERDE PAN-TRK EKSPRESYONU

Dr. Süleyman UYSAL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Esin DOĞAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Tümay ÖZGÜR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Esin DOĞAN
2. Prof. Dr. Tümay ÖZGÜR
3. Dr. Öğr. Üyesi Didar GÜR SOY KUZULUK

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
VI. RESİMLER LİSTESİ	vii
VII. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ.....	viii
VIII. TEŞEKKÜR.....	ix
IX. ÖZET	x
X. ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Klinik.....	5
2.4. Görüntüleme	5
2.5. Biyopsi.....	7
2.6. Evreleme.....	7
2.7. Derecelendirme	9
2.8. Histopatolojik Sınıflama.....	11
2.9. Çalışmamızda Kullanılacak Yumuşak Doku Malign Tümörleri (İğsi Hücreli Malign Tümörler).....	17
2.9.1. Fibrosarkom, NOS	17
2.9.2. Leiomyosarkom	17
2.9.3. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü.....	18
2.9.4. Sinovyal Sarkom.....	18
2.10. Çalışmamıza Dahil Edilen Diğer Yumuşak Doku Tümörleri (İğsi Hücreli Benign / İntermediate Tümörler).....	19
2.10.1. Nörofibrom	19
2.10.2. Desmoid Tip Fibromatozis	19
2.11. Prognostik Faktörler	20
2.12. Tedavi.....	20

2.13. Pan-TRK.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Etik Kurul Onayı	23
3.2. Olgu Seçimi	23
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama	24
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	24
3.5. İstatistiksel Yöntem	25
4. BULGULAR	26
4.1. Klinikopatolojik Bulgular.....	26
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER.....	52
Ek-A. Etik Kurul Onayı.....	52
9. ÖZ GEÇMİŞ	53

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. AJCC (8. baskı) Ekstremitte ve Gövde Yerleşimli Sarkom Evreleme Sistemi	8
Tablo 2. Derecelendirme Sistemi	8
Tablo 3. AJCC Prognostik Evre Grupları.....	9
Tablo 4. FNCLCC sistemi tümör diferansiyasyonu, mitoz, nekroz skorlaması ve gradeleme	10
Tablo 5. Yaygın tümörlerin differansiyasyon dereceleri.....	11
Tablo 6. Adipositik tümörler	12
Tablo 7. Fibroblastik / Myofibroblastik tümörler.....	12
Tablo 8. Sözde fibrohistiyositik tümörler.....	13
Tablo 9. Vasküler tümörler.....	13
Tablo 10. Perisitik (Perivasküler) tümörler	14
Tablo 11. Düz kas tümörleri.....	14
Tablo 12. İskelet kası tümörleri.....	14
Tablo 13. Gastrointestinal stromal tümörler.....	14
Tablo 14. Kondro-osseöz tümörler.....	15
Tablo 15. Periferik sinir kılıfı tümörleri.....	15
Tablo 16. Belirsiz diferansiyasyon gösteren tümörler.....	15
Tablo 17. Andiferansiye küçük yuvarlak hücreli kemik ve yumuşak doku sarkomları	16
Tablo 18. Vakaların cinsiyete göre dağılımı	26
Tablo 19. Vakaların tanılara göre dağılımı.....	26
Tablo 20. Vakaların klinikopatolojik özellikleri	30
Tablo 21. Pan-TRK pozitif olgularda boyanma yaygınlığı yüzdesi ve boyanma yoğunluğunun karşılaştırılması	34
Tablo 22. Tümör gruplarında Pan-TRK'nın boyanma yaygınlığı, şiddeti ve lokalizasyonu ile ilişkisi.....	37
Tablo 23. Pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile klinikopatolojik verilerin istatistiksel analizi	39

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** alıŐmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde lokalizasyon .. 27
- Şekil 2.** alıŐmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde boyut..... 28
- Şekil 3.** alıŐmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde mitoz..... 28
- Şekil 4.** alıŐmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde pan-TRK ekspresyonu..... 34
- Şekil 5.** İmmünohistokimyasal olarak pan-TRK pozitif olguların tanılara göre dağılımı 35



VI. RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Nörofibrom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak yaygın, bir pozitif (+) nükleer / sitoplazmik boyanma (x40)	31
Resim 2. Desmoid tip fibromatozis A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak fokal, iki pozitif (++) sitoplazmik boyanma (x40).....	32
Resim 3. Fibrosarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak fokal, iki pozitif (++) nükleer / sitoplazmik boyanma (x40).....	32
Resim 4. Fibrosarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak fokal, üç pozitif (+++) nükleer boyanma (x40).....	32
Resim 5. Leiomyosarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak yaygın, bir pozitif (+) nükleer / sitoplazmik boyanma (x40)	33
Resim 6. Leiomyosarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak fokal, bir pozitif (+) nükleer boyanma (x40)	33
Resim 7. Sinovyal sarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak negatif boyanma (x40)	33

VII. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BBA	: Büyük büyütme alanı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DF	: Desmoid tip fibromatozis
EMA	: European Medicines Agency
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
FISH	: Floresan in situ hibridizasyon
FNCLCC	: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
H&E	: Hematoksilen Eozin
İHK	: İmmünohistokimya
KT	: Kemoterapi
LPF	: Lipofibromatozis
M.Ö.	: Milattan önce
MPSKT	: Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
M.S.	: Milattan sonra
NCI	: National Cancer Institute
NOS	: Not otherwise specified
NTRK	: Nörotrofik reseptör tirozin kinaz
PET	: Pozitron emisyon tomografi
RT	: Radyoterapi
RT-PCR	: Füzyon genine özgü ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu
SS	: Sinovyal sarkom
TNM	: Tümör, nod, metastaz
TRK	: Tropomiyosin reseptör kinaz
WHO	: World Health Organization
YDT	: Yumuşak doku tümörü

VIII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimine başladığım günden itibaren bilgisi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Tümay ÖZGÜR'e,

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarını esirgemeyen başta Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Esin DOĞAN olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. SİBEL HAKVERDİ'ye, Sayın Doç. Dr. İlke Evrim SEÇİNTİ'ye, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Didar GÜRSOY'a ve bu süreçte birlikte yol aldığım, dostluklarından ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Uzm. Dr. Tuğçe ERTÜRK'e, Arş. Gör. Dr. Deniz SÜRMELE'ye, Arş. Gör. Dr. Betül ŞİMŞEK'e, Arş. Gör. Dr. Can YAZIRLIOĞLU'na, Arş. Gör. Dr. Etkin Bengisu KUTSAL'a, Arş. Gör. Dr. Nadire Özge ÖZEN'e ve bu süreçte her zaman yanımda yer alıp her daim beni destekleyen aileme en derin duygularıyla teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Dr. Süleyman UYSAL

Hatay-2023

IX. ÖZET

İĞSİ HÜCRELİ MEZENKİMAL TÜMÖRLERDE PAN-TRK EKSPRESYONU

Amaç: Yumuşak doku tümörleri tanı koyması zor, nadir rastlanılan tümörlerdir. İĞsi hücreli sarkomlarda NTRK füzyon geninin varlığı literatürde son yıllarda tespit edilmektedir. Pan-TRK ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak tespiti, moleküler çalışmalara nazaran daha kolay ve az maliyetli olduğu için tarama testi olarak kullanılmaya başlamıştır. Çalışmamızda, iğsi hücreli mezenkimal neoplazilerde pan-TRK ekspresyon özelliklerini analiz etmeyi ve klinikopatolojik veriler ile karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: “İĞsi hücreli mezenkimal tümör” kategorisine uygun 50 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Olgulara ait blok ve lamalar arşivden çıkarılmış, iki araştırmacı tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Çalışma için yeterli bloklara, pan-TRK immünohistokimyasal boyası uygulanmıştır. Değerlendirme, pozitif hücrelerin yüzdesi ve boyanma yoğunluğuna göre yapılmıştır.

Bulgular: 19 (%38) vakada, pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile pozitif boyanma izlenmiştir. 14 (%28) olguda %1-24 (+), 1 (%2) olguda %25-49 (++) , 3 (%6) olguda %50-74 (+++), 1 (%2) olguda %75-100 (++++) yaygınlıkta boyanma gözlenmiştir. Ayrıca; 19 (%38) pozitif olgunun 15’inde (%30) zayıf, 3’ünde (%6) orta, 1’inde (%2) ise güçlü şiddette boyanma izlenmiştir. Pan-TRK ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu, nekroz ve mitoz arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Sonuçlar: Pan-TRK immünohistokimyasal boyası NTRK füzyonlu tümörleri tespit etmede bir tarama aracı olarak kullanılabilir. Pan-TRK ekspresyonunun tanısal değerini tespit edebilmek ve klinikopatolojik verilerle ilişkisini gösterebilmek için geniş serilerde çalışmaların yapılması ve sonuçların moleküler analizler ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: İĞsi hücreli mezenkimal neoplazi, Pan-TRK, immunohistokimya

X. ABSTRACT

THE PAN-TRK EXPRESSION IN SPINDLE CELL MESENCHYMAL TUMORS

Aim: Soft tissue tumors are rare tumors that are difficult to diagnose. The presence of NTRK fusion gene in spindle cell sarcomas has been detected in the literature in recent years. Immunohistochemical detection of pan-TRK expression has started to be used as a screening test because it is easier and less costly than molecular studies. In our study, we aimed to analyze the expression characteristics of pan-TRK in spindle cell mesenchymal neoplasms and compare them with clinicopathological data.

Material and Methods: 50 cases corresponding to the category of “spindle cell mesenchymal tumor” were included in the scope of the study. The blocks and slides belonging to the cases were removed from the archive and re-evaluated by two researchers. Pan-TRK immunohistochemical stain was applied to sufficient blocks for the study. The evaluation was made according to the percentage of positive cells and the staining intensity.

Results: 19 (38%) cases, showed positive staining with pan-TRK immunohistochemical stain. The prevalence of staining was observed as 1-24% (+) in 14 (28%) cases, 25-49% (++) in 1 (2%) case, 50-74% (+++) in 3 (6%) cases, and 75-100% (+++++) in 1 (2%) case. In addition; Of the 19 (38%) positive cases, 15 (30%) had weak staining, 3 (6%) had moderate staining, and 1 (2%) had strong staining. A statistically significant relationship was found between pan-TRK expression and tumor localization, necrosis and mitosis.

Conclusion: Pan-TRK immunohistochemical stain can be used as a screening tool to detect tumors with NTRK fusion. In order to determine the diagnostic value of Pan-TRK expression and to show its relationship with clinicopathological data, it is necessary to conduct large series of studies and to support the results with molecular analyses.

Keywords: Spindle cell mesenchymal neoplasia, Pan-TRK, immunohistochemistry

1. GİRİŞ

Yumuşak doku tümörleri (YDT) sadece sarkomların bile yetmişden fazla histolojik alt tipe sahip olduğu, heterojen mezenkimal neoplazmlardır. YDT'leri, tanı koymak için histopatolojik özelliklerine ek olarak zaman zaman moleküler ve genetik çalışmaların da gerektiği zor ve bu konuda uzmanlık isteyen tümörlerdir (1).

Tanı koyması son derece zor ve maliyetli olan bu tümör ailesi üzerine yapılan çalışmalar sırasında bazı YDT'lerinin nörotrofik reseptör tirozin kinaz (NTRK) gen füzyonları içerdiği tespit edilmiştir. Tropomiyosin reseptör kinaz (TRK), büyük oranda nöronal dokuda eksprese edilen tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Ve sırasıyla üç nörotrofik tirozin reseptör kinaz geni (NTRK), NTRK 1, 2 ve 3 tarafından kodlanan üç adet reseptör (TRK A, B ve C) bulunmaktadır. Bu üç genden birinin aktivasyonu, hücre çoğalması, farklılaşması ve survey üzerinde önemli rol oynar. NTRK1, 2 ve 3; tropomiyosinle ilişkili / reseptör kinaz (TRK) ailesine ait 3 adet transmembran nörotrofin reseptörü olup, NTRK füzyonları onkogeniktir ve bazı yumuşak doku tümörleri dışında papiller tiroid karsinomu gibi diğer kanser tiplerinde de karşımıza çıkabilmektedir (2, 3).

Literatürde sarkomların farklı morfolojik özellik gösteren (epiteloid, yuvarlak hücreli ve iğsi hücreli gibi) varyantlarında NTRK füzyon varlığı saptanmıştır. Bunlar arasında en sık iğsi hücreli morfolojide olanlarda, NTRK füzyon varlığı tespit edilmiştir. Kaynaklarda NTRK füzyonlu iğsi hücreli tümörlerde farklı büyüme paternleri incelenmiştir. Bunlardan biri de lipofibromatozis benzeri paternidir. Lipofibromatozis (LPF), çoğunlukla pediatrik popülasyonda ortaya çıkan özel bir benign mezenkimal tümör türü olarak bilinir. Bazı iğsi hücreli sarkomlarda LPF'i hatırlatan infiltratif büyüme paterni, hafif atipi izlenmekte olup, özellikle NTRK1'de tekrarlayan NTRK füzyonları izlenmektedir. Bu vakalara, kısmi CD34 ve S100 protein immünohistokimyasal pozitifliği nedeniyle, başlangıçta nöral neoplazmlar teşhisi konmuştur (3)

NTRK füzyonlarının taranması genellikle moleküler düzeyde yapılmakla birlikte bu yöntem pahalı, zahmetli ve zaman alıcıdır (4). Bu sorunları çözmek için TRK füzyon protein ekspresyonunu tespit eden kullanımı kolay, ucuz ve yaygın kullanılabilen pan-TRK immünohistokimyasal antikor üretilmiştir (2).

Pan-TRK immünohistokimya çalışması, NTRK1-3 füzyonlarının varlığını tanımlamak ve/veya doğrulamak için kullanılabilen hassas, spesifik ve basit bir yöntemdir. NTRK füzyonları, konjenital fibrosarkom, meme ve tükürük bezinin sekretuar karsinomu gibi vakalarda nispeten sık rastlanmakta ve NTRK füzyonlarının taranması bu gibi hastalarda tanı koymada yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, çoğu NTRK füzyonu akciğer adenokarsinomu, kolorektal karsinom, malign melanom ve yumuşak doku sarkomları gibi çeşitli yaygın sıklıkta görülen kanserlerde ortalama %0,5–1 oranında görülür. Yakın zamanda NTRK füzyonlu tümör varlığı tespit edilen hastalar için, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden (U.S. Food and Drug Administration, FDA) onay alan Trk inhibitörü, Entrektinib ve diğer Trk inhibitörlerinin hedefe yönelik tedavide fayda sağlayabileceği saptandığından, NTRK füzyonlarının dokuda immünohistokimyasal olarak tespit edilmesi giderek daha önemli hale gelmektedir (4, 5).

Literatüre bakıldığında, NTRK füzyonlarına ek patogonomik sitomorfolojik ve arkitektürel özellik tespit edilmemiş olup, bazı yayınlarda ortak özellik tanımlansa da kesinleşmiş bir algoritma bulunmamaktadır (3).

Biz de bu çalışmamızda son 10 yılda patoloji laboratuvarımızda tanı alan iğsi hücreli mezenkimal tümörlere pan-TRK immünohistokimya çalışması uygulayarak, farklı histolojik tipte iğsi hücreli mezenkimal neoplazilerde ekspresyon özelliklerini analiz etmeyi, prognostik parametrelerle karşılaştırmayı ve bunun dışında survey ile ilişkisini de araştırarak, kullanımı henüz yeni olan bu antikor ile tedaviye yanıtı etkileyebilecek ek faktör tespiti yapıp literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Kanser antik çağlardan beri bilinmektedir. Ebers papiruslarında (M.Ö. 1500), yumuşak doku tümörlerinden ilk defa bahsedilmiştir. Yağlı bir tümör olarak tanımlanmış ve cerrahi olarak tedavi edilmesi önerilmiştir. Lakin tümör ekstremiteler yerleşimli ve boyutu büyükse dokunulmaması gerektiği söylenmiştir. Hipokrat (M.Ö. 460-375), yaşlılarda kol ve uylukta yüzeysel ve derin yerleşimli tümörlerden bahsetmiştir. Celsus (M.Ö. 25-M.S. 50) ise iyi huylu tümörleri, malign tümörlerden ayırmıştır. Galen (M.S. 131-200), sarkomu çiğ et “sarkos” görünümüne sahip “etsi kitleler” olarak tanımlamıştır. Sarkom terimi altına şişlikleri, iyi huylu tümörleri ve “mantar” gibi tanımlanmamış tümörleri yerleştirmiştir (6, 7).

Celsus ve Galen başta olmak üzere çoğu doktor ve cerrah, yüzyıllar boyunca sarkomlar da dahil olmak üzere düzensiz şekilli, canlı renkli, ülserli, hissedilmeyen veya parmaklarla hareket ettirilemeyen tümörlerin cerrahi eksizyonundan kaçınılmasını tavsiye etmiştir. Salerno'lu Theodoric (1205-1296), koyu renkli ve dokununca sertliği hissedilen lipomatöz tümörlerin kanserli olduğunu ve bu lezyonların tedavi edilemeyeceğinden bahsetmiştir. Fransız cerrah Guy de Chauliac (1300-1368) ise farklı bir görüşe sahipti. O, kanserin küçük ve yüzeysel olduğu erken aşamalarda geniş cerrahi eksizyon önermiştir. Maalesef 1600'lü yılların sonuna kadar Galen teorisinin üzerine, anatomik ve mikroskobik bilginin eksikliği yüzünden, önemli bir gelişme yaşanmamıştır (7).

Bağ dokusu üzerine ilk mikroskobik çalışmalar, 1721 yılında Hollandalı Leeuwenhoek (1632-1723) tarafından çizgili kasın tanımı ve illüstrasyonu ile başlamıştır. 1700'lü yılların sonlarına doğru, sarkomlar da dahil olmak üzere birçok kanserin ameliyat ile tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmiştir. Ünlü İngiliz cerrah John Hunter (1728-1793), malign tümörlerin güvenli cerrahi sınırlar ile çıkarılmasını

öneren ilk kişiydi. John Hunter'ın öğrencisi ve Londra'nın önemli cerrahlarından biri olan Abernethy (1764-1831), tümörlerin anatomik yapılarına göre adlandırılmasını ve sarkomların ilk defa sınıflandırılmasını önermiştir (7, 8).

1845 yılında Lebert (1813-1878), ilk kez yumuşak doku sarkomlarının mikroskopik görünümünü gösteren bir atlas yayınlamıştır. 1850'li yıllarda sarkomların histolojik kompozisyonları dikkate alınarak adlandırılması önerilmeye başlanmıştır (7).

Rudolf Virchow (1821-1902), sarkomları karsinomlardan ayırmış ve sarkomları epitelyal ve hematojen olmayan dokulardan gelişen tümörler olarak tanımlamıştır. Virchow; fibrosarkom, miksosarkom, gliosarkom, melanosarkom, kondrosarkom ve osteosarkom olmak üzere altı ana sarkom tipini belirlemiştir (7, 8).

1970'li yıllara gelindiğinde sarkomlarda histolojik derecenin tümör davranış ve agresifliğinde önemli bir etken olduğu görülmüştür. American Joint Committee on Cancer (AJCC), Houston MD Anderson Kanser Merkezi'nden William O. Russell (1910-1997) liderliğinde bir çalışma ekibi, 1960'lı yıllarda Fransızlar tarafından geliştirilen tümör, nod, metastaz (TNM) sistemi üzerinde çalışarak 1977 yılında daha basit bir klinik ve patolojik TNM evreleme sistemi yayınlamıştır (7).

2.2. Epidemiyoloji

Yumuşak doku vücudumuzun büyük bir kısmını oluştursa da yumuşak doku sarkomları (YDS) diğer tümör türlerine nazaran daha az sıklıkta görülmektedir. Tüm yeni kanser teşhislerinin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. Ülkemizde ise insidans oranı %2,8 olarak bulunmuştur. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar Programına göre ise, YDS insidansı 100.000'de yaklaşık 3,4 olarak belirlenmiştir. Bu rakamların bazı visseral sarkomların, YDS'lerinden ziyade menşе organları ile sayılmasından ötürü biraz düşük olduğu düşünülmektedir (9, 10).

Yumuşak doku sarkomlarında; 1.4: 1 oranında ufak bir erkek üstünlüğü görülmektedir. Tanı anında ortalama yaş, beşinci ve sekizinci dekatta zirveye ulaşan bimodal dağılım ile 59,2'dir (1, 9, 10).

YDS, ilkel (primitif), mezodermal yapılardan kaynaklanır, 70'den fazla histolojik alt tipi olan ve heterojen çeşitliliğe sahip tümörlerdir (1). Yetişkinlerde en sık görülen YDS tipleri sırasıyla pleomorfik andiferansiye sarkom (%25), liposarkom (%10-17) ve leiomyosarkomdur (%15). Çocukluk çağında ise rabdomyosarkom daha sık görülür (1, 9).

YDS en sık ekstremitelerde görülür. Ayrıca gövdeyi, retroperitonu ve baş / boyunu tutma eğilimindedir (9-12).

2.3. Klinik

YDS genellikle ağrısız büyüyen bir kitle olarak kendini gösterir; YDS tanılı hastalarının yaklaşık üçte birinde ağrı şikâyeti olur (9, 13).

Kitlenin ağrısız büyümesinden ötürü, hastalar bazen şüpheli kitle oldukça büyüyene kadar tıbbi yardım istemezler. Çoğu seride tanı anında kitlelerin ortalama büyüklüğünün 11-15 cm arasında değiştiği saptanmıştır (14, 15).

Olgularda dört klinik özellik maligniteyi düşündürür. Bunlar; 5 cm den büyük boyut, derin lokalizasyonda yerleşim, boyut olarak artış ve ağrıdır (14). Ek olarak, kitlenin muayenesi ve palpasyonu, önemli bilgileri ortaya çıkarabilir. Dramatik bir görünümü olmasına rağmen, kızarıklık, ağrılı ve ısı artışı olan bir kitle, YDS'den ziyade inflamatuvar bir sürecin göstergesi de olabilir (16).

2.4. Görüntüleme

Günümüzde yumuşak doku kitlelerinin radyolojik değerlendirmesi, bilgisayar destekli görüntülemenin ortaya çıkmasıyla birlikte dramatik bir şekilde değişmiştir. Ancak tanısal değerlendirmede, ilk olarak söz konusu kitle veya bölgenin radyografileri ile başlanmalıdır. Radyografilerin tanısal özelliği çoğu zaman sınırlı

olsa da kitle ile ilgili spesifik bilgiler verebilir, ek olarak kullanımı basit ve ucuzdur (17, 18).

Ultrasonografi yine sık kullanılan yöntemlerden biridir. Tanısal değeri kısıtlı olsa da özellikle kitlenin solid-kistik ayırımını yapmada yardımcı olmaktadır. Bunun dışında doppler ultrasonografi ile kitlenin damarlanması değerlendirilebilmektedir (15, 17, 18).

Bilgisayarlı tomografinin (BT) üç boyutlu görüntüleme yeteneği, bu tümörlerin anatomik konumu ve çevresindeki yapılarla ilişkisi hakkında daha kesin bilgi sağlar (18). Ayrıca BT, sistemik taramada özellikle akciğer nodüllerini değerlendirmede kritik öneme sahiptir (15, 17, 18).

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) geniş bir kullanım aralığı bulunmaktadır. Özellikle yumuşak doku tümörlerinin tanı ve tedavisinin yönetiminde belirgin katkıları olmuştur (16-18). Örnek vermek gerekirse; lokal tümör evrelemesi, cerrahi planlama ve kemoterapötik etkinin değerlendirilmesi için MRG gereklidir (18).

Bunun dışında gadolinyum gibi MRG kontrast ajanları, tümör damarlarını ve/veya diğer damarsal yapıları daha belirgin yapmak için yaygın olarak kullanılan maddelerdir. Bu sayede hem tümör damarlanması hem de tümörler ve damarlar arasındaki ilişki değerlendirilebilmektedir. MRG yöntemi ile görülebilecek bazı spesifik değişiklikler ise kemik ve yumuşak doku lezyonlarının teşhisinde yardımcı olur (18).

Metabolik görüntülemeye “altın standart” olarak kabul edilen Pozitron emisyon tomografi (PET) yöntemi, tümör veya fizyolojik doku metabolizmasını pozitron yayan radyonüklidler ile in vivo değerlendirilmesini mümkün kılan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir (15, 17).

Lezyonların PET/BT ile taramasının yapılması, eşzamanlı olarak anatomik ve fonksiyonel görüntüleme bulgularının bir kombinasyonuna yardımcı olur. Ayrıca; lokal nüks ve metastatik hastalığın saptanmasına ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesine de olanak sağlar (15).

2.5. Biyopsi

Sarkom ve sarkomu taklit eden lezyonlar dikkatli klinik muayene, laboratuvar bulguları ve uygun görüntüleme ile ayırt edilebilir, ancak tanı için altın standart biyopsidir (15). Nadir durumlar hariç, cerrahi eksizyon gerektiren hemen hemen tüm ekstremiteler ve gövde yumuşak doku kitlelerine eksizyondan önce biyopsi yapılmalıdır (19).

Görüntüleme yöntemleri eşliğinde alınan biyopsi, hasta morbiditesini ve maliyeti düşürmekte, aynı zamanda tanısal doğruluk açısından açık cerrahi biyopsiye eşdeğer olduğu için doku örnekleme için sıklıkla tercih edilen bir yöntem olmalıdır. İğne biyopsi ile ulaşılamayan veya yetersiz örneklenen tümörler için açık cerrahi operasyon ile örnekleme gerekebilir. Biyopsi alınırken şüpheli kitle ile çevre dokular arasındaki kontaminasyon en aza indirilmelidir. Tedavi öncesi, doğru bir patolojik değerlendirilmenin, YDT'lerinin optimal tedavisi için kritik öneme sahip olduğu unutulmamalıdır (19).

2.6. Evreleme

Malign bir kanserin evrelemesi, hastaya tanı konulduktan sonra nüks, metastaz ve mortalite riskini değerlendirmenin önemli bir aşamasıdır. Evreleme sayesinde, çeşitli disiplinlerden hekimlerin; kemoterapi, radyoterapi ve/veya cerrahi operasyon içerebilecek bir tedavi planı yapmalarına ve hastayı daha bilinçli takip etmelerine olanak tanır. Aynı zamanda evreleme sistemlerinin kullanımı, sarkomlar gibi nadir hastalıkların incelenmesinde çeşitli kurumlar arasında araştırma iş birliğine olanak sağlar. Günümüzde yumuşak doku sarkomları için American Joint Committee on Cancer (AJCC) Kanser Evreleme sistemi daha çok kabul görmektedir (20).

2017 yılında yayınlanan AJCC Kanser Evreleme Kılavuzunun sekizinci baskısında önemli değişiklikler izlenmiştir (20-22). Bu değişikliklerden önemli bir tanesi, yumuşak doku sarkomu için anatomik lokalizasyona (baş-boyun, ekstremiteler, gövde ve retroperiton) göre evreleme algoritmaları önermesidir (21, 22). Ayrıca; gövde, ekstremiteler ve retroperitoneal yumuşak doku sarkomları için tümör boyutu

prognostik değerine göre dört kategoriye ayrılmıştır: (i) ≤ 5 cm, (ii) > 5 cm ve ≤ 10 cm, (iii) > 10 cm ve ≤ 15 cm ve (iv) > 15 cm. Bu özellikler dışında sekizinci baskıda lenf nodu tutulumuna daha fazla önem verilmiş ve derinlik kavramı tamamen ortadan kaldırılmıştır (20, 21).

Bu yeniliklere ek olarak, sekizinci baskıda, hem kemik hem de yumuşak doku tümörleri için üç dereceli sınıflandırma sistemi önerilmiştir (21). AJCC, derecelendirme yapılması için Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) sisteminin kullanılmasını tavsiye etmiştir (20, 21).

AJCC sekizinci baskısına göre; ekstremit ve gövde yerleşimli sarkomların evreleme sistemi Tablo 1’de, derecelendirme sistemi Tablo 2’de, AJCC prognostik evre grupları Tablo 3’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (21).

Tablo 1. AJCC (8. baskı) Ekstremit ve Gövde Yerleşimli Sarkom Evreleme Sistemi

AJCC (8. baskı) Ekstremit ve Gövde Yerleşimli Sarkom Evreleme Sistemi	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Tümörün en büyük boyutu ≤ 5 cm
T2	Tümör en büyük boyutu > 5 cm ve ≤ 10 cm
T3	Tümör en büyük boyutu > 10 cm ve ≤ 15 cm
T4	Tümör en büyük boyutu > 15 cm
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok veya lenf nodu durumu bilinmiyor
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo 2. Derecelendirme Sistemi

Derecelendirme (G): FNCLCC histolojik derecelendirme sistemine göre	
GX	Derece değerlendirilemedi
G1	Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 2 veya 3
G2	Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 4 veya 5
G3	Tümör diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz skoru 6,7 veya 8

Tablo 3. AJCC Prognostik Evre Grupları

AJCC Prognostik Evre Grupları	
Evre IA	T1; N0; M0; G1, GX
Evre IB	T2, T3, T4; N0; M0; G1, GX
Evre II	T1; N0; M0; G2, G3
Evre IIIA	T2; N0; M0; G2, G3
Evre IIIB	T3, T4; N0; M0; G2, G3
Evre IV	Herhangi T; N1; M0; Herhangi G Herhangi T; Herhangi N; M1; Herhangi G

2.7. Derecelendirme

İlk defa 1977 yılında Russell ve arkadaşları tarafından tutarlı ve etkili bir derecelendirme sistemi geliştirilmiş olup bu derecelendirme sistemi; hüresellik, hüresel pleomorfizm ve mitotik aktiviteye dayanıyordu. O günden bugüne çok sayıda derecelendirme sistemi geliştirilmiş olup, günümüzde en sık kullanılan sistemler FNCLCC ve National Cancer Institute (NCI) derecelendirme sistemidir (23).

NCI derecelendirme sisteminde, tümörün histolojik tipi ve alt tipi, tümörün lokalizasyonu ve tümör nekrozuna bakılmaktadır, ancak bazı tümörlerde hüresellik, nükleer pleomorfizm ve mitotik indeks de önemli parametrelerdir. AJCC Evrelemede kullandığımız FNCLCC derecelendirme sisteminde ise tümör hücrelerinin diferansiyasyonu, mitoz sayısı ve nekroz oranı üç bağımsız parametredir (23).

FNCLCC derecelendirme sisteminde kullanılan tümör diferansiyasyonu, mitoz, nekroz ve gradeleme skorlaması Tablo 4’de, yaygın tümörlerin diferansiyasyon dereceleri ise Tablo 5’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir (23, 24).

Tablo 4. FNCLCC sistemi tümör diferansiyasyonu, mitoz, nekroz skorlaması ve gradeleme

Tümör Diferansiyasyonu	
Skor 1	Normal erişkin mezenkimal dokuya çok benzeyen sarkomlar
Skor 2	Histolojik tiplendirme yapılabilen sarkomlar
Skor 3	Embriyonel ve andiferansiye sarkomlar, sinovyal sarkomlar ve diferansiyasyonu belirsiz sarkomlar
Mitoz Sayısı Skoru	
Skor 1	0-9/10 BBA*
Skor 2	10-19/10 BBA*
Skor 3	≥20/10 BBA*
Tümör Nekrozu	
Skor 0	Nekroz yok
Skor 1	<%50 tümör nekrozu mevcut
Skor 2	≥%50 tümör nekrozu mevcut
Histolojik Grade	
Grade 1	Toplam skor 2, 3
Grade 2	Toplam skor 4, 5
Grade 3	Toplam skor 6, 7, 8

*BBA, Büyük büyütme alanı 0,1734mm²

Tablo 5. Yaygın tümörlerin differansiyasyon dereceleri

Histolojik Tip	Tümör differansiyasyon skoru*
Atipik lipomatöz tümör / İyi diferansiye liposarkom	1
İyi diferansiye leiomyosarkom	1
Malign nörofibrom	1
İyi diferansiye Fibrosarkom	1
Miksoid liposarkom	2
Konvansiyonel leiomyosarkom	2
Konvansiyonel fibrosarkom	2
Miksofibrosarkom	2
Yüksek dereceli miksoid (yuvarlak hücreli) liposarkom	3
Pleomorfik liposarkom	3
Dediferansiye liposarkom	3
Pleomorfik rabdomyosarkom	3
Az diferansiye / pleomorfik leiomyosarkom	3
Bifazik / monofazik / az diferansiye sinovyal sarkom	3
Mezenkimal kondrosarkom	3
Ekstraskeletal osteosarkom	3
Ekstraskeletal Ewing sarkomu	3
Malign rabdoid tümör	3
İndiferansiye pleomorfik sarkom	3
İndiferansiye sarkom, not otherwise specified (NOS)	3

* Malign periferik sinir kılıfı tümörü, embriyonel ve alveoler rabdomyosarkom, anjiosarkom, ekstraskeletal miksoid kondrosarkom, alveoler soft part sarkom, berrak hücreli sarkom ve epiteloid sarkomun derecelendirilmesi önerilmemekle birlikte, malign periferik sinir kılıfı tümörünün derecelendirilmesi şu anda tartışılmaktadır.

2.8. Histopatolojik Sınıflama

2020 yılındaki WHO (World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü) yumuşak doku ve kemik tümörlerinin sınıflandırılmasına; ilk defa tıbbi, cerrahi ve radyasyon onkolojisi gibi klinik disiplinlerin temsilcileri doğrudan dahil olmuştur. Yayımlanan beşinci kılavuzda yumuşak doku tümörleri histolojik differansiyasyonlarına göre 12 gruba ayırmıştır. Bu gruplar incelendiğinde NTRK-yeniden düzenlenmiş iğsi hücreli neoplazm adlı “yeni bir antite” dikkati çekmektedir (25).

WHO yumuşak doku tümörlerinin sınıflandırılması Tablo 6-17 arası verilmiştir (25).

Tablo 6. Adipositik tümörler

Benign
Lipom ve lipomatozis
Sinir lipomatozisi
Lipoblastom ve lipoblastomatozis
Anjiyolipom
Yumuşak dokuların myolipomu
Kondroid lipom
İğsi hücreli / pleomorfik lipom
Atipik iğsi hücreli / pleomorfik atipik lipomatöz tümör
Hibernom
Intermediate (lokal agresif)
Atipik lipomatöz tümör
Malign adipositik tümörler
İyi diferansiye liposarkom: lipom benzeri, sklerozan, inflamatuvar
Dediferansiye liposarkom
Miksoid liposarkom
Pleomorfik liposarkom
Miksoid pleomorfik liposarkom

Tablo 7. Fibroblastik / Myofibroblastik tümörler

Benign
Nodüler fasiit
Proliferatif fasiit ve proliferatif miyozit
Miyozit ossifikanlar ve parmakların fibro-osseöz psödotümörü
İskemik fasiit
Elastofibrom
İnfanıl fibröz hamartom
Fibromatozis koli
Juvenil hyalin fibromatozis
İnklüzyon cisimcikli fibromatozis
Tendon kılıfının fibroması
Desmoplastik fibroblastom
Myofibroblastom
Meme tipi myofibroblastom
Kalsifiye aponörotik fibroma
EWSR1-SMAD3-pozitif fibroblastik tümör
Anjiyomyofibroblastom
Hücrel anjiyofibrom
Anjiyofibrom, NOS
Ense fibroması
Akral fibromiksom
Gardner fibromu
Intermediate (lokal agresif)

Palmar / plantar tip fibromatozis
Desmoid tip fibromatozis
Lipofibromatozis
Dev hücreli fibroblastom
Dermatofibrosarkoma protuberans
İntermediate (nadiren metastaz yapan)
Dermatofibrosarkoma protuberans, fibrosarkomatöz
Soliter fibröz tümör
İnflamatuar myofibroblastik tümör
Düşük dereceli myofibroblastik sarkom
Yüzeysel CD34 pozitif fibroblastik tümör
Miksoinflamatuar fibroblastik sarkom
İnfanıl fibrosarkom
Malign
Soliter fibröz tümör, malign
Fibrosarkom, NOS
Miksofibrosarkom
Düşük dereceli fibromiksoid sarkom
Sklerozan epiteloid fibrosarkom

Tablo 8. Sözde fibrohistiyositik tümörler

Benign
Tenosinovyal dev hücreli tümör
Derin benign fibröz histiyositom
İntermediate (nadiren metastaz yapan)
Pleksiform fibrohistiyositik tümör
Yumuşak dokuların dev hücreli tümörü, NOS
Malign
Malign tenosinovyal dev hücreli tümör

Tablo 9. Vasküler tümörler

Benign
Sinovyal hemanjiyom
İntramüsküler hemanjiyom
Arteriyovenöz malformasyon / hemanjiyom
Venöz hemanjiyom
Anastomoz yapan hemanjiyom
Epiteloid hemanjiyom
Lenfanjiyom ve lenfanjiyomatozis
Edinilmiş tufted hemanjiyom
İntermediate (lokal agresif)
Kaposiform hemanjiyoendotelyom
Retiform hemanjiyoendotelyom
Papiller intralenfatik anjiyoendotelyom
Kompozit hemanjiyoendotelyom
Kaposi sarkomu

Psödomiyojenik hemanjiyoendotelyom
Malign
Epiteloid hemanjiyoendotelyom
Anjiyosarkom

Tablo 10. Perisitik (Perivasküler) tümörler

Benign ve İntermediate
Glomus tümörü, NOS
Myoperisitom, Myofibroma dahil
Angioleiomyom
Malign
Glomus tümörü, malign

Tablo 11. Düz kas tümörleri

Benign
Leiomyom
İntermediate
Belirsiz malign potansiyele sahip düz kas tümörü
EBV ile ilişkili düz kas tümörü
Malign
İnflamatuvar leiomyosarkom
Leiomyosarkom

Tablo 12. İskelet kası tümörleri

Benign
Rabdomyom
Malign
Embriyonel rabdomyosarkom
Alveolar rabdomyosarkom
Pleomorfik rabdomyosarkom
İğsi hücreli / Sklerozan rabdomyosarkom
Ektomezenkimoma

Tablo 13. Gastrointestinal stromal tümörler

Benign
MikroGİST
Malign
Gastrointestinal stromal tümörler

Tablo 14. Kondro-osseöz tümörler

Benign
Kondrom
Malign
Osteosarkom, ekstraskeletal

Tablo 15. Periferik sinir kılıfı tümörleri

Benign
Schwannom
Nörofibrom
Perinöroma
Granüler hücreli tümör
Sinir kılıfı miksomu
Soliter sınırlı nöroma
Menenjiyom
Hibrit sinir kılıfı tümörü
Malign
Malign periferik sinir kılıfı tümörü
Melanotik malign periferik sinir kılıfı tümörü
Granüler hücreli tümör, malign
Perinöroma, malign

Tablo 16. Belirsiz diferansiyasyon gösteren tümörler

Benign
Miksoma (selüler miksoma)
Derin (agresif) anjiyomiksom
Pleomorfik hyalinize anjiyektatik tümör
Fosfatürik mezenkimal tümör
Perivasküler epiteloid tümör, benign
Anjiyomyolipom
İntermediate (lokal agresif)
Hemosiderotik fibrolipomatöz tümör
Anjiyomyolipom, epiteloid
İntermediate (nadiren metastaz yapan)
Atipik fibroksantom
Anjiyomatoid fibröz histiyositom
Ossifiye fibromiksoid tümör
Myoepitelyoma
Malign
Fosfatürik mezenkimal tümör, malign
NTRK-yeniden düzenlenmiş iğsi hücreli neoplazm
Sinovyal sarkom
Epiteloid sarkom: proksimal ve klasik varyant
Alveolar soft part sarkom
Berrak hücreli sarkom
Ekstraskeletal miksoid kondrosarkom

Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör
Rabdoid tümör
Perivasküler epitelooid tümör, malign
İntimal sarkom
Ossifiye fibromiksoid tümör, malign
Myoepitelial karsinom
Andiferansiye sarkom
İğsi hücreli sarkom, andiferansiye
Pleomorfik sarkom, andiferansiye
Yuvarlak hücreli sarkom, andiferansiye

Tablo 17. Andiferansiye küçük yuvarlak hücreli kemik ve yumuşak doku sarkomları

Ewing sarkomu
EWSR1-non-ETS füzyonlu yuvarlak hücreli sarkom
CIC-yeniden düzenlenmiş sarkomlar
BCOR genetik değişiklikleri olan sarkom

2.9. Çalışmamızda Kullanılacak Yumuşak Doku Malign Tümörleri (İğsi Hücreli Malign Tümörler)

2.9.1. Fibrosarkom, NOS

Fibrosarkom büyük oranda orta yaş ve üzerindeki yetişkinlerde (medyan yaş 50) görülmekle birlikte, çocuklarda da nadiren ortaya çıkabilmektedir. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Lokalizasyon olarak ekstremiteler, gövde, baş ve boynun derin yumuşak dokularını daha çok tutmaktadır. Fibrosarkom sıklıkla spesifik olmayan bir yumuşak doku kitlesi olarak ortaya çıkar (26).

Fibrosarkom, en fazla orta derecede pleomorfizm gösterebilen nispeten monomorfik iğsi hücrelerden oluşur; yüksek derecede pleomorfizm izlenen pleomorfik andiferansiye sarkom ile karıştırılmamalıdır. Tümör hücrelerinin az miktarda sitoplazması, uçları sivrileşen hiperkromatik çekirdekleri ve belirgin nükleolusları vardır. Karakteristik olarak şerit benzeri veya balıksırtı paternde uzun, geniş fasiküller oluşturmaktadır (26).

2.9.2. Leiomyosarkom

Leiomyosarkom, en sık görülen yumuşak doku sarkomlarından biridir. Yumuşak dokuların ve abdominal-pelvik sarkomların önemli bir yüzdesini oluşturmakta ve büyük kan damarlarından kaynaklanmaktadır (27).

Diğer yumuşak doku sarkomlarında olduğu gibi, leiomyosarkom insidansı da yaşla birlikte artar ve yedinci dekatta pik yapar. Aksine, uterin leiomyosarkomlar üçüncü dekattan sonra ortaya çıkar ve en sık perimenopozal yaş grubunda, beşinci dekatta görülür (27).

Cinsiyet insidansı tümör lokalizasyonuna bağlıdır, retroperitoneal ve inferior vena kava leiomyosarkomları kadınlarda daha sık, yumuşak doku ve kutanöz leiomyosarkomlar ise erkeklerde daha sık görülmektedir (27).

Leiomyosarkomların tipik histolojik paterni, bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya sahip uzun, hiperkromatik çekirdekli iğsi hücrelerden oluşan fasiküller

paterndir. Tümör büyük boyutlara ulaştığında sıklıkla koagülatif tipte tümör nekroz bölgeleri içerir. Fokal pleomorfizm yaygın olup bazı vakalarda, andiferansiye pleomorfik sarkom gibi belirgin pleomorfizm görülebilir (27).

2.9.3. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörleri (MPSKT), yumuşak doku sarkomlarının %3-10'unu oluşturan, schwann hücreleri, perinöral hücreler gibi normal sinir hücresele bileşenlerinden veya öncül benign periferik sinir kılıfı tümörlerinden kaynaklanan sinir sisteminin malign neoplazmalarıdır (28, 29).

MPSKT'leri tipik olarak ekstremite lokalizasyonlu, nörolojik semptomlarla ilişkili olabilen ağırlı bir kitle olarak ortaya çıkar (28). Spesifik olmamakla birlikte en sık görülen histolojik bulgu; kıvrımlar oluşturan, çit veya rozet benzeri yapılar yapan değişken selülaritede fasiküler paterndir (29).

2.9.4. Sinovyal Sarkom

Sinovyal sarkom (SS), büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık ortaya çıkan ve neredeyse her bir anatomik bölgede görülebilen, kısmi epitelyal farklılaşmaya sahip malign mezenkimal bir neoplazmdır. Tümör hücresinin kökeni tam olarak bilinmemekte; nöral, myojenik veya multipotent mezenkimal kök hücrelerden köken aldığı kabul edilmektedir (30).

Sinovyal sarkomlar, tüm yumuşak doku sarkomlarının %5-10'unu oluşturmakta, yeni doğan bebeklerden sekizinci/dokuzuncu dekattaki yaşlılara kadar geniş bir yaş aralığında görülebilmektedir. Yaklaşık 1,2: 1 oranında hafif bir erkek üstünlüğü izlenmektedir (30).

Histolojik olarak 2 ana alt tip (bifazik ve monofazik iğsi hücre tipleri) ve daha nadir alt tipler [monofazik epitelyal, kötü diferansiye (round cell), kalsifiye / kemiksi ve miksoid tipler] vardır. SS'nin en yaygın alt tipi olan monofazik iğsi hücreli tip; hiperselüler, monoton, çok dar amfofilik sitoplazmalı; oval, kısa veya uzun veziküler

çekirdekli; eşit dağılmış kromatinli; nispeten küçük iğsi hücrelerinden oluşmaktadır (30).

2.10. Çalışmamıza Dahil Edilen Diğer Yumuşak Doku Tümörleri (İğsi Hücreli Benign / İntermediate Tümörler)

2.10.1. Nörofibrom

Nörofibrom en sık görülen iyi huylu periferik sinir kılıfı tümörüdür. Erkekleri ve kadınları, ırksal veya etnik bir fark olmaksızın eşit şekilde etkiler. Başlangıç yaşı oldukça değişken olmakla birlikte, lokalize lezyonlar en yaygın olarak 20 ila 40 yaş arası erişkinlerde görülür. Diffüz ve pleksiform tipler ise çocuklarda daha sık görülürken, pleksiform tip 5 yaşından sonra nadiren görülmektedir (31).

Genel olarak yumuşak, deri renginde papül veya küçük deri altı nodüller şeklinde ortaya çıkmakta, endonöryum ve periferik sinir kılıflarının bağ dokularından kaynaklanmaktadır. Nörofibromlar, miksoid bir zeminde schwann hücreleri, fibroblastlar, perinöral hücreler ve mast hücrelerinden oluşan hücre sınırları düzensiz iğsi tümörlerdir (31).

2.10.2. Desmoid Tip Fibromatozis

Desmoid tip fibromatozis (DF), musküloaponevrotik dokulardan gelişen lokal agresif, derin lokalizasyonlu bir bağ doku tümörüdür. Agresif fibromatozis, derin fibromatozis, musküloaponevrotik fibromatozis ve desmoid tümör olarak da adlandırılır. Desmoid tip fibromatozis, milyonda iki ile dört insidansa sahip, tüm neoplazmaların %0.03'ünü oluşturan oldukça nadir bir tümördür. Desmoid tip fibromatozis en sık 15 ila 60'lı yaşlarda gelişmekte olup kadınlarda daha sık görülmektedir (32).

Desmoid tip fibromatozis herhangi bir bölgede ortaya çıkabilmekle beraber genellikle ekstremitelerde, karın duvarında ve abdominal mezenterde görülür. Histopatolojik olarak DF; bol miktarda kollajenöz stroma ve damardan zengin bir

zeminde myofibroblastlara benzeyen, tek tip iğsi hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir (32).

2.11. Prognostik Faktörler

Prognostik faktör, belirli bir zaman içerisinde ilgili bir sonucun riskini tahmin etmeye yarayan bir değişkendir. Prognostik faktörler sadece hastaları beklenen prognoz hakkında bilgilendirmek için kullanılmaz, aynı zamanda tanı prosedürlerini, tedavilerini ve takip rejimlerini belirlemek için de kullanılır (33).

Prognostik faktörler genellikle üçe ayrılır: hastayla ilgili olan, tümörle ilgili olan ve tedaviyle ilgili olan faktörler. Hastayla ilgili faktörler hastanın yaşı, cinsiyeti, semptomların başlama süresi ve tanı aldığı yılı içerir. Tümörle ilgili faktörler arasında anatomik lokalizasyon, derinlik, boyut, sınıflandırma ve derecelendirme bulunur. Tedaviye bağlı faktörler arasında ise ameliyat türü, cerrahi sınır pozitifliği, radyoterapi ve kemoterapi kullanımı yer alır (33).

2.12. Tedavi

Yumuşak doku tümörlerinin başlıca tedavi yöntemi cerrahidir. Yumuşak doku tümörünün; türüne, derecesine, lokalizasyonuna ve cerrahi sınırlarının durumuna bağlı olarak radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT) tedavi planlamasına eklenebilir (9, 34).

Melanom ve akciğer kanseri gibi tümör tiplerinde immünoterapi yönteminin kullanılması, yumuşak doku tümörlerinde tedavi amaçlı immünoterapinin araştırılmasına yönelik ilgiyi arttırmıştır. Bunun sonucunda da bazı YDS alt tiplerinin moleküler patolojisi daha iyi anlaşılmış ve önemli terapötik adımlar atılmıştır. Modern immünoterapötik çalışmaların onkoloji üzerindeki dramatik ve giderek artan etkileri sarkom tedavisinde de büyük bir ümit ışığı olmaktadır (34).

2.13. Pan-TRK

Tropomiyosin reseptör kinaz (TRK), ağırlıklı olarak nöronal dokuda eksprese edilen tirozin kinaz ailesinin bir üyesidir. Üç nörotrofik tirozin reseptör kinaz geni (NTRK) tarafından (NTRK 1, 2 ve 3) kodlanan üç reseptör (TRKA, B ve C) vardır. Bu üç genden birinin aktivasyonu hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını etkileyen bir sinyal başlatır. Normal / fizyolojik TRK sinyali ligand bağımlıdır ve sinir sistemi gelişiminde kritik bir rol oynar. TRK, ganglion hücreleri gibi bazı olgun sinir hücrelerinde eksprese edilir. İntra ve inter kromozomal translokasyonlar NTRK üzerinde, gen füzyonlarıyla sonuçlanacak kromozomal yeniden düzenlemelere sebep olabilir. Bu, potansiyel olarak onkojenik olabilen TRK yolunun ligandan bağımsız aktivasyonuna yol açar (3).

Nörotrofin tirozin/tropomyozin reseptör kinaz 1, 2 ve 3 genlerini içeren gen füzyonları, kanser gelişimine neden olan aktif TRK kinaz alanına sahip yapısal olarak da aktif olan füzyon proteinlerine sebebiyet verir. NTRK füzyonları, meme veya tükürük bezinin sekretuar karsinomu, konjenital mezoblastik nefrom ve infantil fibrosarkom (IFS) gibi nadir görülen çeşitli kanser türlerinde patognomoniktir (35).

Son birkaç yılda TRKA, TRKB ve TRKC'nin kinaz alanını hedef alan çok sayıda küçük molekül inhibitörü geliştirilmiş ve aynı zamanda klinik deneylerde test edilmiştir. TRK'ye spesifik inhibitör larotrektrinib ve çoklu kinaz inhibitörü entrektinib (aynı zamanda tirozin protein kinaz ALK ve ROS'u da hedefler) bu hastalarda kayda değer yanıtlar vermiştir (35).

2018 ve 2020 yılları arasında bu inhibitörler, yetişkin ve pediatrik hastalarda bulunan NTRK1, NTRK2 ve NTRK3 füzyonlarını barındıran solid kanserler için hem ABD Gıda ve İlaç İdaresi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) hem de Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından histolojik-agnostik onayları aldı. Son gelişmeler, tümör dokusunda NTRK füzyonlarının varlığını tarayabilen veya doğrulayabilen test yöntemlerine ilgiyi arttırmıştır (35).

Günümüzde pan-TRK immünohistokimyasal (İHK) yöntemi ve bunun dışında floresan in situ hibridizasyon (FISH), füzyon genine özgü ters transkriptaz polimeraz

zincir reaksiyonu (RT-PCR), hedeflenen DNA veya RNA bazlı sıralama ve moleküler RNA sayımı gibi moleküler yöntemler mevcuttur (35).

Hem Amerikan Klinik Onkoloji Derneği hem de Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği'nin uluslararası kılavuzları, NTRK füzyonunun varlığını kesin olarak gösterebilmek için moleküler analizlerin gerekli olduğunu belirtmekte, pan-TRK immünohistokimyasal boyası yönteminin ise bir tarama aracı olarak kullanılmasını tavsiye etmektedir (35).

Pan-TRK immünohistokimyasal yöntemi, bir tarama yöntemi olarak kabul edildiğinden ve sonucu negatif olan hastalarda moleküler yöntemlerin kullanılması pek olası olmadığından, en yüksek hassasiyetli testler kullanılmalıdır. Üç TRK proteininin (TRKA, TRKB ve TRKC) ekspresyonu, bir pan-TRK antikorunu kullanılarak aynı anda tanımlanmaktadır. Günümüzde EPR17341 klonu en sık kullanılan, güvenilir bir klondur. Ayrıca pozitif kontrol için ganglion hücreleri ya da periferik sinirler kullanılabilir (36).

Literatür taramasında elde edilen bulgular incelendiğinde yayınlanan serilerdeki farklı preanalitik ve analitik koşullar nedeniyle, pan-TRK'nın yorumlanması, diğer İHK tabanlı biyobelirteçlerden daha zor olmaktadır. Bu sebepten ötürü literatür, genomik onay gerektiren İHK pozitiflik düzeyini önermektedir. Literatürdeki büyük serilere bakıldığı zaman hücrelerinin en az % 1'inde boyanma pozitif cut off değeri olarak tanımlanmıştır (36).

NTRK füzyon pozitif tümörlerin çoğunda sitoplazmik boyanma görülür, ancak yanlış pozitiflik olan vakalarda da en sık görülen boyanma modelidir. Ayrıca üç farklı boyanma modeli daha tanımlanmıştır: nükleer, perinükleer / nükleer membran ve membranöz boyanma. Nöral ve düz kas dokularında, aynı zamanda bu dokulardan kaynaklanan malign tümörlerde de pan-TRK'nın fizyolojik olarak sitoplazmik ekspresyon gösterebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenden ötürü bu farklılaşmalara sahip tümörler pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile taranmamalıdır (36).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2011 ile 2021 tarihleri arasında “İğsi hücreli mezenkimal tümör” kategorisine uygun tanıları alan hastaları kapsayan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmanın etik kurul onayı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01.11.2021 tarih ve 2021/03 karar numarası ile alınmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2011-2021 yılları arasında “İğsi hücreli mezenkimal tümör” kategorisine uygun 50 olgu çalışma kapsamına alınmıştır. Olgulara ait formalin fiksasyonlu, parafine gömülü bloklardan elde edilen Hematoksilen Eozin (H&E) ile boyalı lamalar arşivden çıkarılmış, iki araştırmacı tarafından yeniden değerlendirilmiş (TÖ, SU), yeterli tümör dokusu bulunduran, fiksasyonu-takibi iyi olan, nekrozun az bulunduğu veya bulunmadığı ve immünohistokimyasal yöntem için en uygun bloklar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm olgulara immünohistokimyasal olarak pan-TRK çalışılmıştır. Hastalara ait klinikopatolojik verilere (cinsiyet, yaş, yerleşim yeri, tümör boyutu, mitoz, nekroz, tanı, nüks, metastaz, KT/RT alımı) hastane işletim sistemi ve patoloji raporlarından ulaşılmıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama

Çalışmamızda immünohistokimyasal pan-TRK (EPR17341 klonu, Abcam) antikorunu uygulamak için formalin fiksasyonlu parafine gömülü bloklardan poly-l-lizinli lamlara 4 µm kalınlıkta kesitler hazırlanmıştır. İmmünohistokimyasal çalışmalar için seçilen doku kesitleri ksilol ile deparafinize, alkol ile dehidrate edilmiştir. Pan-TRK antikorları ile 1/300 dilüsyonda DAKO Autostainer Link 48 ile immünohistokimyasal boyama, hematoksilin ile zıt boyama, kas ve/veya nöral dokudan pozitif kontrol boyama uygulanmıştır.

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

Boyanan preparatlar Olympus BX51 marka, çift başlıklı ışık mikroskopunda iki patolog araştırmacı (TÖ, SU) tarafından değerlendirilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamanın değerlendirilmesi pozitif hücrelerin yüzdesi ve boyanma yoğunluğuna göre yapılmıştır. Hem nükleer hem de sitoplazmik pan-TRK immünoreaktivitesinin yoğunluğu ve kapsamı semikantitatif olarak derecelendirilmiştir.

İmmünohistokimyasal olarak pozitif tümör hücrelerinin sitoplazmik/nükleer boyanma yüzdesine göre;

Tümör hücrelerinin %1-24'ünde boyanma: 1+

Tümör hücrelerinin %25-49'unda boyanma: 2+

Tümör hücrelerinin %50-74'ünde boyanma: 3+

Tümör hücrelerinin %75-100'ünde boyanma: 4+

Boyanmanın yoğunluğuna göre ise; Negatif, Zayıf, Orta, Güçlü olarak sınıflandırılmıştır.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Çalışma verilerimiz Statistical Package for the Social Sciences V.21.0 paket programı (SPSS Inc, Armonk, NY, US) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım göstermeyenler ortanca değer, minimum ve maximum olarak; normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Normallik Shapiro Wilk testi kullanılarak test edildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact test ve Ki-Kare testleri (Likelihood ratio) kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T-test kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümör tanılı hasta sayısı 50'dir. Çalışmaya dahil edilen olguların yarısı (%50) erkek, diğer yarısı ise (%50) kadındır (Tablo 18). En genç hasta 14 yaşında, en yaşlı hasta 90 yaşındadır. Ortalama yaş 41,3 ± 17,70, ortanca yaş ise 37 olarak hesaplandı.

Tablo 18. Vakaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
Kadın	25	% 50
Erkek	25	% 50
Toplam	50	% 100

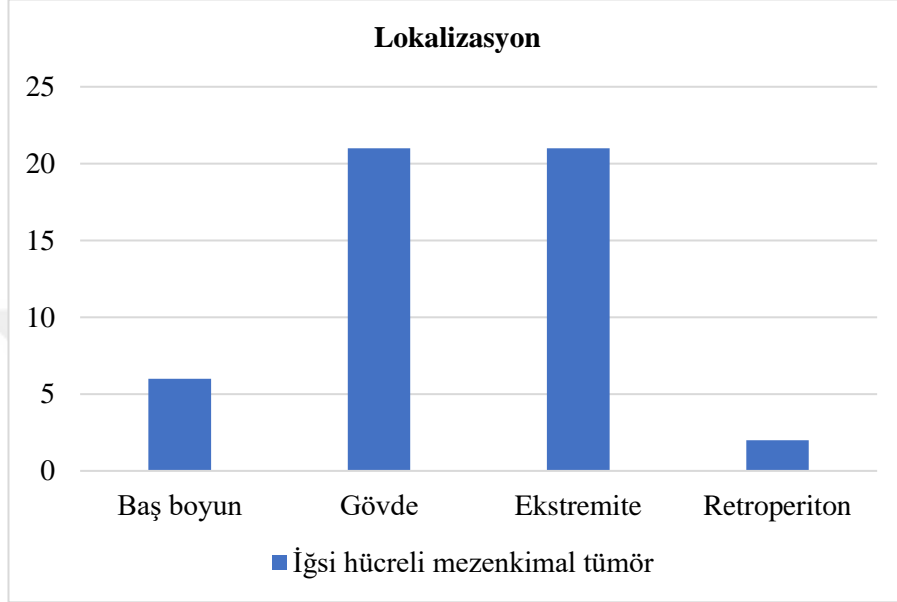
Çalışmamızdaki 50 vakadan 10'u nörofibrom (%20), 10'u fibrosarkom (%20), 9'u desmoid tip fibromatozis (%18), 9'u malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) (%18), 7'si leiomyosarkom (%14), 5'i sinovyal sarkom (%10) olarak tanı almışlardır.

Olguların tanılarına göre dağılımı Tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19. Vakaların tanılarına göre dağılımı

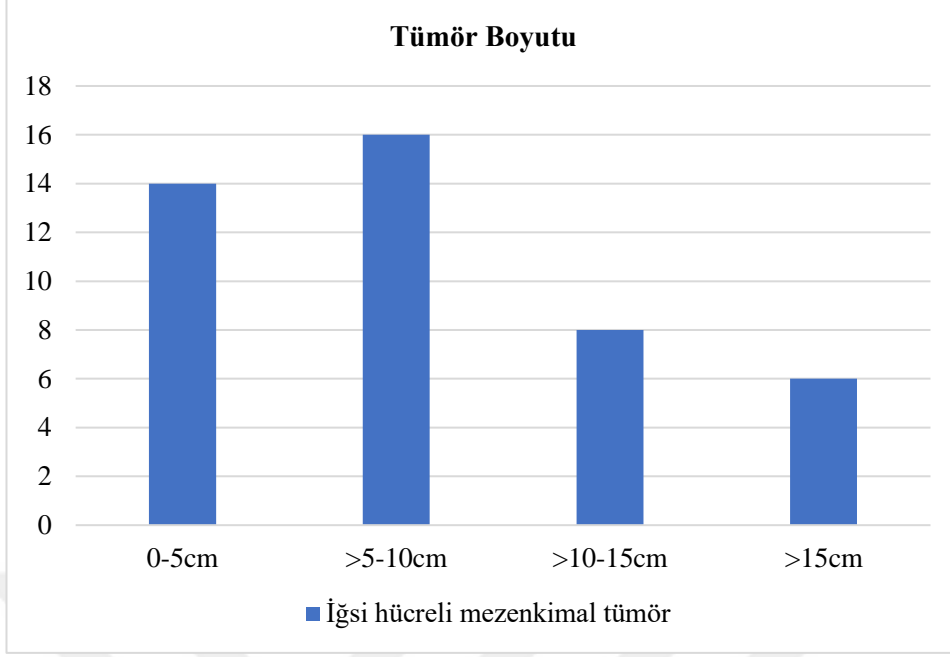
Tanı	Olgu sayısı	Olgu yüzdesi
Nörofibrom	10	% 20
Desmoid tip fibromatozis	9	% 18
Fibrosarkom	10	% 20
Leiomyosarkom	7	% 14
MPSKT	9	% 18
Sinovyal sarkom	5	% 10

Tümörlerin yerleşim bölgeleri incelendiğinde 21'i gövde (%42), 15'i alt ekstremitte (%30), 6'sı üst ekstremitte (%12), 6'sı baş-boyun (%12), 2'si retroperiton (%4) lokalizasyonlu olduğu görüldü (Şekil 1).



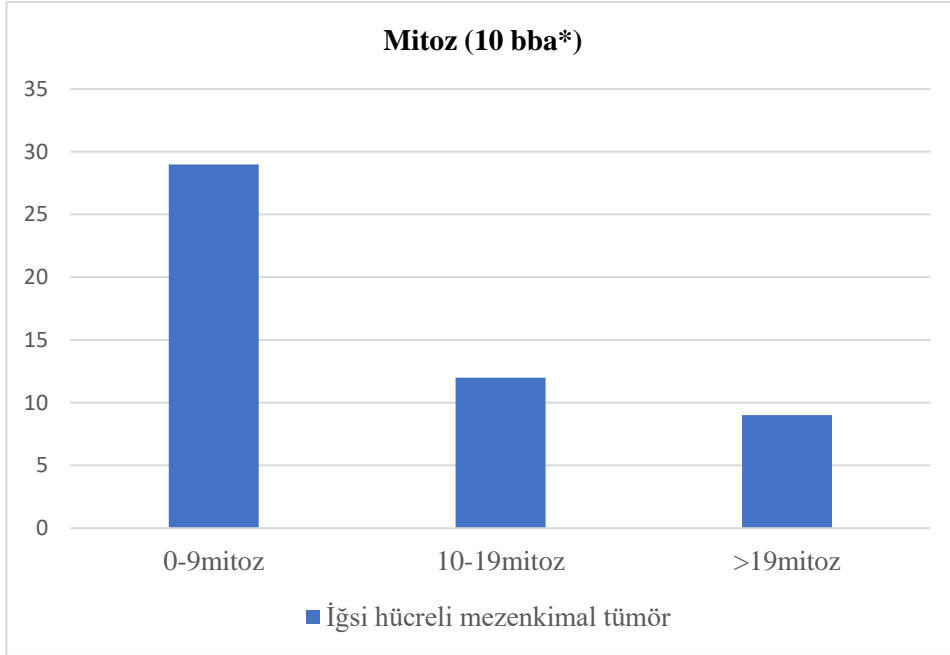
Şekil 1. Çalışmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde lokalizasyon

Vakalardan 6'sında (%12) dış merkezden konsültasyon olarak gönderilmesi sebebiyle boyut bilgisine ulaşılamadı. Geriye kalan 44 vaka incelendiğinde tümör boyutu en küçük olan 0.8cm, en büyük olan ise 60 cm olarak ölçüldü. 14'ünün (%28) boyutu 5 cm'den küçük veya 5cm'e eşit, 16'sının (%32) boyutu 5 cm'den büyük 10 cm'den küçük veya 10 cm' e eşit, 8'inin (%16) boyutu 10 cm'den büyük 15 cm'den küçük veya 15 cm'e eşit, 6'sının (%12) boyutu ise 15 cm'den büyük olarak ölçüldü (Şekil 2).



Şekil 2. Çalışmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde boyut

On büyük büyütme alanında izlenen mitoz sayısı 29 vakada (%58) 0-9 arasında, 12 vakada (%24) 10-19 arasında, 9 vakada (%18) ise 20 ve üzerindedir (Şekil 3).



Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde mitoz
*bba: büyük büyütme alanı

Nekroz, vakaların 5'inde (%10) %50 ve üstünde, 18'inde (%36) %50' nin altında değerlendirildi. 27 (%54) vakada ise nekroz saptanmadı.

Çalışmamızdaki 46 (%92) vakaya Ki-67 immünohistokimyasal boyası uygulanmış olup, 23 vakada (%46) Ki-67 proliferasyon indeksi %10 veya daha az olarak bulundu, 23 vakada (%46) ise proliferasyon indeksi %10'dan yüksek bulundu. Geriye kalan 4 vakada (%8) Ki-67 immünohistokimyasal boya çalışmasına ulaşılamadı.

Hastaların 3'ünde (%6) tanı anında metastaz izlenmiş olup, metastazların 2'si akciğer (%4), 1'i ise lenf nodu (%2) yerleşimlidir. Tanı aldıktan sonra kemoterapi tedavisi alan hasta sayısı 17 (%34), radyoterapi tedavisi alan hasta sayısı ise 13'tür (%26). Bu hastalardan 8'i (%16) hem kemoterapi hem radyoterapi tedavisi almıştır.

Takipler sırasında 5 (%10) hastada metastaz izlenmiş olup, metastazların 4'ü akciğer (%8), 1'i (%2) ise böbrek yerleşimlidir. Ayrıca akciğere metastaz yapan 4 vakadan 1'inde (%2) karaciğer, 1'inde (%2) ise lenf nodu metastazı izlenmiştir.

Takipler sırasında hastaların 4'ünde (%8) nüks saptanmış olup, daha sonraları bu 4 hastanın 2'sinde (%4) ikinci bir nüks tespit edilmiştir. Ex olan hasta sayısı ise 9'dur (%18). Geriye kalan 4 vakada ise son sağlık verilerine ulaşılamamıştır.

Olguların klinikopatolojik özellikleri Tablo 20'de özetlenmiştir.

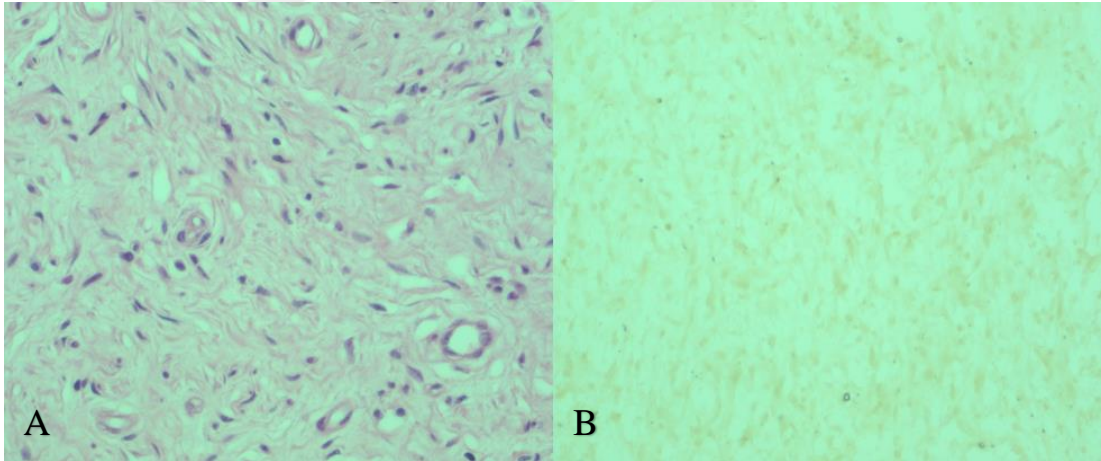
Tablo 20. Vakaların klinikopatolojik özellikleri

Yaş Ortalama yaş \pm SD	41,3 \pm 17,70
Lokalizasyon Baş-boyun Gövde Ekstremiteler Retroperiton	N (%) 6 (%12) 21 (%42) 21 (%42) 2 (%4)
Tümör boyutu Bilinmiyor \leq 5 cm >5 cm-10 cm >10 cm-15 cm \geq 15 cm	6 (%12) 14 (%28) 16 (%32) 8 (%16) 6 (%12)
Nekroz Nekroz yok <%50 \geq %50	27 (%54) 18 (%36) 5 (%10)
Mitoz (10 bba*) 0-9 mitoz 10-19 mitoz 20 ve üstü mitoz	29 (%58) 12 (%24) 9 (%18)
Ki-67 Bilinmiyor %0-10 >%10	4 (%8) 23 (%46) 23 (%46)
Tanı anında metastaz Var Yok	3 (%6) 47 (94)
Kemoterapi Var Yok	17 (%34) 33 (%66)
Radyoterapi Var Yok	13 (%26) 37 (%74)
Takiplerde metastaz Var Yok	5 (%10) 45 (%90)
Takiplerde nüks Var Yok	4 (%8) 46 (%92)
Exitus Bilinmiyor Evet Hayır	4 (%8) 9 (%18) 37 (%74)

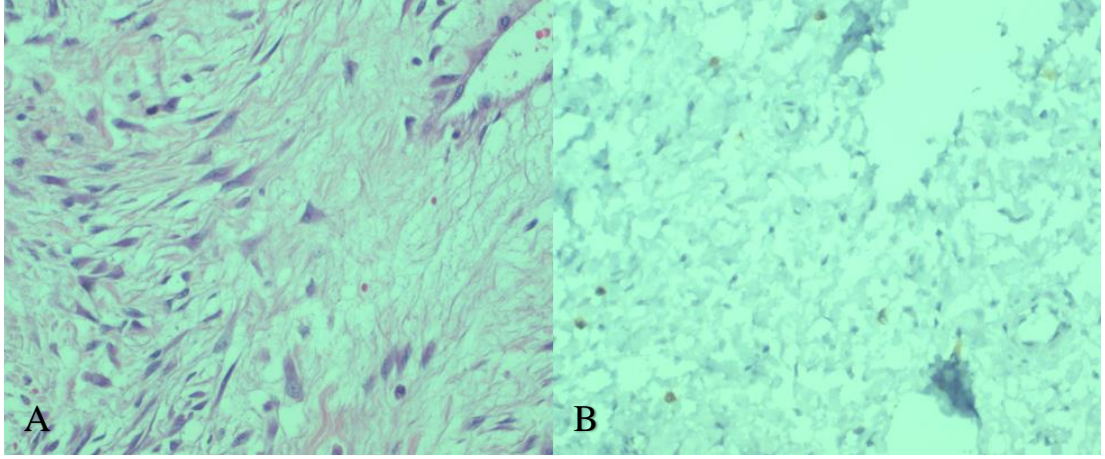
*bba: büyük büyütme alanı

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

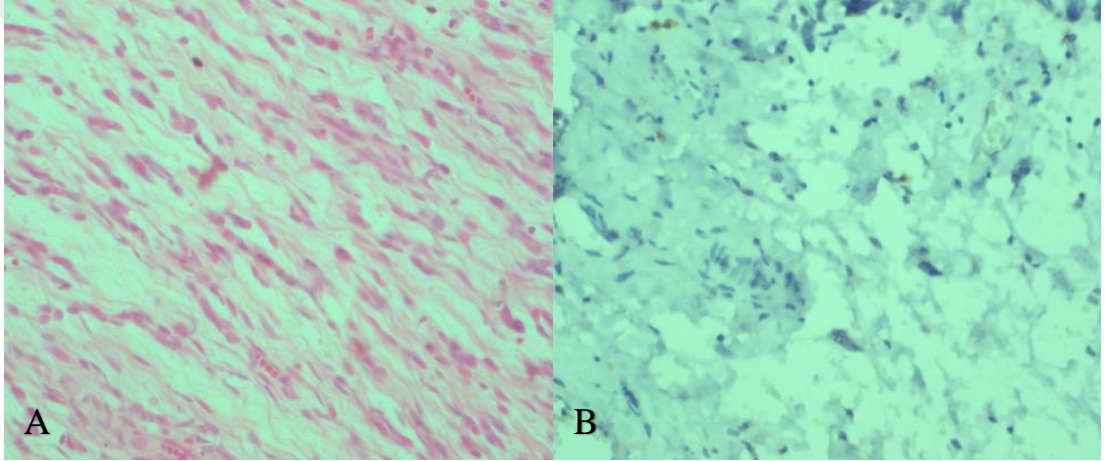
İmmünohistokimyasal yöntemle pan-TRK ekspresyonu değerlendirilirken boyanan hücrelerin tüm tümör hücrelerine oranı ve boyanan hücrelerin boyanma yoğunluğu kriter olarak alınmıştır (Resim 1-7). Bu değerlendirmeye göre; sonuçlar incelendiğinde 19 vakada (%38) pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile pozitif boyanma izlendi (Şekil 4). Çalışmamızdaki 14 olguda %1-24 (+), 1 olguda %25-49 (++) , 3 olguda %50-74 (+++), 1 olguda %75-100 (++++) yaygınlıkta boyanma gözlenmiştir. Vakaların 31'inde ise negatif boyanma gözlenmiştir. Ayrıca; 19 pozitif olgunun 15'inde zayıf, 3'ünde orta, 1'inde ise güçlü şiddette boyanma izlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak pan-TRK pozitif olgularda boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi Tablo 21'de gösterilmiştir.



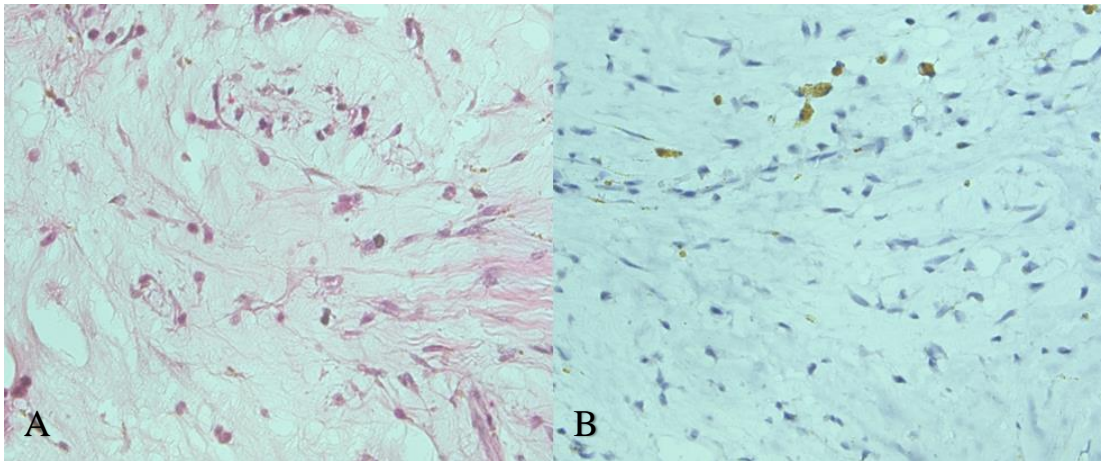
Resim 1. Nörofibrom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak yaygın, bir pozitif (+) nükleer / sitoplazmik boyanma (x40)



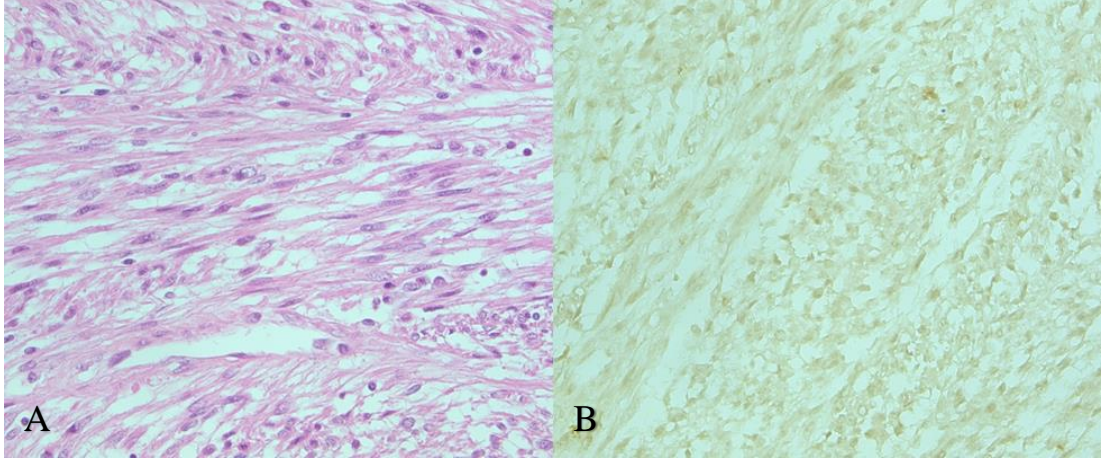
Resim 2. Desmoid tip fibromatozis A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak fokal, iki pozitif (++) sitoplazmik boyanma (x40)



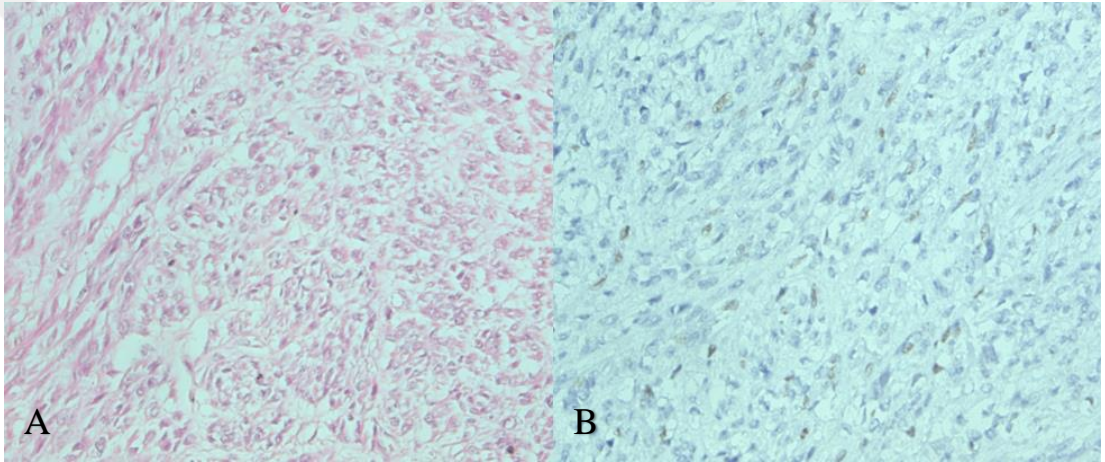
Resim 3. Fibrosarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak fokal, iki pozitif (++) nükleer / sitoplazmik boyanma (x40)



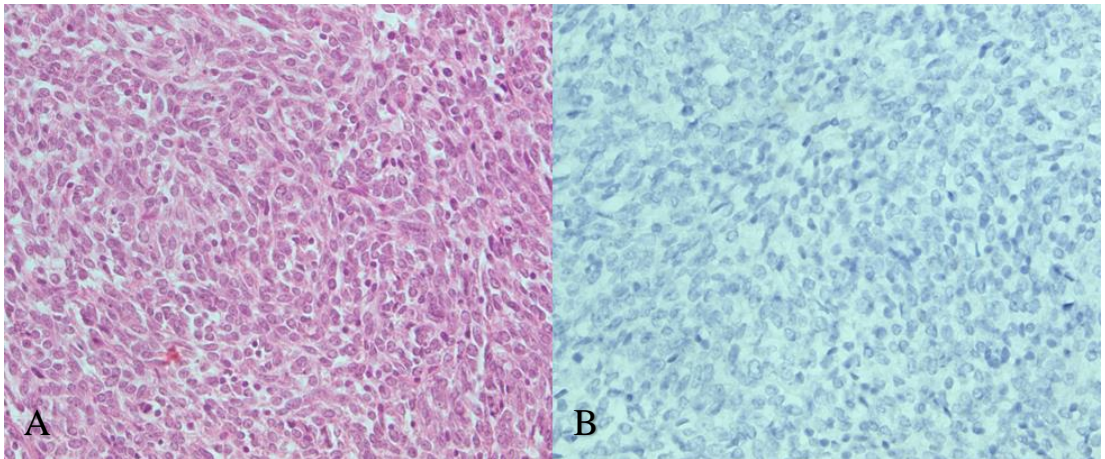
Resim 4. Fibrosarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak fokal, üç pozitif (+++) nükleer boyanma (x40)



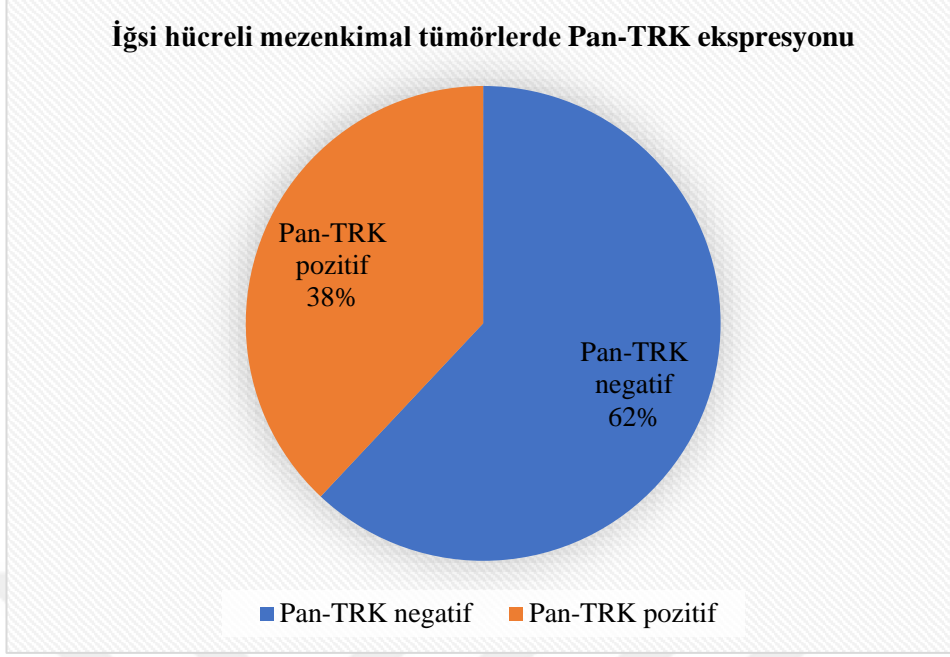
Resim 5. Leiomyosarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak yaygın, bir pozitif (+) nükleer / sitoplazmik boyanma (x40)



Resim 6. Leiomyosarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak fokal, bir pozitif (+) nükleer boyanma (x40)



Resim 7. Sinovyal sarkom A) H&E (x40), B) immünohistokimyasal olarak negatif boyanma (x40)



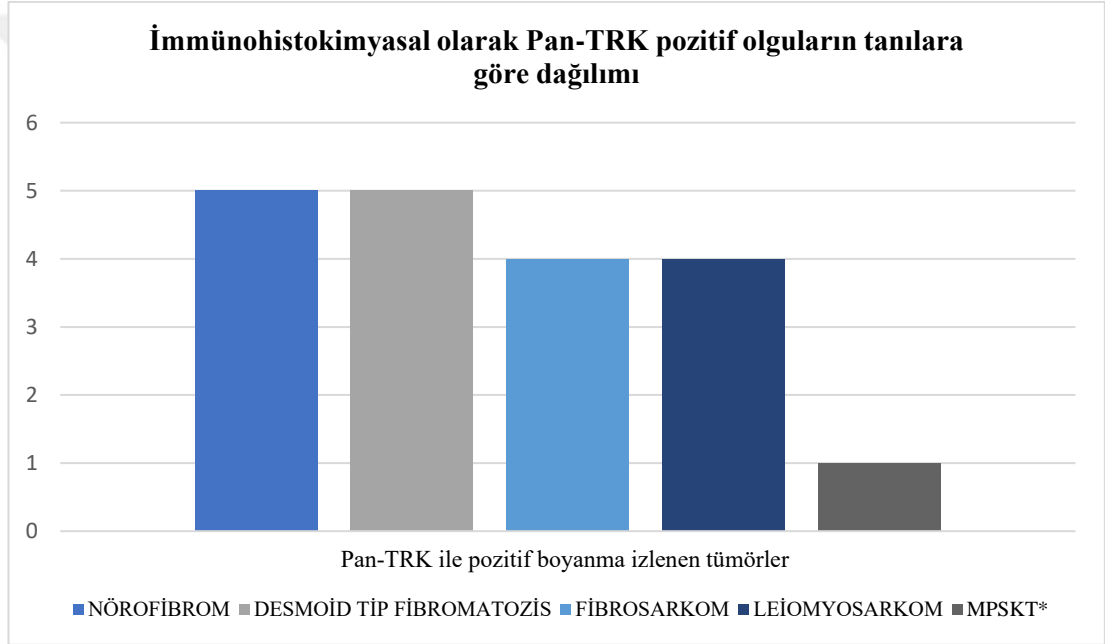
Şekil 4. Çalışmaya dahil edilen iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde pan-TRK ekspresyonu

Tablo 21. Pan-TRK pozitif olgularda boyanma yaygınlığı yüzdesi ve boyanma yoğunluğunun karşılaştırılması

Boyanma yaygınlığı yüzdesi	Boyanma yoğunluğu		
	Zayıf	Orta	Şiddetli
% 1-24	11	3	0
% 25-49	0	0	1
% 50-74	3	0	0
% 75-100	1	0	0

Pan-TRK ekspresyonunun hasta yaşı ile anlamlı ilişkisi saptanmadı (p=0,521). Pan-TRK negatif vakaların ortalama yaşı $40,51 \pm 17,50$; Pan-TRK pozitif vakaların ortalama yaşı $42,57 \pm 18,42$ idi.

Pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile pozitif boyanma izlenen 19 vakanın 5'i nörofibrom, 5'i desmoid tip fibromatozis, 4'ü fibrosarkom, 4'ü leiomyosarkom, 1'i malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) tanısı alan olgulardı. İmmünohistokimyasal olarak pan-TRK pozitif olguların tanılara göre dağılımı Şekil 5'de gösterilmiştir.



Şekil 5. İmmünohistokimyasal olarak pan-TRK pozitif olguların tanılara göre dağılımı
*MPSKT: Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

Çalışmamızda yer alan, 10 nörofibrom vakasının 5'inde (%50), 9 desmoid tip fibromatozis vakasının 4'ünde (%44), 10 fibrosarkom vakasının 6'sında (%60), 7 leiomyosarkom vakasının 3'ünde (%43), 9 MPSKT vakasının 8'inde (%89), 5 sinovyal sarkom vakasının tamamında ise (%100) boyanma izlenmedi.

İstatistiksel analizlerde; histolojik alt tipler, benign, intermediate ve malign olarak gruplandırıldı. Histolojik alt tip grupları ile pan-TRK ekspresyonları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,243$).

Pozitif boyanma izlenen olguların boyanma yaygınlığı değerlendirildiğinde; 5 nörofibrom vakasından 4'ünde %1-24 arası boyanma, 1'inde %50-74 arası boyanma, 5 desmoid tip fibromatozis vakasının 4'ünde %1-24 arası boyanma, 1'inde %50-74 arası boyanma, 4 fibrosarkom vakasının 2'sinde %1-24 arası boyanma, 1'inde %25-49 arası boyanma, 1'inde %50-74 arası boyanma, 4 leiomyosarkom vakasının 3'ünde %1-24 arası boyanma, 1'inde %75-100 arası boyanma, 1 adet MPSKT vakasında ise %1-24 arası boyanma tespit edilmiştir.

Pozitif boyanma izlenen vakalarda boyanma şiddeti ve lokalizasyonu incelendiğinde; 5 nörofibrom vakasının 1'inde zayıf şiddette-nükleer, 2'sinde zayıf şiddette-nükleer/sitoplazmik, 1'inde zayıf şiddette-sitoplazmik, 1'inde orta şiddette-sitoplazmik boyanma, 5 desmoid tip fibromatozis vakasının 4'ünde zayıf şiddette-sitoplazmik, 1'inde orta şiddette-sitoplazmik boyanma, 4 fibrosarkom vakasının 1'inde zayıf şiddette-nükleer, 1'inde güçlü şiddette-nükleer, 1'inde orta şiddette-nükleer/sitoplazmik, 1'inde zayıf şiddette-sitoplazmik boyanma, 4 leiomyosarkom vakasının 1'inde zayıf şiddette-nükleer, 1'inde zayıf şiddette-nükleer/sitoplazmik, 2'sinde zayıf şiddette-sitoplazmik boyanma, 1 MPSKT vakasında ise zayıf şiddette-sitoplazmik boyanma izlendi. Tümör gruplarında Pan-TRK'nın boyanma yaygınlığı, şiddeti ve lokalizasyonu ile ilişkisi Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Tümör gruplarında Pan-TRK'nın boyanma yaygınlığı, şiddeti ve lokalizasyonu ile ilişkisi

Histolojik Tanı	Yaygınlık					Şiddet				Lokalizasyon			
	<%1	%1-24	%25-49	%50-74	%75-100	Yok	Zayıf	Orta	Güçlü	Yok	Sitoplazma	Nükleus	S/N**
Sinovyal Sarkom	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	5 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Nörofibrom	5 (%50)	4 (%40)	0 (%0)	1 (%10)	0 (%0)	5 (%50)	4 (%40)	1 (%10)	0 (%0)	5 (%50)	2 (%20)	1 (%10)	2 (%20)
MPSKT*	8 (%88,9)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)	8 (%88,9)	1 (%11,1)	0 (%0)	0 (%0)
Leiomyosarkom	3 (%42,9)	3 (%42,9)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%14,3)	3 (%42,9)	4 (%57,1)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%42,9)	2 (%28,5)	1 (%14,3)	1 (%14,3)
Fibrosarkom	6 (%60)	2 (%20)	1 (%10)	1 (%10)	0 (%0)	6 (%60)	2 (%20)	1 (%10)	1 (%10)	6 (%60)	1 (%10)	2 (%20)	1 (%10)
Desmoid Tip Fibromatozis	4 (%44,4)	4 (%44,4)	0 (%0)	1 (%11,1)	0 (%0)	4 (%44,4)	4 (%44,4)	1 (%11,1)	0 (%0)	4 (%44,4)	5 (%55,6)	0 (%0)	0 (%0)

*MPSKT: Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü, **S/N: sitoplazmik ve nükleer

İstatistiksel analizler esnasında, olgu sayımızın yetersiz olması sebebiyle, lokalizasyon 3 gruba; tümör boyutu, nekroz ve mitoz ise 2 gruba ayrıldı (Tablo 23).

Pan-TRK ekspresyonu ile cinsiyet, tümör boyutu ve Ki-67 proliferasyon aktivite indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (sırasıyla $p=0,145$, $p=0,694$, $p=1,000$). Pan-TRK ekspresyonu ile tümör lokalizasyonu, nekroz ve mitoz arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,011$, $p=0,029$, $p=0,019$).

Pan-TRK ekspresyonu ile tanı anında metastaz izlenmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,549$). Pan-TRK ekspresyonu ile takipler sırasında gelişen metastaz/nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=1,000$). Pan-TRK ekspresyonu ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0,270$).

Pan-TRK ekspresyonunun sağkalım durumu ve/veya metastaz/nüks durumu ile istatistiksel anlamlı ilişkisi izlenmedi (sırasıyla p değerleri $p=0,270$; $p=1,000$). Genel sağkalım süresi ortanca değeri pan-TRK negatif vakalarda 42 ay (min.:1 ay, max.:113ay), pan-TRK pozitif vakalarda ise 66 aydır (min:11 ay, max:125 ay). Hastalısız sağkalım ortanca değeri ise pan-TRK negatif vakalarda 42 ay (min.:1 ay, max.:113ay), pan-TRK pozitif vakalarda 51 ay (min:2 ay, max:125 ay) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 23. Pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile klinikopatolojik verilerin istatistiksel analizi

Özellik	Değişken	Total	Pan-TRK		p değeri
			Negatif	Pozitif	
Cinsiyet	Kadın	25 (%50)	13 (% 52)	12 (%48)	0,145
	Erkek	25 (%50)	18 (%72)	7 (%28)	
Lokalizasyon	Baş-boyun	6 (%12)	1 (%16,7)	5 (%83,3)	0,011*
	Gövde-retroperiton	23 (%46)	13 (%56,5)	10 (%43,5)	
	Ekstremiteler	21 (%42)	17 (%81)	4 (%19)	
Tümör boyutu	0-10 cm	30 (%68,3)	19 (%63,3)	11 (%36,7)	0,694
	>10 cm	14 (%31,8)	8 (%57,1)	6 (42,9)	
Nekroz	yok	27 (%54)	13 (%48,1)	14 (%51,9)	0,029*
	var	23 (%46)	18 (%78,3)	5 (%21,7)	
Mitoz	0-9	29 (%58)	14 (%48,3)	15 (%51,7)	0,019*
	>9	21 (%42)	17 (%81)	4 (%19)	
Ki-67	%0-10	23 (%50)	14 (%60,9)	9 (%39,1)	1,000
	>%10	23 (%50)	14 (%60,9)	9 (%39,1)	
Tanı anında metastaz	yok	47 (%94)	30 (%63,8)	17 (%36,2)	0,549
	var	3 (%6)	1 (%33,3)	2 (%66,7)	
Takipte metastaz/nüks	yok	44 (%88)	27 (%61,4)	17 (%38,6)	1,000
	var	6 (%12)	4 (%62)	2 (%38)	
Ex	yok	37 (%80,4)	20 (%54,1)	17 (%45,9)	0,270
	var	9 (%19,6)	7 (%77,8)	2 (%22,2)	

*: p<0,05 istatistiksel olarak anlamlılık

5. TARTIŞMA

Yumuşak doku tümörleri, prognozlarını tahmin etmede zorlandığımız oldukça heterojen nadir bir tümör grubu olup, günümüzde tanısı ve tedavisi halen çalışmaların ana hedef konusu olmaya devam etmektedir. Çok az sarkom türü kemosensitif olup metastatik olgularda etkin terapötik yöntem hala soru işaretidir. Bazı tümörlerde tespit edilen moleküler değişiklikler, ilaç seçeneğini gündeme getirmiştir. Bu grupta yer alan en önemli inhibitör grup tirozin kinazlardır. Yakın zamanda nörotrofik tirozin reseptör kinaz genlerinin üçünde (NTRK1, NTRK2, NTRK3) saptanan füzyonlar TRK inhibitörleriyle tedavi edilebilmektedir (3).

Moleküler yöntemlerin pahalı, zahmetli ve zaman alıcı olması bununla birlikte tipik olarak tümörlerin farklılaşma çizgisini tanımlayan daha eski immünohistokimyasal belirteçler yerine, tümöre özgü genetik anormallikleri doğrudan veya dolaylı olarak tespit eden daha yeni belirteçlerin kullanıma girmesi sayesinde, pan-TRK immünohistokimyasal boyasının füzyon izlenebilecek tümör gruplarında moleküler analiz yapılmadan önce tarama amaçlı kullanılmasını gündeme getirmiştir (4, 37).

Siozopoulou ve ark. kondrosarkom (10), ewing sarkom (3), osteosarkom (5), anjiosarkom (7), kaposi sarkomı (8), leiomyosarkom (5), liposarkom (9), miksofibrosarkom (5), rabdomyosarkom (3), sinovyal sarkom (3), sarcoma, NOS (12) tanımlı 70 vakayı NTRK füzyonları yönünden araştırmışlardır. Çalışmalarındaki 70 vakanın 46'sı erkek, 24'ü kadınlardan oluşmaktadır (38). Bizim çalışmamızda ise; 50 vakanın 25'i erkek, 25'i kadın olup; kadın erkek dağılımının daha dengeli olduğu dikkati çekmektedir.

Brčić ve ark. 494 adet sarkom vakası üzerine çalışma yapmışlar ve çalışmalarına dahil ettikleri indifferansiye pleomorfik sarkom ve iğsi hücreli sarkomdan oluşan 61 vakalık serilerinde yaş ortalamasını 70 olarak bulmuşlardır (2). Bizim 50 vakalık çalışmamızda ise ortalama yaş $41,3 \pm 17,70$ olarak hesaplandı. Her iki seri karşılaştırıldığında Brčić ve ark. nin çalışmalarından farklı olarak bizim serimizdeki yaş ortalamasının oldukça düşük olduğu göze çarpmaktadır. Bu da çalışma kapsamına aldığımız vaka sayısının sınırlı olmasına bağlanabilir.

Siozopoulou ve arkadaşlarının çalışmasında; 19 vaka kemik, 17 vaka ekstremitte, 5 vaka gövde, 4 vaka baş-boyun, 12 vaka deri, 6 vaka abdomen, 5 vaka mediasten, 2 vaka ise retroperiton yerleşimlidir (38). Bizim çalışmamızda ise olguların; 21'i gövde, 15'i alt ekstremitte, 6'sı üst ekstremitte, 6'sı baş-boyun, 2'si retroperiton lokalizasyonludur.

Siozopoulou ve arkadaşları olguların takibinde 15 vakada nüks, 24 vakada ise metastaz izlemişlerdir (38). Biz kendi serimizde; 4 vakada nüks, 5 vakada metastaz saptadık.

Siozopoulou ve arkadaşlarının çalışmalarında olguların 42'si hayatta olup, 28'i ex olmuştur (38). Çalışmamızda hastaların 37'si hayatta olup, 9'u ex olmuştur. 4 hastanın bilgisine ulaşılamamıştır.

Literatürde pan-TRK ekspresyonunu farklı epitelyal ve mezenkimal tümör gruplarında araştıran pek çok yayın bulunmaktadır (4, 5, 38-43).

Bockstal ve ark. karsinom, sarkom ve melanositik lezyonların da dahil olduğu 2.669 solid tümörden oluşan ulusal düzeyde bir çalışma yapmış ve vakaların %8'inde pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile pozitiflik saptamışlardır (40).

Benzer şekilde; Siozopoulou ve ark. çalışmalarındaki 70 vakadan 7 tanesinde pan-TRK pozitifliği saptamışlardır. Pan-TRK pozitif 7 vakadan 2'si alveolar rabdomyosarkom, 1'i epitelooid anjiyosarkom, 1'i malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT), 1'i osteosarkom ve 2'si ise iğsi hücreli sarkom, NOS tanıli vakalardan oluştuğunu ve sadece iğsi hücreli sarkom, NOS tanısı alan 2 vakada NTRK füzyon varlığını moleküler yöntemlerle saptadıklarını belirtmişlerdir. Siozopoulou ve ark. çalışmalarında, NTRK füzyonlu sarkomların oranını yaklaşık %2,8 olarak

bulmuşlardır. Bugüne kadar, NTRK füzyonu barındıran sarkomlardaki morfolojik özellikler incelendiğinde en tutarlı olanın iğsi hücreli tip morfoloji olduğunu ve kendi iki vakalarının da bu veriyi desteklediğini söylemişlerdir (38). Biz de merkezimizde tanı alan 50 vakalık iğsi hücreli mezenkimal neoplazilerde çalışmamızı gerçekleştirdik. Pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile pozitif boyanma izlenen 19 vakanın 5'i nörofibrom, 5'i desmoid tip fibromatozis, 4'ü fibrosarkom, 4'ü leiomyosarkom, 1'i malign periferik sinir kılıfı tümörü (MPSKT) tanısı alan olgulardı. Sonuç olarak 50 vakanın %38'inde immünohistokimyasal olarak pozitif boyanma izledik.

Literatürde pan-TRK boyamasının farklı paternlerde izlendiği pek çok yayın bulunmaktadır (2, 38, 41, 42); Siozopoulou ve ark. araştırmalarında; pan-TRK immünohistokimyasının çeşitli boyanma paternlerini (sitoplazmik, membranöz, nükleer veya peri-nükleer) pozitif olarak kabul etmişler, boyanma yoğunluğu bakımından da farklılık gösterebildiğinden bahsetmişlerdir (38). Brčić ve arkadaşları; 494 adet sarkom vakasına pan-TRK immünohistokimyasal boyası uygulamış ve 5 vakada diffüz pozitif, 11 vakada ise fokal (tümör hücrelerinin <math><50\%</math>sinde) pozitif sitoplazmik / membranöz veya nükleer pan-TRK boyaması izlemişlerdir (2). Benzer şekilde biz de çalışmamızda hem sitoplazmik hem de nükleer pozitif boyanma izledik ve patern ayırt etmeden pozitif kabul ettik.

Brčić ve ark. yaptıkları araştırmada pozitif boyanma izlenen 16 vakaya moleküler düzeyde çalışma yapmışlar ve 5 diffüz pozitif boyanma izlenen vakada NTRK füzyonu tespit etmiş, 11 fokal boyanma izlenen vakada ise NTRK füzyonu tespit etmemişlerdir. TRK antikorları ile yanlış pozitif boyanmanın, özellikle nöral ve düz kas farklılaşması olan tümörlerde meydana gelebildiğini belirtmişlerdir (2). Bizim 50 vakalık çalışmamızdaki tümörlerin büyük çoğunluğu, nöral ve/veya düz kas farklılaşması olan tümörlerden meydana gelmektedir. Literatürde saptanan yanlış pozitif sonuçlar, immunohistokimyasal çalışmaların moleküler yöntemlerle desteklenmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bizim merkezimizde gerçekleştirdiğimiz bu çalışma pan-TRK immunohistokimyasal boyasının ilk pilot çalışması olup; devam eden serilerde moleküler düzeyde de desteklenmesi planlanmaktadır.

Chiang ve ark. 97 uterin iğsi hücreli leiomyosarkom vakasına TrkA ve pan-TRK immünohistokimyasal boyası uyguladıklarını ve bu vakalardan 4'ünde zayıf ve diffüz sitoplazmik TrkA ekspresyonu, 2 vakada ise güçlü ve diffüz sitoplazmik pan-TRK ekspresyonu izlediklerini belirtmişlerdir (41).

Yamamoto ve ark. 40 inflamatuvar myofibroblastik tümöre pan-TRK immünohistokimyasal boyasını uygulamış ve 13 vakada (32.5%) pozitif boyanma izlediklerini belirtmişlerdir. Bu 13 vakanın 11 tanesinde sitoplazmik boyanma, 2 vakada ise hem sitoplazmik hem de nükleer boyanma mevcut olduğunu yapılan moleküler testler sonucunda bu 13 vakadan yalnızca hem sitoplazmik hem de nükleer boyanma izlenen 2 vakada ETV6-NTRK3 füzyonu tespit ettiklerini bildirmişlerdir (42).

Brčić ve ark., Chiang ve ark. ve Yamamoto ve ark. gibi biz de 50 vakalık serimizde farklı paternlerde pozitif boyanma izledik. Çalışmamızdaki 5 nörofibrom vakasının 1'inde nükleer, 2'sinde hem nükleer hem de sitoplazmik, 2'sinde sitoplazmik boyanma, 5 desmoid tip fibromatozis vakasının tamamında sitoplazmik boyanma, 4 fibrosarkom vakasının 2'sinde nükleer, 1'inde hem nükleer hem de sitoplazmik, 1'inde sitoplazmik boyanma, 4 leiomyosarkom vakasının 1'inde nükleer, 1'inde hem nükleer hem de sitoplazmik, 2'sinde sitoplazmik boyanma, 1 MPSKT vakasında ise sitoplazmik boyanma gözledik.

Hung ve ark. diğer pediatrik iğsi hücreli tümörler ile morfolojik benzerliği sebebiyle infantil fibrosarkomun teşhisinin zor olabildiğini belirtmişlerdir. Yapmış oldukları 210 vakalık çalışmada, sırasıyla NTRK3 ve NTRK1 füzyonları barındıran infantil fibrosarkom ve lipofibromatoz benzeri nöral tümörlerde diffüz pan-TRK boyaması izlemişlerdir. Pan-TRK boyası ile infantil fibrosarkom ve lipofibromatoz benzeri nöral tümörlerde sırasıyla %93 ve %100 tanısal duyarlılık saptamışlardır (43). Bizim çalışmamıza pediatrik döneme ait iğsi hücreli sarkom dahil edilmemiştir. Ancak çalışmalarında diğer pediatrik iğsi hücreli tümörlerin %8'inde de diffüz pan-TRK boyaması (infantların primitif miksoid mezenkimal tümörü, infantil fibröz hamartom, fibrosarkomatöz dermatofibrosarkoma protuberans, düşük dereceli myofibroblastik sarkom, myofibrom, iğsi hücreli rabdomyosarkom) tespit ettiklerini, lipofibromatozis, sinovyal sarkomlar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri (MPSKT),

düşük dereceli fibromiksoid sarkomlar, nodüler fasiit ve ekstraabdominal desmoid fibromatozis vakalarının hiçbirinde yaygın pan-TRK boyaması görülmediğini ama bu vakaların bazılarında fokal zayıf pan-TRK boyaması olduğunu ancak tanısız olarak anlamlı olmadıklarını belirtmişlerdir (43). Biz de 1 leiomyosarkom vakasında (%14,3) diffüz pan-TRK boyanması tespit ettik. Benzer şekilde, nörofibrom, desmoid tip fibromatozis, fibrosarkom, MPSKT ve sinovyal sarkom vakalarında ise yaygın pan-TRK boyaması izlemedik.

Weiss ve ark. yapmış oldukları literatür taraması ve incelemeler ışığında, NTRK füzyon testlerinin, insidansının çok yüksek olduğu nadir tümörlerde hem tanısız hem de prediktif bir değeri olduğunu ve pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile NTRK füzyonlarının taranmasının, daha pahalı teknolojiler kullanarak daha kesin sonuçlar elde edilecek hastaları belirlemenin uygun maliyetli bir yolu olduğunu belirtmişlerdir (44).

Suurmeijer ve ark. tamamen spesifik olmamakla birlikte, pan-TRK immünohistokimyasal boyası sayesinde yanlışlıkla MPSKT, fibrosarkom veya soliter fibröz tümör olarak tanı alan NTRK ile yeniden düzenlenmiş sarkomları tanımanın biraz daha kolaylaştığını belirtmişlerdir (45).

Sholl ve ark. çeşitli organ ve lokalizasyonlarda yer alan 457 vakaya pan-TRK immünohistokimyasal boyasını uygulamış ve NTRK füzyonundan yoksun karsinomlarda da güçlü TRK protein ekspresyonunun tespit edilebildiğini, bu sebepten ötürü de doğrulayıcı sitogenetik veya moleküler genetik teste ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır (46).

Koopman ve ark. ise ulusal düzeyde taradıkları, 2017-2020 yıllarını içeren çalışmalarında, 69 farklı tanı alan benign ya da malign tümörlerde, NTRK füzyonlarının varlığının keşfedilmesinin de etkisi sonucu rutin TRK testlerinin giderek arttığını belirtmişlerdir. Ancak; yapmış oldukları performans analizi sonucunda, mevcut rutin uygulamada NTRK füzyonlarının tespiti için bir ön inceleme aracı olan immünohistokimyasal yöntemin düşük duyarlılıkta ve özgüllükte olduğunu, bu sebeple uluslararası kılavuzların pan-TRK immünohistokimyasal boyasının güvenilir bir tarama aracı olduğuna dair önerilerini, mevcut çalışma ve yakın zamanda

yayınlanan yayınların ışığında yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (35).

Solomon ve ark. 33.997 vakayı NTRK füzyonu açısından moleküler yöntemler ile taramışlardır. Bu vakalardan 1915 tanesi sarkomlardan oluşmakta olup bu vakalardan %0,68'inde NTRK füzyonu tespit etmişlerdir. Bu 1915 sarkom vakasından 49 vakayı pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile test etmişler ve sensitiviteyi %80 (8/10), spesifiteyi ise %74,4 (29/39) olarak tespit etmişlerdir (39). Yine bu çalışma da bizlere pan-TRK'nın sarkomlarda sensitivite ve spesifitesinin düşük olduğunu göstermektedir.

Literatürde pan-TRK immünohistokimyasal boyası ile yapılan çalışmalar son yıllarda artış göstermektedir. Literatür incelendiğinde pan-TRK immünohistokimyasal boyası üzerine yapılan çalışmaların pan-TRK'nın tanısal değerinden ziyade TRK inhibitörleri (örn. Entrektinib) ile medikal tedavi için NTRK füzyonlu tümörleri saptamada bir tarama aracı olup olmaması üzerine yoğunlaştığı anlaşılmaktadır. Biz de yaptığımız çalışmada bu konu üzerine yoğunlaştık ve 6 farklı türde iğsi hücreli mezenkimal tümör tanılı 50 vakaya pan-TRK immünohistokimyasal boyası uyguladık. Bu 6 kategorideki tümörler sırasıyla nörofibrom (n=10), desmoid tip fibromatozis (n=9), fibrosarkom (n=10), leiomyosarkom (n=7), MPSKT (n=9) ve sinovyal sarkom (n=5) vakalarından oluşmakta olup bu vakalarda sırasıyla %50, %56, %40, %57, %11 ve %0 pan TRK immünohistokimyasal boyası ile pozitif boyanma izledik. Yaptığımız çalışma sonucunda pan-TRK immünohistokimyasal boyasının bu 6 farklı kategorideki tümörde tanısal değerinin oldukça sınırlı olduğu sonucuna vardık.

Ayrıca biz bu çalışma sırasında, literatürde ilk defa pan-TRK ekspresyonunu iğsi hücreli mezenkimal tümörlerin klinikopatolojik verileri ile karşılaştırdık. Bu karşılaştırma sonucunda tümör lokalizasyonu, nekroz ve mitoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptadık. Bu durum, pan-TRK ekspresyonu ile iğsi hücreli mezenkimal tümörlerin klinikopatolojik verileri arasında bir ilişki olabileceğini göstermiş olup, tanı ve takipte önem taşıyabileceğini düşündürmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde; pan-TRK immünohistokimyasal boyasının hem sarkomlarda hem de karsinomlarda pozitif olabildiği görülmüştür. Çalışmamıza dahil ettiğimiz iğsi hücreli mezenkimal tümörlerde, pan-TRK immünohistokimyasal boyasının tanısal değerinin sınırlı olduğu saptanmıştır.

Pan-TRK immünohistokimyasal boyasının NTRK füzyonlu tümörleri tespit etmede bir tarama aracı olarak kullanılması görüşüne ise bizim merkezimizde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın pan-TRK immünohistokimyasal boyasının ilk pilot çalışması olması ve gelecekte yapılacak serilere moleküler çalışmaların dahil edilmesi planlanması sebebiyle ek bir yorum getirilememiştir.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızı ve literatürdeki diğer çalışmaları birlikte değerlendirdiğimizde; pan-TRK immünohistokimyasal boyası NTRK füzyonlu tümörleri tespit etmede bir tarama aracı olarak kullanılabilir, pan-TRK ekspresyonunun tanısal değerini daha iyi tespit edebilmek ve klinikopatolojik verilerle ilişkisini göstermek için ise daha geniş serilerde çalışmaların yapılması ve sonuçların moleküler analizler ile desteklenmesi gerekir.

7. KAYNAKLAR

1. Bourcier K, Le Cesne A, Tselikas L, Adam J, Mir O, Honore C, et al. Basic Knowledge in Soft Tissue Sarcoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2019;42(9):1255-61.
2. Brcic I, Godschachner TM, Bergovec M, Igric J, Till H, Lackner H, et al. Broadening the spectrum of NTRK rearranged mesenchymal tumors and usefulness of pan-TRK immunohistochemistry for identification of NTRK fusions. *Mod Pathol*. 2021;34(2):396-407.
3. Siozopoulou V, Smits E, De Winne K, Marcq E, Pauwels P. NTRK Fusions in Sarcomas: Diagnostic Challenges and Clinical Aspects. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3).
4. Hechtman JF, Benayed R, Hyman DM, Drilon A, Zehir A, Frosina D, et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(11):1547-51.
5. Bang H, Lee MS, Sung M, Choi J, An S, Kim SH, et al. NTRK Fusions in 1113 Solid Tumors in a Single Institution. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(6).
6. Hajdu SI. Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*. 2004;100(10):2048-51.
7. Hajdu SI. Soft tissue sarcomas. *Cancer*. 2007;109(9):1697-704.
8. Peltier LF. Historical note on bone and soft tissue sarcoma. *J Surg Oncol*. 1985;30(4):201-5.
9. Soydemir GP, Bahat Z, Kandaz M, Canyilmaz E, Yoney A. Prognostic factors and clinical course of extremity soft-tissue sarcomas. *J Cancer Res Ther*. 2020;16(4):903-8.
10. Hui JY. Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surg Clin North Am*. 2016;96(5):901-14.
11. Bauer HC, Trovik CS, Alvegard TA, Berlin O, Erlanson M, Gustafson P, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma: study based on 1,851 patients

from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand.* 2001;72(2):150-9.

12. 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):416-21; discussion 21-2.

13. Mann GB, Lewis JJ, Brennan MF. Adult soft tissue sarcoma. *Aust N Z J Surg.* 1999;69(5):336-43.

14. Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ. Clinical features of soft tissue sarcomas. *Ann R Coll Surg Engl.* 2001;83(3):203-5.

15. Ilaslan H, Schils J, Nageotte W, Lietman SA, Sundaram M. Clinical presentation and imaging of bone and soft-tissue sarcomas. *Cleve Clin J Med.* 2010;77 Suppl 1:S2-7.

16. Smolle MA, Andreou D, Tunn PU, Szkandera J, Liegl-Atzwanger B, Leithner A. Diagnosis and treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities and trunk. *EFORT Open Rev.* 2017;2(10):421-31.

17. Knapp EL, Kransdorf MJ, Letson GD. Diagnostic imaging update: soft tissue sarcomas. *Cancer Control.* 2005;12(1):22-6.

18. Miwa S, Otsuka T. Practical use of imaging technique for management of bone and soft tissue tumors. *J Orthop Sci.* 2017;22(3):391-400.

19. Roland CL. Soft Tissue Tumors of the Extremity. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):669-80.

20. Steffner RJ, Jang ES. Staging of Bone and Soft-tissue Sarcomas. *J Am Acad Orthop Surg.* 2018;26(13):e269-e78.

21. Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49(2):103-7.

22. Cates JMM. Staging soft tissue sarcoma of the head and neck: Evaluation of the AJCC 8th edition revised T classifications. *Head Neck.* 2019;41(7):2359-66.

23. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(10):1448-53.
24. Laurini JA, Cooper K, Fletcher C. Protocol for the examination of resection specimens from patients with soft tissue tumors. Northfield: College of American Pathologists. 2020.
25. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica.* 2021;113(2):70-84.
26. Folpe AL. Fibrosarcoma: a review and update. *Histopathology.* 2014;64(1):12-25.
27. Serrano C, George S. Leiomyosarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27(5):957-74.
28. Hassan A, Pestana RC, Parkes A. Systemic Options for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2021;22(4):33.
29. Rodriguez FJ, Folpe AL, Giannini C, Perry A. Pathology of peripheral nerve sheath tumors: diagnostic overview and update on selected diagnostic problems. *Acta Neuropathol.* 2012;123(3):295-319.
30. Thway K, Fisher C. Synovial sarcoma: defining features and diagnostic evolution. *Ann Diagn Pathol.* 2014;18(6):369-80.
31. Messersmith L, Krauland K. Neurofibroma: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2022 2022.
32. Ganeshan D, Amini B, Nikolaidis P, Assing M, Vikram R. Current Update on Desmoid Fibromatosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2019;43(1):29-38.
33. Maretty-Nielsen K. Prognostic factors in soft tissue sarcoma. *Dan Med J.* 2014;61(11):B4957.
34. Ayodele O, Razak ARA. Immunotherapy in soft-tissue sarcoma. *Curr Oncol.* 2020;27(Suppl 1):17-23.

35. Koopman B, Kuijpers C, Groen HJM, Timens W, Schuurung E, Willems SM, et al. Detection of NTRK Fusions and TRK Expression and Performance of pan-TRK Immunohistochemistry in Routine Diagnostics: Results from a Nationwide Community-Based Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(3).
36. Conde E, Hernandez S, Sanchez E, Regojo RM, Camacho C, Alonso M, et al. Pan-TRK Immunohistochemistry: An Example-Based Practical Approach to Efficiently Identify Patients With NTRK Fusion Cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(8):1031-40.
37. Thway K, Folpe AL. Update on selected advances in the immunohistochemical and molecular genetic analysis of soft tissue tumors. *Virchows Arch*. 2020;476(1):3-15.
38. Siozopoulou V, Marcq E, De Winne K, Norga K, Schmitz G, Duwel V, et al. NTRK Fusions in a Sarcomas Series: Pathology, Molecular and Clinical Aspects. *Pathol Oncol Res*. 2022;28:1610423.
39. Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, et al. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathol*. 2020;33(1):38-46.
40. Van Bockstal MR, Beniuga G, Craciun L, Creytens D, Dedeurwaerdere F, Delvenne P, et al. The Use of Pan-Tropomyosin Receptor Kinase Immunohistochemistry as a Screening Tool for the Detection of Neurotrophic Tropomyosin-Related Kinase Fusions: Real-World Data from a National Multicentric Retrospective Study. *Pathobiology*. 2022;89(6):393-406.
41. Chiang S, Cotzia P, Hyman DM, Drilon A, Tap WD, Zhang L, et al. NTRK Fusions Define a Novel Uterine Sarcoma Subtype With Features of Fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(6):791-8.
42. Yamamoto H, Nozaki Y, Kohashi K, Kinoshita I, Oda Y. Diagnostic utility of pan-Trk immunohistochemistry for inflammatory myofibroblastic tumours. *Histopathology*. 2020;76(5):774-8.
43. Hung YP, Fletcher CDM, Hornick JL. Evaluation of pan-TRK immunohistochemistry in infantile fibrosarcoma, lipofibromatosis-like neural tumour and histological mimics. *Histopathology*. 2018;73(4):634-44.
44. Weiss LM, Funari VA. NTRK fusions and Trk proteins: what are they and how to test for them. *Hum Pathol*. 2021;112:59-69.

45. Suurmeijer AJ, Dickson BC, Swanson D, Zhang L, Sung YS, Huang HY, et al. The histologic spectrum of soft tissue spindle cell tumors with NTRK3 gene rearrangements. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;58(11):739-46.
46. Sholl LM, Zheng M, Nardi V, Hornick JL. Predictive 'biomarker piggybacking': an examination of reflexive pan-cancer screening with pan-TRK immunohistochemistry. *Histopathology*. 2021;79(2):260-4.



8. EKLER

Ek-A. Etik Kurul Onayı

HMKÜ						
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL						
KARAR FORMU						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 03	Tarih: 01/11/2021				
	KARAR 03- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Tümay ÖZGÜR'ün (Arş.Gör.Dr.Süleyman UYSAL'ın Yüksekisans Tezi) "İşsi hücreli mezenkimal tümörlerde pan-TRK ekspresyonu" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) gerekli belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Çalışma Esası:	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
Etik Kurul Başkanı	Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki		Katılım
Prof.Dr.İbrahim Halil ÇERÇİ Başkan	Veteriner	HMKÜ Veteriner Fakültesi	E	<input type="checkbox"/>	H✓	E✓
Prof.Dr.Hülya YALÇIN Başkan Yrd.	Nükleer Tıp	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	<input type="checkbox"/>	H✓	E✓
Prof.Dr. A.Güler OKYAY Başkan Yrd.	Kadın Hast. Ve Doğum	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/>	H✓	<input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Alper ASLAN Üye	Beden Eğitimi	HMKÜ BESYO	E	<input type="checkbox"/>	H✓	<input type="checkbox"/>
Prof.Dr.Tümay ÖZGÜR Üye	Patoloji	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	<input type="checkbox"/>	H✓	E✓
Doç.Dr.Cengiz ARLI Üye	Kulak Burun Boğaz	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/>	H✓	E✓
Dr.Öğr.Üyesi Fatma ÖZ Üye	Anatomi	HMKÜ Tıp Fakültesi	K	<input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E✓
Dr.Öğr.Üyesi F. B. ZORTUK Üye	Diş Hekimi	HMKÜ Diş Hekimliği Fakültesi	K	<input type="checkbox"/>	H✓	E✓
Doç.Dr. Oğuzhan ÖZCAN Üye	Tıbbi Biyokimya	HMKÜ Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/>	H✓	<input type="checkbox"/>
Doç.Dr. Oğuz AKKUŞ Üye	Kardiyoloji					E✓
Doç.Dr.Sibel SEVİNÇ Üye	Hemşirelik					<input type="checkbox"/>

