

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI



DIŞ MERKEZDE OPERE EDİLEN VE TARAFIMIZCA REVİZE EDİLEN
YUMUŞAK DOKU SARKOMU HASTALARININ SONUÇLARININ İLK
OPERASYONU TARAFIMIZCA YAPILAN YUMUŞAK DOKU SARKOMU
HASTALARININ SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ANDAÇ CELASUN ALSİNA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. DÜNDAR SABAH

İZMİR 2019

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI



DIŞ MERKEZDE OPERE EDİLEN VE TARAFIMIZCA REVİZE EDİLEN
YUMUŞAK DOKU SARKOMU HASTALARININ SONUÇLARININ İLK
OPERASYONU TARAFIMIZCA YAPILAN YUMUŞAK DOKU SARKOMU
HASTALARININ SONUÇLARI İLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ANDAÇ CELASUN ALSİNA

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. DÜNDAR SABAH

İZMİR 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürecimde olduğu gibi, tezimin hazırlanma sürecinde de akademik bilgi ve deneyimi ile bana sabırla yol gösteren, ulusal ve uluslararası akademik ortamlarda yanımda olarak beni cesaretlendiren değerli hocam Prof. Dr. Dünder SABAH'a,

Bizlerin iyi birer ortopedist olarak yetişmesi için gerekli akademik ortamı sağlayan, desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini tereddüt etmeden aktaran kliniğimdiki tüm hocalarıma,

İstanbul Tıp Fakültesinde geçirdiğim altı yıllık tıp eğitimi sürecinde; akademik bilgileri, dünya görüşleri ve hekimlik mesleğine bakış açıları ile bana vizyon katan tüm hocalarıma,

Eğitim hayatımda özveri ile çalışarak bilgisini aktaran ve yol gösteren tüm öğretmenlerime,

Cerrahi eğitim sürecinin bir parçası olan kıdemli ile çömez arasındaki abi-kardeş ilişkisine uygun hareket ederek bilgi ve deneyimlerini çekinmeden aktaran tüm büyüklerime,

Asistanlık eğitim sürecinde birlikte çalışmaktan ve sosyal ortamlarda bulunmaktan son derece keyif aldığım tüm kardeşlerime,

Tezimde ve çeşitli bilimsel çalışmalarda yardımını eksik etmeyen değerli meslektaşım ve dostum Dr. Federico SACCHETTI'ye,

Tezimin istatistiksel analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Timur KÖSE ve Arş. Gör. Ömer Faruk DADAŞ'a,

İyi ve kötü günde her zaman yanımda olan, sevgisini esirgemeyerek kötü günleri daha çekilebilir kılan hayat arkadaşım Eda TOK ALSİNA'ya,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olarak bana maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, elde ettiğim ve edeceğim tüm başarılarında en büyük pay sahibi olan annem ve babama,

Teşekkürlerimle...

Andaç Celasun ALSİNA

24.11.2019

İZMİR

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	III
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Tarihçe.....	2
2.2 Pato-Fizyoloji.....	3
2.3 Etiyoloji.....	3
2.4 Epidemiyoloji.....	4
2.5 Klinik.....	5
2.6 Görüntüleme Yöntemleri.....	6
2.7 Biyopsi.....	7
2.8 Histo-Patolojik Değerlendirme.....	9
2.9 Evrelendirme.....	15
2.10 Prognoz.....	18
2.11 Sık Görülen Yumuşak Doku Sarkomları.....	21
2.11.1 Pleomorfik Sarkom (Malign Fibröz HistiyoSitom)	21
2.11.2 Liposarkom.....	21
2.11.3 Fibrosarkom.....	21
2.11.4 Leiomyosarkom.....	21
2.11.5 Rabdomiyosarkom.....	22
2.11.6 Sinoviyal Sarkom.....	22
2.11.7 Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü (MPSKT).....	22
2.13 Tedavi.....	22

2.13.1 Cerrahi.....	23
2.13.2 Radyoterapi.....	24
2.13.2.1 Neo-Adjuvan (Preoperatif) Radyoterapi.....	24
2.13.2.2 Brakiterapi / Peroperatif Radyoterapi.....	25
2.13.2.3 Adjuvan (Postoperatif) Radyoterapi.....	25
2.13.3 Kemoterapi.....	25
2.13.3.1 Neo-Adjuvan (Preoperatif) Kemoterapi.....	25
2.13.3.2 Adjuvan (Postoperatif) Kemoterapi.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1 İstatistiksel Yöntemler.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42
8. EKLER.....	49

ÖZET

Giriş

Yumuşak doku sarkomlarının tedavisi oldukça zordur. Öncelikle hastanın hikayesi eksiksiz bir şekilde alınmalıdır. Yumuşak doku kitlesi fizik muayene ve uygun görüntüleme metotları ile dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Metastazların tespit edilmesi için uygun görüntüleme yöntemleri ile vücut taramaları yapılmalıdır. Bu aşamalardan sonra hasta multidisipliner toplantılarda alanında deneyimli kişilerce değerlendirilmelidir. Biyopsi insizyon hattı ileride planlanan muhtemel operasyon insizyonuna yakın olmalıdır. Bu adımların hepsi iyi sonuç elde edilmesi için gereklidir.

Ne yazık ki yumuşak doku sarkomlarına yapılan plansız cerrahiler (whoops procedures) bütün dünyada görülen bir problemdir. Bu plansız eksizyonlar genellikle daha küçük boyutlu ve yüzeysel yumuşak doku kitlelerine yapılmaktadır. Fakat iyi bir planlama ile bu hastaların prognozlarının iyi olması beklenir.

Bu çalışmamızdaki amaç; yumuşak doku sarkomlarına yapılan plansız eksizyonların lokal rekürrens, metastazsız sağ kalım ve genel sağ kalım sonuçlarına etkisini tespit etmektir.

Materyal ve Metot

Kliniğimizde 2000 ile 2018 yılları arasında tedavi edilen bütün yumuşak doku sarkomu hastaları retrospektif olarak incelenerek 2 gruba ayrıldı. Grup 1 (EGE) ilk ameliyatı multidisipliner yaklaşım ile planlanarak merkezimizde gerçekleştirilmiş 345 hastadan oluşmaktadır. Grup 2 (dış merkez-DM) ilk ameliyatı dış merkezlerde plansız bir şekilde gerçekleştirilmiş 145 hastadan oluşmaktadır. Bu hastalar ilk girişimden sonra yatak cerrahisi yapılması için veya adjuvan tedaviler ile takibinde rekürrens geliştikten sonra rekürrens cerrahisi yapılması için tarafımıza yönlendirilmiştir. Bu hastaların ikincil geniş eksizyonları kliniğimizde yapılmıştır.

Lokal rekürrens, metastazsız sağ kalım ve genel sağ kalım eğrileri Kaplan Meier, Log Rank (Mantel Cox) ve Cox Regresyon analizleri yapılarak karşılaştırılmıştır. Yarışan riskler analizleri yapılmıştır.

Bulgular

Grup 1'in ortalama yaşı 50.1, ortalama tümör en geniş çapı 10.2 cm, ortalama takip süresi 57.1 ay iken, grup 2'nin ortalama yaşı 47, ortalama tümör en geniş çapı 6.2 cm, ortalama takip süresi 55.8 ay olduğu görüldü.

Grup 1'de 30 (%8.7), grup 2'de ise 26 (%17.9) hastada lokal rekürrens olduğu saptandı. Her iki grup arasındaki lokal rekürrens farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu (HR:2.13, p=0.005, CI%95: 1.26/3.60).

Grup 1'de 115 (%33.8) metastaz, grup 2'de ise 47 (%32.6) metastaz olduğu saptandı. Her iki grup arasındaki metastazsız sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (HR:0.81, p=0.312, CI%95: 0.54/1.21). Grup 1'in ortalama sağ kalım süresi 141.8 ay iken grup 2'nin ortalama sağ kalım süresi 147.6 ay olarak saptandı. Her iki grup arasındaki genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı (p=0.946).

Lokal rekürrensin metastaz ve mortalite üzerine olan etkisine bakıldığında; lokal rekürrensi olan hastalarda metastaz gelişme riskinin lokal rekürrensi olmayanlara göre 2.5 kat daha fazla olduğu tespit edildi (HR:2.506, p=0.001). Lokal rekürrensi olan hastalarda mortalite riskinin lokal rekürrens olmayanlara göre 1.7 kat daha fazla olduğu tespit edildi (HR:1.724, p=0.007).

Sonuç

Tümör çapının metastaz ve mortalite üzerine etkili en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. İki grup arasında ortalama tümör çapı açısından (6.2cm vs 10.2cm) 4cm'lik bir fark olmasına rağmen; metastazsız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ortalama tümör çapı küçük olan grup 2'deki hastaların ilk operasyonlarının multidisipliner yaklaşım ile planlanarak yapılması ile metastazsız sağ kalım ve genel sağ kalım sonuçlarının ortalama tümör çapı büyük olan gruptan daha iyi olması beklenirdi.

Grup 2 hastalarına dış merkezlerde uygulanmış ilk plansız girişimlerden sonra kliniğimizde uygun tedaviler uygulanmasına rağmen; grup 2 hastalarının lokal rekürrens oranı grup 1 hastalarından 2.13 kat daha fazla bulunmuştur.

Multidisipliner yaklaşımla planlanarak uygulanan cerrahiler; yumuşak doku sarkomu hastalarının onkolojik sonuçları üzerine etkili en önemli faktörlerden biridir. Yumuşak doku sarkomlarının deneyimsiz cerrahlarca plansız bir şekilde eksize edilmesi telafi edilemez hatalara yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: yumuşak doku sarkomları, plansız cerrahiler, yatak cerrahisi

ABSTRACT

Introduction

Treatment of soft tissue sarcomas can be very challenging. First of all; the history of patient should be questioned carefully. Soft tissue mass should be evaluated with physical examination and appropriate imaging techniques. Full body scans also needed to evaluate possible preoperative distant metastasis lesions. After these steps the patient should be considered at multidisciplinary meetings. Biopsy tract should be close to the incision of further planned operation. These steps are crucial for the optimum oncologic outcome.

Unfortunately unplanned excisions (whoops procedures) of soft tissue sarcomas are serious medical problems that can be seen all around the world. Most of these operations are performed to underestimated masses which are smaller in size and more superficial. With good planning the results of these patients are expected to be well.

The aim of this study was to analyze the effects of unplanned excisions over local recurrence, metastasis and overall survival.

Materials and Methods

We retrospectively reviewed all soft tissue sarcoma patients who have been operated in our department between 2000 and 2018. We divided these patients into 2 groups. Group 1 (EGE) includes 345 patients whose initial operations were performed in our department with multidisciplinary approach and planning. Group 2 (OTHER) includes 145 patients whose first operations were performed elsewhere without multidisciplinary approach and planning. After initial treatment some patients directly referred to our clinic and appropriate operations such as re-excisions of these patients were performed in our department. Some patients were followed with adjuvant therapies after unplanned excisions and they were referred to our clinic after local recurrence. Secondary wide excisions of these patients' recurrent tumors were performed at our clinic.

Local recurrence, Metastasis and Overall Survival curves were studied with Kaplan-Meier method considering follow up time starting from the intervention day till the end of the follow up or till the date of the local recurrence. A Log Rank test was also performed in order to compare 2 different curves obtained from the 2 groups. Cox Regression tests were performed in order to obtain hazard ratio. Competing Risks Analysis was also performed.

Results

Mean age of group 1 was 50.1, mean diameter of tumor was 10.2 cm, mean follow up was 57.1 months. Mean age of group 2 was 47, mean diameter of tumor was 6.2 cm, mean follow up was 55.8 months.

There were 26 (17.9%) local recurrences in group 2 while there were 30 (8.7%) local recurrences in group 1. The difference of local recurrence between two groups was statistically significant (HR:2.13, $p=0.005$, CI%95: 1.26/3.60).

There were 47 (32.6%) metastasis in group 2 while there were 115 (33.8) metastasis in group 1. The difference of metastasis between two groups was not statistically significant (HR:0.81, $p=0.312$, CI%95: 0.54/1.21). The mean survival time of group 2 was 147.6 months while the mean survival time of group 1 was 141.8 months. There was no statistically difference between the survival time of two groups ($p=0.946$).

Local recurrences effect over metastasis and overall survival have been analyzed. Patients with local recurrence had 2.5 times more risk of metastasis than the patients without local recurrence (HR:2.506, $p=0.001$). Patients with local recurrence had 1.7 times more risk of disease associated overall mortality than the patients without local recurrence (HR:1.724, $p=0.007$).

Conclusion

It has been shown that diameter of soft tissue sarcomas are directly related with oncologic outcome. Even though there is a big difference in mean diameters of tumors between two groups (6.2cm vs 10.2cm), there is no statistically significant difference in metastasis free survival and overall survival. We believe that if initial operations of group 2 patients had been performed in sarcoma centers; the oncological outcomes of these patients would be much better than group 1 patients.

There is 2.13 times more risk of local recurrence in group 2 even though these patients received appropriate treatments in our clinic after their unplanned surgeries that had been performed elsewhere.

Planning is one of the most important factors that effect over oncologic outcome of soft tissue sarcoma patients. Resection of soft tissue sarcomas without enough experience and planning causes uncorrectable mistakes which effects oncologic outcome of the patient negatively.

Keywords: soft tissue sarcomas, unplanned excision, re-excision

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Abernethy Sarkom Sınıflandırılması 1809.....	2
Tablo 2. Erişkin ve Çocukta Tümör Yerleşim Bölgeleri.....	4
Tablo 3. Histolojik Tiplere Göre YDS Dağılımı EÜH Kanser Veri Sistemi.....	5
Tablo 4. DSÖ 2013 Yumuşak Doku Tümörleri Kategorileri.....	9
Tablo 5. DSÖ 2013 Yağ Dokusu Kaynaklı Tümörler Sınıflandırması.....	10
Tablo 6. DSÖ 2013 Vasküler Tümörler Sınıflandırması.....	10
Tablo 7. DSÖ 2013 Fibrohistiyositik Tümörler Sınıflandırması.....	11
Tablo 8. DSÖ 2013 Çizgili Kas Tümörleri Sınıflandırması.....	11
Tablo 9. DSÖ 2013 Perivasküler Tümörler Sınıflandırması.....	11
Tablo 10. DSÖ 2013 Düz Kas Tümörleri Sınıflandırması.....	12
Tablo 11. DSÖ 2013 Fibroblastik - Miyofibroblastik Tümörler Sınıflandırması.....	12
Tablo 12. DSÖ 2013 Gastrointestinal Stromal Tümörler Sınıflandırması.....	13
Tablo 13. DSÖ 2013 Kondro-Osseöz Tümörler Sınıflandırması.....	13
Tablo 14. DSÖ 2013 Sinir Kılıfı Tümörleri Sınıflandırması.....	13
Tablo 15. DSÖ 2013 Andiferansiye Sınıflandırılmayan Tümörler Sınıflandırması.....	14
Tablo 16. DSÖ 2013 Diferansiyasyonu Belirsiz Tümörler Sınıflandırması.....	14
Tablo 17. AJCC Evrelendirme Sistemi.....	16
Tablo 18. Cerrahi Evreleme (G) Sistemi.....	16
Tablo 19. MSTS Evreleme Sistemi.....	17
Tablo 20. Başvuru Sırasında Cinsiyetlere Göre Tümör Evrelendirme Karşılaştırması EÜH Kanser Veri Sistemi.....	18
Tablo 21. Histolojik Tiplere Göre 5 ve 10 Yıllık Genel Sağ Kalım Oranları EÜH Kanser Veri Sistemi.....	20
Tablo 22. Evrelere Göre 5 ve 10 Yıllık Genel Sağ Kalım Oranları EÜH Kanser Veri Sistemi.....	20

Tablo 23. Karşılaştırma Gruplarında Tümör Yerleşim Bölgesi Dağılımı.....	30
Tablo 24. Karşılaştırma Gruplarında Patolojik Tanı Dağılımı.....	30
Tablo 25. Tanılara Göre Ortalama Sağ Kalım Süreleri.....	31
Tablo 26. Tanı Grupları ile Metastaz İlişkisi (yarışan riskler analiz tablosu)	32
Tablo 27. AJCC Evrelendirme Sistemi Gruplarda Dağılımı.....	33
Tablo 28. AJCC Evreleme Sistemine Göre Mortalite Analizi.....	34
Tablo 29. Çalışma Gruplarının Preoperatif Akciğer Metastaz Oranları.....	34
Tablo 30. Çalışma Gruplarının Neo-Adjuvan Tedavi Kullanım Oranları.....	35
Tablo 31. Çalışma Gruplarının Lokal Rekürrens Oranları.....	35
Tablo 32. Çalışma Gruplarının Metastaz Oranları.....	37
Tablo 33. Çalışma Gruplarının Mortalite Oranları.....	37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kalın İğne (Core Biyopsi)	8
Şekil 2. Kalın İğne Biyopsisi Tekniği.....	9
Şekil 3. Cerrahi Prosedürler W. F. Enneking 1980.....	24
Şekil 4. Tanılara Göre Kaplan-Meier Sağ Kalım Eğrisi.....	31
Şekil 5. Tümör Derecesine Göre Sağ Kalım Eğrisi.....	33
Şekil 6. Preoperatif Akciğer Metastaz Olan ve Olmayanlarda Hastaların Kaplan-Meier Sağ Kalım Eğrisi.....	35
Şekil 7. Lokal Rekürrens Metastaz Üzerine Etkisi.....	36
Şekil 8. Lokal Rekürrens Mortalite Üzerine Etkisi.....	36
Şekil 9. Karşılaştırma Gruplarının Kaplan-Meier Sağ Kalım Eğrisi.....	37

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AJCC: American Joint Committee for Cancer

ARK: Arkadaş

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DFSP: Dermatofibrosarkoma Protuberans

FDG: Fluoro-2-deoksi-glikoz

FS: Fibrosarkom

LMS: Leiomyosarkom

LS: Liposarkom

MPSKT: Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSTS: Musculoskeletal Tumor Society System

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PHS: Pleomorfik Hücreli Sarkom

SS: Sinoviyal Sarkom

USG: Ultrasonografi

YDS: Yumuşak Doku Sarkom

1. GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları (YDS) iskelet dışı mezenkimal hücrelerden köken alan malign tümörlerdir. Bağ dokusu, yağ dokusu, düz kas, iskelet kası, sinoviyal doku ve bu dokuları destekleyen nörovasküler elemanlardan köken alabilirler¹. Tüm malign tümörlerin %1'inden daha azını oluştururlar. Çocuklarda en sık baş boyunda görülürken erişkinlerde en sık alt ekstremitede (%45) gözükmekle birlikte vücudun her yerinde görülebilirler. Birçok farklı dokudan köken almaları, vücudun her yerinde görülebilmeleri ve oldukça nadir olmaları nedeniyle; YDS'larının tanı ve tedavisinin bu hastalıklar açısından uzmanlaşmış merkezlerde multidisipliner yaklaşım ile yapılması iyi onkolojik sonuç alınabilmesi için mutlaka gereklidir.

YDS'larının tedavisi yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı oldukça zordur ve uzmanlık gerektirir. Yumuşak doku sarkomu hastalarının tedavi yönetimi aşamaları kısaca şu şekildedir. Hastanın hikayesi, özgeçmişi ve soy geçmişi detaylı bir şekilde alınmalı, fizik muayene ile hasta dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve saptanan kitle uygun görüntüleme metotları ile bu konuda uzmanlaşmış radyologlar tarafınca yorumlanmalıdır. Bu konuda uzmanlaşmış radyoloji, patoloji, onkoloji, radyasyon onkolojisi ve ortopedik onkoloji hekimlerinin görüşleriyle birlikte hasta multidisipliner açıdan değerlendirilir. Yumuşak doku sarkomlarının biyopsi hatlarının da tümör ile birlikte çıkartılması gerekmektedir. Bu nedenle planlanan operasyon insizyon hattına yakın olacak şekilde kitlenin nekrotik olmayan bölümünden tru-cut veya açık biyopsi yapılır. Biyopsi ile elde edilen doku bu alanda uzmanlaşmış patologlarca incelendikten sonra; neo-adjuvan tedavi seçenekleri açısından onkoloji ve radyasyon onkolojisi hekimleri tarafınca değerlendirilir. Hastanın neo-adjuvan tedavisi bitiminden sonra uygun görüntüleme teknikleri ile hasta multidisipliner toplantılarda tekrar değerlendirilir. Ortopedik onkoloji hekimince hastaya uygun tedavi seçenekleri sunulur. Bu seçeneklerin avantaj ve dezavantajları, olası komplikasyonları ve takiplerin nasıl olacağı konusunda hasta aydınlatılarak hastanın tedaviye uyumu sağlanır.

Yukarıda belirtilen aşamaların hepsi iyi onkolojik sonuç elde edilmesi için gereklidir. Bu çalışmamızdaki amaç ise; YDS'ları alanında uzmanlaşmamış hekimlerce plansız bir şekilde ameliyat edilen hastaların prognozunun ne derecede etkilendiğini tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Antik mumyalar üzerinde yapılan araştırmalara göre kanser prehistorik zamandan beri vardır, kanserin bilinen ilk yazılı tarifi MÖ 3000-1500 yılları arasındaki cerrahi ve tıbbi bilgiye dayanan Edwin Smith ve Ebers Papiruslarında yer almaktadır^{2,3}. Sarkoma terimi ise Yunanca et anlamına gelen "sarkos" ve ete benzeyen madde anlamına gelen "sarkoma" sözcüklerinden türemiştir⁴. Hippocrates (MÖ 460–375) yaşlılarda kol ve uylukta yüzeysel ve derin yerleşimli tümörleri tariflemiştir. Celsus (MÖ 25- MS 50) benign ve malign tümörlerin ayrımını tariflemiştir. Galen (MS 131-200) sarkomları "etsi yumru" şeklinde tariflemiştir.

Theodoric of Salerno (1205–1296) ise lipomatöz görünümlü ve koyu renkli tümörlerin kanseröz olduğunu ve tedavi etmenin uygun olmadığını belirtmiştir. Bir Fransız cerrah olan Guy de Chauliac (1300–1368) ise tümörlere yüzeysel ve küçük olduğu erken dönemde geniş eksizyon uygulanmasını tavsiye etmiştir. İngiliz cerrah John Hunter (1728–1793) sarkomlar dahil tüm kanserlerin etraflarını çepeçevre saran sağlam doku ile birlikte eksize edilmesi gerektiğini söylemiştir. Bu malign tümörlerin temiz cerrahi sınır ile eksize edilmesi gerekliliğine yönelik yapılan ilk öneridir. John Hunter'ın öğrencisi Abernethy (1764–1831) ise tümörlerin anatomik yapılarına göre isimlendirilmesi gerektiğini söylemiş ve ilk sarkom sınıflandırmasını önermiştir (Tablo 1)³.

Tablo 1. Abernethy Sarkom Sınıflandırılması 1809

Vasküler Sarkom
Adipoz Sarkom
Kistik Sarkom
Tüberküle Sarkom
Medüller Sarkom
Meme Dokusu Sarkomu
Pankreatik Sarkom
Karsinomatöz Sarkom

James Ewing (1866–1943) ise sarkomları histogenez ve mikroskopik görünümüne dayanan ikili sistem ile sınıflandırmıştır. Ewing yumuşak doku ve kemik tümörlerinde aspirasyon sitolojisinin rutin preoperatif tanı yöntemi olması gerektiğini söylemiştir. Eş

zamanlı olarak Rudolph Virchow (1821–1902), Samuel Gross (1805–1884) ve Samuel Wilks (1824–1911) sarkomları karsinomlardan ayıran klinik ve patolojik özellikleri tanımlanmıştır. 1960 yılında tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) tümör evreleme sistemi Fransız Pierre Denoix tarafınca geliştirilmiştir. 1969 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafınca yumuşak doku tümörlerinin histogenetik sınıflandırma kitapçığı yayınlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsünde 1970'lerde yürütülen prospektif klinik çalışmalar; geniş eksizyon, radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilen hastaların sağ kalımının daha iyi olduğunu göstermiştir⁵.

Günümüzde ise sarkom hücrelerini öldürürken normal hücrelere az ya da hiç zarar vermeyen hedefe yönelik ilaç tedavileri alanında yürütülen araştırmalar geleceğe dair umut vadetmektedir^{6,7}.

2.2 Patofizyoloji

Yumuşak doku tümörleri genel olarak sentripedal büyümekle birlikte bazı benign tümörler (örn. fibröz lezyonlar) longitudinal büyüyebilir. İleri evre invaziv tümörler hariç çoğu yumuşak doku tümörleri fasyal sınırlara sadık kalarak kompartman içinde büyür.

Sentripedal aşırı büyümeden dolayı tümörün periferik kısmı etraftaki normal yumuşak dokuya baskı yapar. Bu baskı sonucunda tümör çevresinde komprese fibrotik bir doku oluşur. Bu bölgeye kompresyon bölgesi denir ve etrafa saçılmış tümör hücreleri ile birlikte inflamatuvar hücreler ve neo-vaskülarizasyon alanları içerebilir. Özellikle yüksek dereceli tümörlerde kompresyon bölgesinin etrafında ince bir tabaka halinde reaktif bölge bulunur. Kompresyon ve reaktif bölge birlikte psödokapsül oluştururlar⁸.

Lokal kontrol yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde iyi sonuç alınması için gereklidir. Psödokapsül cerrahlara tümör diseksiyonu yaparken yardımcı olsa da her zaman temiz cerrahi sınırlar elde edilemeyebilir. Cerrahi sahada mikroskopik veya makroskopik tümör artıkları kalması durumunda lokal rekürrens hastaların %80'inde görülebilir⁹.

Yumuşak doku sarkomu hastalarında bölgesel lenf nodu tutulumu (%4) oldukça nadirdir. Lokal kontrol sağlanmasına rağmen yüksek dereceli tümörlerde uzak metastaz oldukça sık gözükür. Bunun nedeninin tanı anında görüntüleme metotları ile saptanamayan mikro metastazlar olduğu düşünülmektedir. Akciğer en sık metastaz bölgesidir ve %52 oranında görülür¹⁰.

2.3 Etiyoloji

Yumuşak doku tümörlerinin predispozan faktörleri çok çeşitlidir. Genetik hastalıklar, radyasyon, kronik lenfödem, çevresel karsinojenler, enfeksiyon, kronik inflamasyon bu faktörlerden bazılarıdır. Örneğin; Ewing sarkomunu t(11;22)(q24;q12), sinoviyal sarkom

t(X;18) gibi translokasyonlar sonucu oluşabilir. Radyoterapi sonrasında oluşan fibrosarkomlar literatürde bildirilmiştir¹¹. Mastektomi sonrasında ekstremitelerde oluşan lenfödemin uzun vadede lenfanjiosarkoma neden olabildiği literatürde çeşitli yayımlarla bildirilmiştir^{12,13}.

2.4 Epidemiyoloji

Yumuşak doku sarkomları nadir görülen tümörlerdir. Tüm malign tümörlerin %1'inden daha azını oluştururlar. Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü İzlem, Epidemiyoloji ve Sonuçlar (SEER) programının 1975-2012 sonuçlarına göre ABD'de yıllık ortalama 6000 yumuşak doku sarkomu vakası bildirilmektedir ve yumuşak doku sarkomu görülme sıklığı 1.000.000 hastada 15-35'tir^{1,14}.

Ege Üniversitesi Hastanesi (EÜH) Kanser veri sisteminde bulunan 117.139 olgu arasında yumuşak doku sarkomları tüm hastaların %1.55'ini (1817) oluşturmaktadır. Yumuşak doku sarkomlarının erkek/kadın dağılım oranı ise 1.1 olarak tespit edilmiştir. Olguların %53'ü (970) erkek, %47'si (847) kadındır. Tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte 4. dekattan itibaren daha sık görülmektedir. Erişkin yaş grubunda en sık alt ekstremiteler ve kalçada (%37), ikinci sıklıkla pelviste (%16.2) görüldüğü saptandı. Çocuk yaş grubunda ise en sık alt ekstremiteler ve kalça (%18.2) bölgesinde daha sonra karın bölgesinde (%17.1) ve baş, boyun, yüz (%16.8) bölgesinde görüldüğü saptandı. Tümör yerleşim bölgeleri dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Erişkin ve Çocukta Tümör Yerleşim Bölgeleri EÜH Kanser Veri Sistemi

Topografik Yerleşim	Çocuk		Erişkin		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Baş, yüz, boyun	47	16.8	114	7.4	161	8.9
Üst ekst. & omuz	28	10	180	11.7	208	11.4
Alt ekst. & kalça	51	18.2	568	37	619	34.1
Toraks	33	11.8	124	8.1	157	8.6
Batın	48	17.1	165	10.7	213	11.7
Pelvis	42	15	249	16.2	291	16
Dorsum	11	3.9	57	3.7	68	3.7
Yumuşak dokularda aşan lezyon	4	1.4	7	0.5	11	0.6
Diğer yumuşak dokular	16	5.7	73	4.7	89	4.9
Toplam	280	100	1537	100	1817	100

Tablo 3. Histolojik Tiplere Göre YDS Dağılımı EÜH Kanser Veri Sistemi

Histoloji	n	%
PLEOMORFİK SARKOM	338	18.6
LİPOSARKOM	297	16.3
LEİOMYOSARKOM	162	8.9
SİNOVİYAL SARKOM	149	8.2
FİBROSARKOM	45	2.5
MİKSOFİBROSARKOM	47	2.6
MALİGN PERİFERİK SİNİR KILIFI TM	103	5.7
RABDOMYOSARKOM	121	6.7
VASKÜLER TÜMÖRLER	57	3.1
EWING-YUVARLAK HÜCRELİ TM	94	5.2
<u>DİĞER YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI</u> -Epiteloid sarkom -İğsi hüceli sarkom -Yumuşak doku alveoler sarkom -Şeffaf hürelı sarkom -Dermatofibrosarkom -Kondrosarkom -Sarkom BBT -Diğer	252	13.9
<u>YUMUŞAK DOKUNUN DİĞER MALİGN TÜMÖRLERİ</u> -İndiferansiye malign tm -Nöroblastom -Lenfoma -GİST -Diğer	152	8.4
Toplam	1817	100

2.5 Klinik

Yumuşak doku sarkomu şüphesi olan hastalar değerlendirilirken anamnez dikkatli ve eksiksiz bir şekilde alınmalıdır. Hastanın yıllar önce fark ettiği ve kısa zamanda boyutunda artış olmayan kitleler genelde benign özellikte kitleler iken, kısa zaman önce fark edilen ve boyutunda artış olan kitleler genelde maligniteye işaret eder. Hastanın özgeçmişi de dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Radyoterapi uygulanan bölgede 15-20 yıl sonra gelişen yumuşak doku sarkomları literatürde bildirilmiştir. Hastanın soy geçmişi de sorgulanmalıdır. Örneğin; nörofibromatozis gibi genetik geçişli hastalıklarda, nörofibrom zemininde nörofibrosarkom veya EXT 1-2 gen mutasyonları sonucunda herediter geçişli osteokondromatozis sendromları gelişebilir.

Yumuşak doku tümörlerinin en sık prezantasyon şekli ele gelen kitledir. Fizik muayenede kitlenin boyutu, mobilitesi, derinliği, kıvamı, ağırlı olup olmaması gibi özellikleri değerlendirilir. Genellikle ağrısızdır ve ekstremitede herhangi fonksiyon kaybına yol açmaz.

Fakat tümörün etrafındaki damar, sinir gibi yapılara bası yapması durumunda ağrı ve nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir.

2.6 Görüntüleme Yöntemleri

Yumuşak doku sarkomlarının tanı, tedavi planlaması ve takibinde direkt grafi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kemik sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bu yöntemler tek başlarına tanı koymada çoğu zaman yetersiz olsa da; tümörün lokasyonunun tespiti, tümörün yayılımı ve çevresindeki vital yapılara invazyonu gibi konularda yol göstericidir. Bu görüntüleme yöntemleri biyopsinin tümörün nekrotik olmayan ve malignite potansiyeline sahip bölgesinden yapılması konusunda yol gösterici olabilir. Bu nedenle hasta mutlaka biyopsi öncesinde görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmelidir. Tümör palpe edilemeyen bir bölgede veya damar sinir önemli yapılara yakın olduğunda USG ve BT gibi görüntüleme yöntemlerinden eş zamanlı yardım alarak biyopsi daha güvenli bir şekilde yapılabilir.

Görüntüleme yöntemlerindeki teknolojik ilerlemeye rağmen yumuşak doku kitlelerinin tanısında ilk istenmesi gereken görüntüleme yöntemi direkt grafilerdir. Direkt grafiler yumuşak doku tümörlerinin kemik tutulumunu göstermede, kemik tümörlerinden ayırmada, kitle içindeki kalsifikasyonları göstermede faydalı olabilirler. Ayrıca postero-anterior akciğer grafisi ileri seviyedeki akciğer metastazlarını göstermeden faydalı olabilir.

Ultrasonografi ise ucuz, hızlı, invaziv olmayan fakat kişiye bağlı bir görüntüleme metodudur. Kitlenin fasya üstü veya altında olmasını tespit edebilir, kistik veya solid yapısını gösterebilir ve yaklaşık boyutunu ölçebilir. Renkli doppler USG ise kitlenin vasküleritesi hakkında bilgi verir. USG eşliğinde biyopsi zor yerleşimli palpe edilemeyen tümörlerde uygulanabilir.

Bilgisayarlı tomografi yumuşak dokulardan ziyade kemikleri daha iyi değerlendiren bir görüntüleme yöntemidir. Tümörlerin çevresindeki kemikler ile olan ilişkisini değerlendirmede faydalıdır. BT mediasten ve retroperitoneal bölge yerleşimli kitlelerin değerlendirilmesinde öncelikli olarak kullanılır. Yumuşak doku sarkomlarının en sık uzak metastaz bölgesi akciğerlerdir. Akciğer metastazlarının tespitinde ve takibinde BT kullanılır.

Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku kitlelerini en iyi değerlendiren görüntüleme yöntemidir. Tümörün çevre yumuşak dokuya, komşu kompartımana, damar-sinir gibi önemli dokulara yayılımı konusunda bilgi verir. Kontrast maddenin difüzyon ve perfüzyonu dinamik MRG ile değerlendirilerek tümörün fizyolojisi hakkında bilgi verebilir.

Kontrastlı MRG'de tümördeki nekrotik alanlar belirlenebilir ve biyopsinin kitlenin neresinden yapılacağı konusunda yol gösterici olabilir. MRG ile saptanan kitle içindeki septasyonlar ve heterojenite malignite yönünde bulgulardandır. Eklem çevresindeki yumuşak doku tümörlerinin eklem invazyonunun MRG ile değerlendirilmesi ileri tedavinin yönetimi açısından önemlidir. Ekstremitte kurtarıcı cerrahi ile amputasyon arasında karar verilmesinde MRG oldukça yardımcıdır. Fakat sadece MRG ile doğru histolojik tanıya %25-30 oranında ulaşılabildiği çeşitli araştırmalarda bildirilmiştir¹⁷.

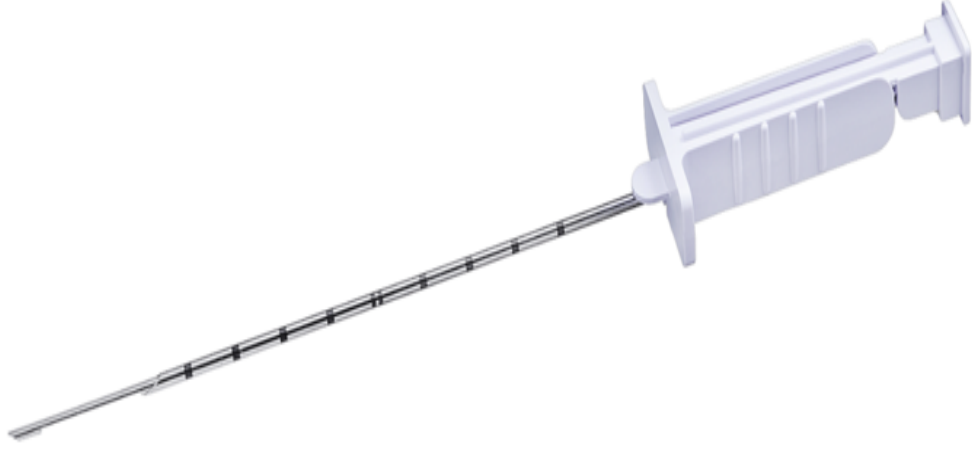
Sintigrafi kemik komşuluğundaki lezyonların kemiğe invazyonunun değerlendirilmesinde ve kemik metastazlarının saptanmasında kullanılabilir.

Pozitron emisyon tomografisi Flor 18 (F-18) ile işaretlenmiş fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) ile yapılan ve tümörün metabolik özelliklerini gösteren bir nükleer görüntüleme yöntemidir. Vücuda zayıf bir radyoaktif madde olan F-18 ile işaretlenmiş basit bir şeker bileşimi (FDG) verilir. Radyoaktif işaretli şeker bileşimi tümör hücreleri tarafından emilir ve depo edilir. Depolanan radyoaktif FDG özel kameralar ile tespit edilir. PET görüntüleme yönteminin avantajı sadece canlı tümör dokusunu göstermesidir. Bu nedenle neo-adjuvan tedavilerin ne derece etkili olduğu PET görüntüleme yöntemi ile tespit edilebilir. Hassas bir görüntüleme yöntemi olduğundan dolayı metastazların saptanmasında da etkilidir.

2.7 Biyopsi

Yumuşak doku sarkomlarının tanısında görüntüleme yöntemleri oldukça yol göstericidir fakat patolojik tanı altın standarttır. Biyopsi insizyonel ve eksizyonel olarak iki şekilde yapılabilir.

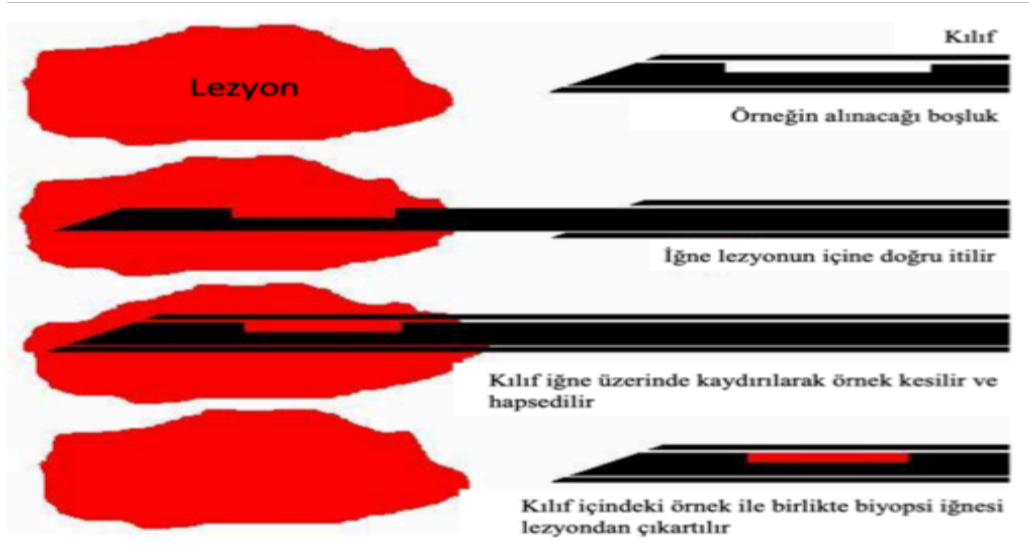
İnsizyonel biyopsi açık veya kapalı şekilde yapılabilir. Açık insizyonel biyopsi ameliyathanede anestezi altında yapılır. Kitlenin rezeksiyonu için planlanan operasyon insizyonuna uygun olacak şekilde küçük bir insizyonla kitleye ulaşılır ve kitleden uygun boyutta bir parça alınarak ameliyat sonlandırılır. Kapalı insizyonel biyopsi ise ince iğne biyopsi veya kalın iğne (core) biyopsi (Şekil 1) setleri kullanılarak lokal anestezi altında perkütan bir şekilde kitleden örnek alınır. İnce iğne biyopsiler sitolojik tanıya imkân vermekte iken kalın iğne biyopsiler histolojik tanıya imkân verirler. Kliniğimizde erişkin hastalarda lokal anestezi altında kalın iğne biyopsisi, çocuk hastalarda ise genel anestezi altında açık insizyonel biyopsi tercih edilmektedir.



Şekil 1. Kalın İğne (Core Biyopsi) (<https://www.merit.com/peripheralintervention/biopsy/soft-tissue-biopsy/tru-cut-biopsy-device/>)

Kalın iğne biyopsisi tekniği ise şu şekildedir: İğne kapalı bir şekilde kitleye yaslanır. Ardından kılıfın içindeki iğne kitleye doğru itilir. Kitlenin içine giren iğne üzerinde kılıf kaydırılarak örnek kesilir ve kılıf içinde hapsedilir. Ardından iğne kitleden çıkartılır. Kılıf içindeki örnek lam üzerine yerleştirilir. Bu işlem birkaç kere tekrarlanır. Ardından örnek üzerine birkaç damla izotonik sıvı damlatılarak örneğin patolojide inceleninceye kadar kuruması engellenir. Uygun kapalı bir kapta üzerinde hastanın ismi yazacak şekilde paketlenir ve patolojiye hastanın klinik bilgileri ile birlikte konsülte edilir.

Biyopsi girişimsel bir işlemdir ve doğru yapılmazsa hastaya zarar verebilir. Tek kompartımanda olan bir tümör yanlış biyopsi tekniği uygulanması sonucu diğer kompartmanlara ekilebilir. Bu hastanın prognozunu kötü etkileyecektir. Yanlış biyopsi tekniği ile alınan materyal yetersiz gelebilir ve gereksiz yere zaman kaybına neden olabilir. Aynı şekilde tümörün nekrotik alanlarından alınan biyopsi materyali tanı koymada yetersiz olacaktır. Bu nedenle biyopsi yapılmadan önce görüntüleme yöntemlerine başvurulması ve tümörün neresinden biyopsi alınması konusunda radyologlara danışılması başarı şansını artırır. Unutulmamalıdır ki tümör halen hastanın vücudundadır ve her geçen zaman metastaz riskini artırmaktadır. Biyopsi giriş noktasının gelecekte planlanan operasyon insizyonundan uzakta yapılması operasyonun teknik zorluğunu artırır ve flep-greft gibi yumuşak doku rekonstrüksiyon metotlarına ihtiyacı artırabilir. Bu nedenlerden dolayı biyopsinin operasyonu planlayan cerrah tarafınca yapılması daha doğrudur¹⁸.



Şekil 2. Kalın İğne Biyopsisi Tekniği (https://upload.orthobullets.com/topic/8082/images/principle_of_trucut_biopsy.jpg)

2.8 Histo-Patolojik Değerlendirme

Sarkomların ayırıcı tanısında; makroskopik, mikroskopik, immunhistokimyasal, sitogenetik, elektron mikroskobu ve diğer moleküler çalışmalar sonucunda elde edilen veriler kullanılır. Sarkomlar histolojik olarak derecelendirilir. Düşük dereceli tümörlerin invazyon ve metastaz kapasiteleri daha düşük iken, yüksek dereceli tümörlerin invazyon ve metastaz kapasiteleri daha yüksektir. Çoğu derecelendirme sisteminde histomorfolojik özellikler, selülarite, selüler pleomorfizm, mitotik aktivite ve nekroz oranları kullanılır^{19,20,21}. Sarkomlar derece 1-2-3 şeklinde veya düşük dereceli-yüksek dereceli şeklinde sınıflandırılabilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2013 yılında yayınladığı yumuşak doku tümörleri sınıflandırmaları aşağıdaki tablolarda belirtilmiştir (Tablo 4-15)²².

Tablo 4. DSÖ 2013 Yumuşak Doku Tümörleri Kategorileri

Fibrohistiyositik Tümörler	Vasküler Tümörler
Yağ Dokusu Kaynaklı Tümörler	Kondro-osseöz Tümörler
Fibroblast/Miyofibroblast Kaynaklı Tümörler	Gastrointestinal Stromal Tümörler
Düz Kas Tümörleri	Sinir Kılıfı Tümörleri
Perivasküler Tümörler	Belirli Bir Diferansiyasyon Göstermeyen Tümörler
Çizgili Kas Tümörleri	Andiferansiye Tümörler

Tablo 5. DSÖ 2013 Yağ Dokusu Kaynaklı Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer (Lokal Agresif)	Malign
1. Lipom 2. Lipomatozis 3. Nöral Lipomatozis 4. Lipoblastom 5. Lipoblastomatozis 6. Anjiolipom 7. Miyolipom 8. Kondroid Lipom 9. Ekstra-renal Anjiomiyolipom 10. Ekstra-adrenal Miyelolipom 11. İğ Hücreli-Pleomorfik Lipom 12. Hibernom	1. Atipik Lipomatöz Tümör / İyi Diferansiye Liposarkom	1. Dediferansiye Liposarkom 2. Miksoid Liposarkom 3. Pleomorfik Liposarkom 4. Liposarkom (belirtilmemiş)

Tablo 6. DSÖ 2013 Vasküler Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer (Lokal Agresif)	Malign
1. Hemanjiyom 2. Epiteloid Hemanjiyom 3. Anjiyomatozis 4. Lenfanjiyom	1. Kaposiform Hemanjiyoendoteliyom İntermediyer (Nadir Metastaz) 1. Reforma Hemanjiyoendoteliyom 2. Papiller İntralenfatik Anjiyoendoteliyoma 3. Kompozit Hemanjiyoendoteliyoma 4. Psödonmiyojenik Hemanjiyoendoteliyoma 5. Kaposi Sarkom	1. Epiteloid Hemanjiyoendoteliyoma 2. Yumuşak Doku Anjiyosarkomu

Tablo 7. DSÖ 2013 Fibrohistiyositik Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer (Nadir Metastaz)	Malign
1. Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü 2. Derin Benign Fibröz Histiyositom	1. Pleksiform Fibrohistiyositik Tümör 2. Yumuşak Dokunun Dev Hücreli Tümörü	1. Malign Diffüz Tenosinoviyal Dev Hücreli Tümör

Tablo 8. DSÖ 2013 Çizgili Kas Tümörleri Sınıflandırması

Benign	İntermediyer	Malign
1. Rabdomiyom a) Erişkin b) Fötal c) Genital		1. Embriyonal Rabdomiyosarkom 2. Alveolar Rabdomiyosarkom 3. Pleomorfik Rabdomiyosarkom 4. İğsi Hücreli / Sklerozan Rabdomiyosarkom

Tablo 9. DSÖ 2013 Perivasküler Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer (Lokal Agresif)	Malign
1. Glomus Tümörleri 2. Miyoperisitom, Miyofibrom, Miyofibromatozis 3. Anjiyoleiyomiyom	1. Glomanjiyomatozis 2. Miyofibromatozis	1. Malign Glomus Tümörü 2. Malign Miyoperisitom

Tablo 10. DSÖ 2013 Düz Kas Tümörleri Sınıflandırması

Benign	İntermediyer	Malign
1. Leiomyom		1. Leiomyosarkom

Tablo 11. DSÖ 2013 Fibroblastik-Miyofibroblastik Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer (Lokal Agresif)	Malign
1. Nodüler Fasiitis	1. Yüzeysel Fibromatozis	1. Erişkin Fibrosarkom
2. Proliferatif Fasiitis	2. Desmoid Fibromatozis	2. Miksofibrosarkom
3. Proliferatif Miyozitis,	3. Lipofibromatozis	3. Düşük Dereceli
4. Miyozitis Ossifikans	4. Dev Hücreli Fibroblastom	Fibromiksoid
5. Parmağın Fibroosseöz		Sarkom
Psödotümörü	İntermediyer (Nadir	4. Sklerozan Epiteloid
6. İskemik Fasiitis	Metastaz)	Fibrosarkom
7. Elastofibrom	1. Dermatofibrosarkoma	5. Malign Soliter
8. İnfantil Fibroz	Protuberans	Fibröz Tümör
9. Fibromatozis Kolli	2. Soliter Fibröz Tümör	
10. Juvenil Hiyalin	3. İnflamatuar	
Fibromatozis	Miyofibroblastik Tümör	
11. İnküzyon Cisimli	4. Miksoinflamatuar	
Fibromatozis	Fibroblastik Sarkom	
12. Tendon Kılıfı Fibromu	5. İnfantil Fibrosarkom	
13. Dezmoplastik		
Fibroblastom		
14. Meme Tipi		
Miyofibroblastom		
15. Kalsifiye Aponörotik		
Fibrom		
16. Anjiyomiyofibroblastom		
17. Selüler Anjiyofibrom		
18. Nuchal Tip Fibrom		
19. Gardner Fibrom		
20. Kalsifiye Fibröz Tümör		

Tablo 12. DSÖ 2013 Gastrointestinal Stromal Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer (Nadir Metastaz)	Malign
1. Benign Gastrointestinal Stromal Tümör	1. Gastrointestinal Stromal Tümör (malignite potansiyeli belirsiz)	1. Malign Gastrointestinal Stromal Tümör

Tablo 13. DSÖ 2013 Kondro-Osseöz Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer	Malign
1. Yumuşak Doku Kondromu		1. Mezenkimal Kondrosarkom 2. Kemik Dışı Osteosarkom

Tablo 14. DSÖ 2013 Sinir Kılıfı Tümörleri Sınıflandırması

Benign	İntermediyer	Malign
1. Schwannom 2. Melonositik Schwannom 3. Nörofibrom 4. Perinörom 5. Granüler Hücreli Tümör 6. Sinir Kılıfı Ganglionu 7. Palizat Oluşturan Enkapsüle Nörom 8. Ektopik Meninjiyom 9. Nazal Glial Heterotopi 10. Benign Triton Tümörü 11. Hibrit Sinir Kılıfı Tümörü		1. Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü 2. Epiteloid Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü 3. Malign Triton Tümörü 4. Malign Granüler Hücreli Tümör 5. Malign Mezenkimom 6. Malign Perinörom

Tablo 15. DSÖ 2013 Andiferansiye Sınıflandırılmayan Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer	Malign
		1. Andiferansiye İğsi Hücreli Sarkom 2. Andiferansiye Pleomorfik Sarkom 3. Andiferansiye Yuvarlak Hücreli Sarkom 4. Andiferansiye Sarkom

Tablo 16. DSÖ 2013 Diferansiyasyonu Belirsiz Tümörler Sınıflandırması

Benign	İntermediyer (Nadir Metastaz)	Malign
1. Akral Fibromiksoma 2. İntramusküler Miksom 3. Juksta-artiküler Miksom 4. Derin Agresif Anjiyomiksom 5. Pleomorfik Hiyalinize Anjiyoektatik Tümör 6. Ektopik Hamartomatoz Timoma	1. Atipik Fibroksantom 2. Anjiyomatoid Fibröz Histiyositom 3. Ossifiye Fibromiksoid Tümör 4. Miks Tümör NOS 5. Miyoepiteliyoma 6. Miyoepitelya Karsinom 7. Fosfatürik Mezenkimal Tümör İntermediyer (Nadir Metastaz) 1. Hemosiderotik Fibrolipomatöz Tümör	1. Sinovyal Sarkom 2. Epiteloid Sarkom 3. Alveolar Soft Part Sarkom 4. Ekstra-skeletal Kondrosarkom 5. Ekstra-skeletal Ewing Sarkomu 6. Dezmozplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör 7. Ekstra-renal Rabdoid Tümör 8. Malign Pekoma 9. Berrak Hücreli Miyomelanositik Tümör

2.9 Evrelendirme

Yumuşak doku sarkomlarında evre en önemli prognostik faktörlerden biridir. Evrelendirme sistemleri neo-adjuvan, adjuvan tedavi seçiminde, prognoz tahmininde, cerrahi tedavi yönteminin belirlenmesinde yol göstericidir.

Aşağıdaki evrelendirme sistemleri en sık kullanılan sistemlerdir:

1. American Joint Committee for Cancer (AJCC) Evrelendirme Sistemi²³

2. Musculoskeletal Tumor Society System (MSTS) (Enneking) Evrelendirme Sistemi²⁴

AJCC evrelendirme sisteminde Grade-Tümör-Nod-Metastaz (GTNM) sistemi kullanılır (Tablo 17).

G: Histolojik evreyi (Grade) tanımlar. G1 iyi diferansiye, G2 orta diferansiye, G3 kötü diferansiye tümörleri tanımlar. GX ise diferansiyasyonu tanımlanmamış tümörleri belirtir.

T: Tümörün bölgesel yayılımı ve boyutunu tanımlar. Primer tümörü tespit edilemeyen durumlar TX olarak tanımlanır. T1 tümörün en büyük çapının 5cm'den küçük olduğu, T1a yüzeysel T1b ise derin yerleşimli durumları tanımlamaktadır. T2 ise en geniş çapı 5cm'den büyük tümörleri, T2a yüzeysel T1b ise derin yerleşimli durumları tanımlar.

N: Lenf nodu tutulumunu tanımlamaktadır. NX bölgesel lenf nodlarının değerlendirilemediği, N0 bölgesel lenf nodu tutulumu olmayan, N1 ise bölgesel lenf nodu tutulumu olan durumları tanımlar.

M: Uzak metastaz varlığını tanımlamaktadır. M0 bilinen metastaz yok, M1 bilinen metastaz var anlamına gelmektedir.

Musculoskeletal Tumor Society System (MSTS) evrelendirme sistemi ise 1980 yılında William F. Enneking tarafından tariflenmiştir. Cerrahi bir evrelendirme sistemi olan MSTS sistemi prognoz tahmini ve cerrahi yöntem belirlenmesinde en çok kullanılan evrelendirme sistemidir ve cerrahi derece (G), lokalizasyon (T), metastaz (M) değişkenleri kullanılır (Tablo 18,19).

Tablo 17. AJCC Evrelendirme Sistemi

Evre	Histolojik Evre(G)	Tümör(T)	Lenf Nodu(N)	Metastaz(M)
1A	GX , G1	T1	N0	M0
1B	GX , G1	T2	N0	M0
2A	G2 , G3	T1	N0	M0
2B	G2	T2	N0	M0
3	G3	T2	N0	M0
3	GX	TX	N1	M0
4	GX	TX	NX	M1

Tablo 18. MSTs Cerrahi Derece (G) Evreleme Sistemi

Benign (G0)	Düşük (G1)	Yüksek (G2)
Osteoid Osteoma	Parosteal Osteosarkom	Klasik Osteosarkom
Osteblastoma	Endosteal Osteosarkom	Radyasyon Sarkomu
Ekzositoz	Sekonder Kondrosarkom	Paget Sarkomu
Enkondrom	Kaposi Sarkomu	Primer Kondrosarkom
Kondroblastom	Atipik Malign Fibröz Histiyositom	Fibrosarkom
Dev Hücreli Tümör	Hemanjiyoendoteliyoma	Malign Fibröz Histiyositom
Lipom	Hemanjiyoperisitoma	Dev Hücreli Tümör(agresif)
Hemanjiyom	Miksoid Liposarkom	Anjiyosarkom
Nörofibrom	Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü	Pleomorfik Liposarkom
	Kordoma	Nörofibrosarkom
	Adamantinoma	Rabdomiyosarkom
	Epiteloid Sarkom	Sinovyal Sarkom

Tablo 19. MSTS Evreleme Sistemi

MSTS EVRESİ	Cerrahi Evre (G)	Lokalizasyon (T)	Metastaz (M)
Benign Tümörler			
Evre 1 latent	G0	T0	M0
Evre 2 aktif	G0	T0	M0
Evre 3 Agresif	G0	T1,2	M0
Malign Tümörler			
Evre 1 (Düşük Evre)			
A: İntrakompartmantal	G1	T1	M0
B: Ekstrakompartmantal	G1	T2	M0
Evre 2 (Yüksek Evre)			
A: İntrakompartmantal	G2	T1	M0
B: Ekstrakompartmantal	G2	T2	M0
Evre 3 (Metastatik Evre)			
A: İntrakompartmantal	G1,2	T1	M1
B: Ekstrakompartmantal	G1,2	T2	M1
G0: Benign Tümörler			
G1: Düşük Dereceli Malign Tümörler			
G2: Yüksek Dereceli Malign Tümörler			
T0: İntrakapsüler			
T1: İntrakompartmantal			
T2: Ekstrakompartmantal			
M0: Metastaz Yok			
M1: Metastaz Var			

Ege Üniversitesi Hastanesi Kanser Veri Sistemine göre evrelendirmesi yapılabilen olguların (739) %49.9'unun lokalize tümör, %24.1'inin lokal ileri evre ve %26.2'sinin uzak metastaz ile başvurduğu saptandı. Cinsiyetler arasında tümör evrelemesi açısından fark saptanmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Başvuru Sırasında Cinsiyetlere Göre Tümör Evrelendirme Karşılaştırması EÜH Kanser Veri Sistemi

Evreler	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Lokalize Tm.	188	46.9	180	53.3	368	49.9
Lokal ileri	97	24.2	81	24	178	24.1
Uzak Yayılım Metastaz	116	28.9	77	22.8	193	26.2
Toplam	401	100	338	100	739	100

2.10 Prognoz

Yumuşak doku sarkomlarının prognozunda etkili birçok faktör vardır. Bu faktörler aşağıda sıralanmıştır:

- Tümörün boyutu
- Evre
- Tümörün derinliği
- Histolojik tip
- Histolojik derece
- Lokalizasyon
- Lenf nodu tutulumu
- Cerrahi sınır
- Lokal rekürrens
- Metastaz

Tanı anındaki tümörün boyutunun prognoz ile direkt ilişkisi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur²⁵. 5cm'den küçük olan tümörler referans olarak alındığında 5-10cm boyutundaki tümörlerin mortalite riskinin 2.195 kat, 10-15cm boyutundaki tümörlerin mortalite

riskinin 2.717 kat, 15-20cm boyutundaki tümörlerin mortalite riskinin ise 3.682 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir²⁵. Her 1cm'lik artışın mortalite riskini 1.059 kat artırdığı yine aynı çalışmada bildirilmiştir²⁵. Benzer histolojik tipte olan tümörlerde; yüzeysel olanların derin yerleşimli olanlara göre prognozunu daha iyidir^{26,27}.

Cerrahi sınırlar ise lokal rekürrens üzerinde etkili en önemli faktörlerdendir^{28,29}. Lokal rekürrens görülen hastaların prognozları ise daha kötüdür³⁰. Plansız cerrahiler sonrasında lokal rekürrens oranı %28.3 iken, planlı bir şekilde yapılan cerrahiler sonrasında %9 civarında olduğu bildirilmiştir³¹. Bu sonuçlar; tümörün ilk rezeksiyonunun yumuşak doku sarkomları tedavisinde uzmanlaşmış merkezlerde planlanarak yapılmasının iyi prognoz için gerekli olduğunu göstermektedir.

Neo-adjuvan tedavilere verilen yanıtın da prognoz üzerinde etkisi vardır. Geniş rezeksiyon sonrasında patolojik örnekte %90 ve üzerinde nekroz (HUVOS 3 ve 4) görülmesi iyi prognoz ile ilişkilidir³².

Tümördeki mitoz sayısı; benign, intermediate ve malign ayrımını yapmak için birçok derecelendirme sisteminde kullanılır. Ki-67 ve p105 gibi hücre proliferasyon belirteçlerinin proliferatif aktivite ve prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur^{33,34}.

Evre, yumuşak doku sarkomlarının prognozunda en etkili faktörlerden biridir. MSTS evrelendirme sistemine göre Evre 1a,1b hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları %95 üzerinde iken Evre 3 hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları %20 civarındadır³⁵.

Histolojik tip de prognoz açısından önemli bir parametredir. Örneğin, Pleomorfik sarkomun hastalısız sağ kalım oranının liposarkomdan daha kötü olduğu bildirilmiştir³⁶.

Yumuşak doku sarkomu olan hastalarda metastaz gelişimi riskini belirleyen en iyi belirtecin histolojik derece olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur³⁷.

Hem primer cerrahide hem de lokal rekürrens sonrası yapılan cerrahilerde temiz cerrahi sınırların elde edilmesinin iyi prognoz olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur³⁸.

Tanı anında akciğer metastazı olması kötü prognostik faktörlerden biridir. Aynı zamanda akciğer metastaz boyutunun da prognoza etki ettiği bildirilmiştir³⁹.

Ege Üniversitesi Hastanesi Kanser Veri Sistemine göre yumuşak doku sarkomlarının 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağ kalım oranları kadınlarda sırasıyla %62 ve %53 iken; erkeklerde sırasıyla %56 ve %45 şeklindedir. Histopatolojik tanılara göre sağ kalımda liposarkom en iyi sonuca sahipken, malign periferik sinir kılıfı tümörünün (MPSKT) en kötü orana sahip olduğu tespit edildi. Liposarkomların 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağ kalım oranı sırasıyla %80 ve %69 iken MPSKT'nün %36 ve %27, en sık görülen pleomorfik hücreli sarkomun ise %59 ve %49

olduğu tespit edilmiştir. Histolojik tiplere göre sağ kalım aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 21).

Evrelere göre 5 ve 10 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla; lokalize tümörlerde %63 ve %56, lokal ileri evrede %49 ve %40, metastatik dönemde %19 ve %14'tür (Tablo 22).

Tablo 21. Histolojik Tiplere Göre 5 ve 10 yıllık genel Sağ Kalım Oranları EÜH Kanser Veri Sistemi

Histolojik Alt Tip	n	Ölüm	Yaşayan	5 yıl %	10 Yıl %
		n	%		
PLEOMORFİK SARKOM	236	132	44.1	59	49
LİPOSARKOM	221	66	70.1	80	69
LEİOMYOSARKOM	113	69	38.9	51	33
SİNOVYAL SARKOM	106	54	49.1	59	46
MPSKT	64	42	34.4	36	27
TÜM YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI	1257	586	53.4	59	49

Tablo 22. Evrelere Göre 5 ve 10 yıllık Genel Sağ Kalım Oranları EÜH Kanser Veri Sistemi

Yumuşak Doku Sarkomları Evreleri	n	Ölüm	Yaşayan	5 yıl (%)	10 Yıl (%)
		n	%		
Lokal	339	127	62.5	63.2	56.2
Lokal İleri	146	79	45.9	49.1	40.4
Metastatik	133	110	17.3	19	14.3

2.11 Sık Görülen Yumuşak Doku Sarkomları

2.11.1 Pleomorfik Sarkom (Malign Fibröz Histiyositom)

Andiferansiye pleomorfik sarkomlar en sık ekstremitelerde olmakla birlikte vücudun her yerinde görülebilirler. Eskiden Malign Fibröz Histiyositom olarak adlandırılırlardı, 2013 DSÖ yumuşak doku tümörleri sınıflandırmasına göre artık Andiferansiye Pleomorfik Hücreli Sarkom olarak adlandırılmaktadır.

Pleomorfik Sarkomlar yetişkin yumuşak doku sarkomlarının en sık görülenidir, yaklaşık %20 kadarını oluştururlar. Genellikle 50-70 yaş aralığında görülürler, istisnai olarak anjiyomatoid formu 20 yaş civarında görülebilir⁴⁰. Tümör %90 oranında fasya altında derin, %10 oranında fasya üstünde yüzeysel yerleşimlidir. Santralinde sıklıkla nekroz görülür. Kötü prognozlu yumuşak doku sarkomlarından ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları %52 olarak bildirilmiştir^{41,42}.

2.11.2 Liposarkom

Pleomorfik sarkomlardan sonra 2. en sık görülen yumuşak doku sarkomlarıdır. Genellikle 50-60 yaş civarında görülürler. En sık uylukta yerleşmekle birlikte vücudun her yerinde görülebilirler⁴¹. En sık başvuru ekstremitelerin proksimalinde derin yerleşimli ağrısız kitle şeklindedir. İyi diferansiye, dediferansiye, miksoid, pleomorfik ve yuvarlak hücreli alt tipleri vardır. Dediferansiye ve pleomorfik liposarkomun 5 yıllık genel sağ kalım oranı %50 iken iyi diferansiye liposarkomun 5 yıllık genel sağ kalım oranı %84 olarak bildirilmiştir⁴¹.

2.11.3 Fibrosarkom

Fibrosarkomlar fibroblast ve kollajen liflerin oluşan fibröz doku açısından zengin malign yumuşak doku tümörleridir. En sık 40-60 yaşlar arasında gözükmele birlikte her yaşta görülebilir. En sık başvuru ekstremitelerin proksimalinde derin yerleşimli ağrısız kitle şeklindedir. Sinir invazyonu görülmediği sürece ağrı meydana gelmez. Yanık skarları ve radyasyon zemininde fibrozis gelişir. Bu fibrotik doku fibrosarkom gelişmesi açısından risklidir. Yumuşak doku sarkomlarının %8-10 kadarını oluştururlar. 5 yıllık genel sağ kalım oranı %60 civarındadır⁴¹.

2.11.4 Leiomyosarkom

Leiomyosarkomlar düz kas hücresinden köken alırlar. Yumuşak doku sarkomlarının %5-10 kadarını oluştururlar. Ortalama gözükme yaşı 65'tir, fakat her yaşta görülebilir. Radyasyon, travma ve leiomyiom zemininde gelişebilirler. İntraabdominal ve retroperitoneal yerleşim daha sıktır. İç organlarda görülene visceral tip, yumuşak dokularda görülene ise non-

viseral tip denir. Non-viseral olanların en sık yerleşim yeri uyluk bölgesidir. Non-viseral leiomyosarkomların 10 yıllık sağ kalımın %50 olduğu bildirilmiştir⁴³.

2.11.5 Rabdomiyosarkom

Çocukluk çağıının en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Tüm rabdomiyosarkomların %90 kadarı 25 yaş altındaki kişilerde teşhis edilmektedir. Baş ve boyun bölgesi en sık (%35-40) tutulan bölgedir. Alveolar, embriyonel, pleomorfik ve miks olmak üzere 4 tipi vardır. Alveolar tipi prognozu en kötü olandır. Baş ve boyun bölgesindeki rabdomiyosarkom hastalarının 5 yıllık genel sağ kalım oranının %91.3 olduğu bildirilmiştir, fakat alveolar tipin 5 yıllık sağ kalımının %20, embriyonel tipin 5 yıllık sağ kalımının %40 olduğunu raporlayan yayınlar da mevcuttur^{41,44,45}.

2.11.6 Sinoviyal Sarkom

Sinoviyal sarkomların tam olarak hangi hücreden kaynaklandığı bilinmemektedir, fakat sinoviyal eklemlerin çevresinde görüldüklerinden ve tümör hücrelerinin primitif sinovitelere benzemesinden dolayı bu şekilde adlandırılmışlardır. Sinoviyal sarkom tüm yumuşak doku sarkomlarının %5-10 kadarını oluşturur. Diğer yumuşak doku sarkomlarına göre daha genç yaşta görülür. En sık 15-35 yaşlar arasında görülmektedir. Histolojik olarak monofazik (%55), bifazik (%35) ve kötü diferansiye (%5) olmak üzere 3 tipi vardır. Sinoviyal sarkomlarda t(X;18)(p11;q11) translokasyonu tipik olarak gözükmemektedir ve bu kromozomal anomali nedeniyle sinoviyal sarkomların geliştiği düşünülmektedir⁴⁶. 5 yıllık sağ kalım oranının %50-60 olduğu bildirilmiştir^{41,47}.

2.11.7 Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü (MPSKT)

MPSKT'leri periferik sinirleri çevreleyen bağ dokusundan köken alan kötü huylu yumuşak doku tümörleridir. Yumuşak doku sarkomlarının %5-10 kadarını oluştururlar. Nörofibromatozis tip 1 hastalarında pleksiform nörofibrom zemininde hastanın hayatları boyunca MPSKT gelişme riski %8-13'tür⁴⁸. Genel olarak agresif tümörlerdir. Lokal rekürrens oranlarının %65 metastaz oranlarının ise %40 olduğu bildirilmiştir⁴⁹.

2.12 Tedavi

Yumuşak doku sarkomlarının tanısında olduğu gibi tedavisinde de multidisipliner yaklaşım gereklidir. Radyoloji, onkoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji ve ortopedik onkoloji hekimlerinin yaptığı toplantılardan elde edilen kararlar ile hastanın tedavisi ortaklaşa yönetilir. En iyi onkolojik sonuca ancak ve ancak yumuşak doku sarkomları alanında uzmanlaşmış merkezlerde multidisipliner yaklaşımla yürütülen tedavilerle ulaşılabilir.

Cerrahi dışındaki tedavi yöntemleri arasında preoperatif uygulanan neo-adjuvan kemoterapi ve neo-adjuvan radyoterapi, peroperatif uygulanan brakiterapi ve kriyoterapi, postoperatif uygulanan kemoterapi ve radyoterapi vardır.

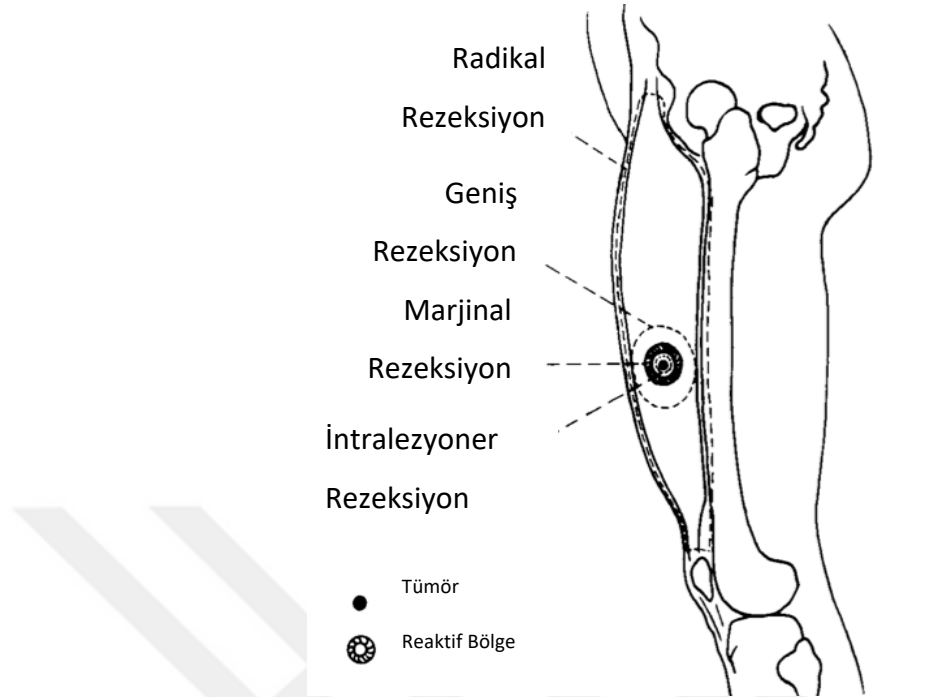
2.12.1 Cerrahi

Yumuşak doku sarkomlarının primer tedavi yöntemi cerrahidir. Tümörün temiz sınırlar ile çevresinde tümörsüz sağlam doku ile birlikte çıkartılması gerekmektedir. 1970'lerden önce ampütasyonlar ön planda iken 1970'li yıllardan itibaren adjuvan tedavilerin cerrahi ile kombine kullanılması ile ekstremitte kurtarıcı cerrahiler daha sıklıkla uygulanmaya başlanmış ve ekstremitte kurtarıcı cerrahilerin sonuçlarının amputasyonlar kadar iyi olduğu gösterilmiştir⁵.

Cerrahi eksizyon prosedürleri şu şekilde tanımlanmıştır²⁴ :

- 1. İntralezyoner Eksizyon:** Diseksiyonun tümörün direkt içinden geçtiği cerrahi prosedürlerdir. Makroskobik veya mikroskobik tümör hücreleri tüm cerrahi plana ve yara sınırlarını kontamine eder. Lokal intralezyoner eksizyonlar genellikle açık biyopsi yapılırken uygulanan yöntemdir. Fakat bazen palyatif amaçlı uygulanan cerrahilerde de bu yöntem kullanılabilir.
- 2. Marjinal Eksizyon:** Lezyon tek parça halinde çıkartılır. Diseksiyon psödokapsül veya reaktif bölgeden geçerek yapılmaktadır. Psödokapsül çevresinde reaktif bölge içinde satelit lezyonlar olduğu için bu prosedürde geride mikroskobik tümör artıkları kalmaktadır. Marjinal eksizyon prosedürü genelde eksizyonel biyopsi operasyonlarında ve benign kitle eksizyonlarında uygulanmaktadır. İntralezyoner eksizyon gibi palyatif amaçlı olarak da uygulanabilir.
- 3. Geniş Eksizyon:** Lezyon psödokapsül ve reaktif bölgenin etrafında bir miktar sağlıklı tümörsüz doku bırakılarak tek parça halinde çıkartılır. Diseksiyon tamamıyla normal dokular içinden geçerek yapılır. "Geniş lokal eksizyon", "En Blok Eksizyon" ve "Radikal En Blok Eksizyon" terimleri bu tedaviyi tanımlamaktadır. Geniş eksizyon prosedüründe görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan atlama lezyonları (skip lesions) geride bırakılabilir.
- 4. Radikal Rezeksiyon:** Lezyon psödokapsül, reaktif bölge ve aynı kompartımandaki bütün sağlam dokularla birlikte tek parça halinde çıkartılır. Bütün kompartıman rezeksiyonu sonrasında görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan atlama lezyonlarının de rezeksiyonu yapılmıştır ve morbiditesi en yüksek prosedür olmasıyla birlikte lokal rekürrens riskini en aza indiren prosedürdür.

Cerrahi prosedürleri tanımlayan şekil aşağıdadır (Şekil 3)²⁴:



Şekil 3. Cerrahi Prosedürler W. F. Enneking 1980

2.12.2 Radyoterapi

Yumuşak doku sarkomlarının lokal kontrolünde radyoterapinin etkinliği yüksektir. Cerrahi sonrasında uygulanan radyoterapiler ile 5 yıllık lokal rekürrenssiz sağ kalım oranının %95, pozitif cerrahi sınır sonrasında uygulanan radyoterapi ile 5 yıllık rekürrenssiz sağ kalım oranının ise %76 olduğu bildirilmiştir^{50,51}.

Radyoterapi preoperatif, peroperatif ve postoperatif olmak üzere 3 şekilde uygulanabilir.

2.12.2.1 Neo-Adjuvan (Preoperatif) Radyoterapi

Neo-adjuvan radyoterapi damar sinir gibi önemli yapılarla yakın komşuluk içinde olan ve diseksiyon sırasında tümöre yaklaşılabacağı ön görülen vakalarda tercih edilebilir. Bu tercihteki amaç marjinal diseksiyon sırasında mikroskopik canlı tümör hücrelerinin ameliyat sahasına ekilmesini önlemektir. Preoperatif uygulanan radyoterapinin lokal rekürrens ve sağ kalım üzerine iyi etkileri olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur^{52,53}. Preoperatif radyoterapinin dezavantajı ise ameliyat sonrası yara komplikasyonları riskini artırmasıdır, randomize kontrollü bir çalışmada preoperatif radyoterapi uygulanan hastalarının yara komplikasyon oranı %35 iken

postoperatif radyoterapi uygulanan hastalarının yara komplikasyon oranının %17 olduğu bildirilmiştir⁵⁴.

Kliniğimizde 6 cm'den büyük yüksek dereceli yumuşak doku sarkom hastalarına neo-adjuvan radyoterapi sıklıkla uygulanmaktadır. Tedavi kararları multidisipliner toplantılar ile hasta bazında verilmektedir. Neo-adjuvan tedavi protokolünde 50 gy dozunda radyoterapi 1,8-2 gy'lik dozlar halinde 25-30 gün içinde verilmekte ve neo-adjuvan tedavilerden 4-6 hafta sonra tekrar kontrol görüntüleme metotları ile tümördeki değişiklik değerlendirildikten sonra cerrahi prosedür tamamlanmaktadır.

2.12.2.2 Brakiterapi / Peroperatif Radyoterapi

Brakiterapi ameliyat sahasına Kobalt-60, İridyum-192 gibi radyoaktif nükleotidi yönlendiren kataterler yerleştirilerek peroperatif uygulanmaktadır. Brakiterapi yöntemiyle lokal kontrol ve sağ kalım oranlarının iyi olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur^{55,56}.

2.12.2.3 Adjuvan (Postoperatif) Radyoterapi

Adjuvan radyoterapinin amacı tümör eksizyonu sonrasında ameliyat sahasında kalan mikroskobik tümör hücrelerinin radyasyon ile elimine edilmesidir. Pozitif cerrahi sınırı olan hastalarda sıklıkla başvurulmaktadır fakat cerrahi sınır negatif olduğunda da mikroskobik uydu lezyonların eliminasyonu için faydalıdır. Cerrahi sınır pozitif olan vakalarda postoperatif radyoterapi kullanımı ile 5 yıllık lokal rekürrensiz sağ kalım oranının %76 olduğu bildirilmiştir⁵⁷. Radyoterapi alan 44 ve almayan 47 yüksek dereceli yumuşak doku sarkomu hastaların karşılaştırıldığı ortalama takip süresi 9.6 yıl olan randomize kontrollü bir çalışmada; radyoterapi alan hastalarda hiç lokal rekürrens saptanmamışken almayan 9 hastada lokal rekürrens saptanmıştır⁵⁸.

2.12.3 Kemoterapi

2.12.3.1 Neo-Adjuvan (Preoperatif) Kemoterapi

Neo-adjuvan kemoterapinin yumuşak doku sarkomlarının tedavisindeki yeri tartışmalı olmakla birlikte postoperatif kemoterapi kullanımı üzerinde teorik avantajı vardır⁵⁹. Neo-adjuvan tedavi protokolü genellikle 2 doz siklofosamid 500mg/m² ve doksorubisin 60mg/m² içermektedir. Preoperatif kemoterapi kullanımının teorik avantajı ise kemoterapinin etkinliğinin tümördeki nekroz oranının değerlendirilerek ölçülebilmesidir. Tümör nekrozunun %90 üzerinde olması (HUVOS grade 3 ve 4) neo-adjuvan tedavinin tümör üzerinde etkili olduğu gösterir ve iyi onkolojik sonuç ile ilişkilidir. Eğer nekroz oranı düşük ise adjuvan tedavi protokolünü değiştirmek söz konusu olabilmektedir.

2.12.3.2 Adjuvan (Postoperatif) Kemoterapi

Yumuşak doku sarkomlarının adjuvan kemoterapi tedavi protokolü doksorubisin ve siklofosfamid rejimini içermektedir. Adjuvan kemoterapinin lokal rekürrens süresini ve metastaz gelişme süresini uzattığını, genel sağ kalımda ise artış trendi yarattığı yapılan bir meta-analizde gösterilmiştir⁶⁰. Günümüzde adjuvan kemoterapi yumuşak doku sarkomu tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Fakat 2014 yılında sonuçlanan faz III klinik araştırma sonucuna göre; adjuvan kemoterapi kullanımının daha iyi bir genel sağ kalım sonucunu sağlamadığını, daha derinlemesine araştırılması gerektiği ve bu nedenle rutin tedavi yöntemi olamayacağı belirtilmiştir⁶¹.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamıza; Helsinki Deklarasyonu Kararlarına uygun bir şekilde ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 19-7T/72 numaralı ve 19.08.2019 tarihli karar ile onay alındıktan sonra, 2000 ile 2018 yılları arasında tanı-tedavi-takip süreçleri Ege Üniversitesi Kas İskelet Sistemi Tümörleri Konseyince yürütülmüş 490 yumuşak doku sarkomu hastası dahil edilmiştir. Ege Üniversitesi Kas İskelet Sistemi Tümörleri Konseyi; Radyoloji, Patoloji, Onkoloji, Radyasyon Onkolojisi ve Ortopedi Anabilim Dallarının katkılarıyla multidisipliner yaklaşımla 1988 yılından beri yürütülmektedir. Hasta verilerine; hasta yatış dosyaları, poliklinik dosyaları, Kas İskelet Sistemi Konseyi arşivi, Ortopedi Anabilim Dalı arşivi, Patoloji Anabilim Dalı arşivi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı arşivi ve Ege Üniversitesi Elektronik Hasta Dosya sistemi taranarak ulaşılmıştır. Elde edilen veriler olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

Ameliyat sonrasında hastaların takipleri ortopedi, onkoloji, pediatrik onkoloji ve radyasyon onkolojisi ana bilim dallarınca ilk iki yıl üç ayda bir, sonraki üç yıl ise altı ayda bir uygun görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Beş yıllık hastaliksız izlem sonucunda yıllık takiplere geçilmektedir. Poliklinik kontrollerinde hastaların operasyon alanları değerlendirilir. Ağrı ve yeni gelişen kitle olup olmadığı sorgulanır, kontrastlı MRG ile lokal nüks ve toraks bilgisayarlı tomografisi ile de akciğer metastazı rutin takipleri yapılmaktadır. Şüpheli lezyonların tespiti halinde hastalar İskelet Kas Sistemi Tümörleri Konseyinde tekrardan değerlendirilerek multidisipliner yaklaşımla tedavilerine yön verilir.

Çalışmamızın amacı ilk ameliyatları dış merkezlerde plansız bir şekilde yapılan hastaların onkolojik sonuçlarının ne derecede etkilendiğini tespit etmektir. Çalışmamızın dizaynında 2 grup vardır. Birinci grup ilk ameliyatı Ege Üniversitesi Ortopedi Ana Bilim Dalında multidisipliner yaklaşımla planlanarak gerçekleştirilen 345 hastadan oluşmaktadır. İkinci grup ise ilk ameliyatı dış merkezlerde plansız bir şekilde gerçekleştirilmiş sonrasında yatak cerrahisi için veya rekürrens cerrahisi için tarafımıza yönlendirilmiş 145 hastadan oluşmaktadır.

İki grup hastalarının yaş, cinsiyet, şikayet süresi, tümör boyutları, tümör dereceleri, tümör yerleşimleri, patolojik tanıları, tümör nekroz oranları, preoperatif akciğer metastaz oranları, neo-adjuvan tedavi kullanım oranları, cerrahi sınırları, adjuvan tedavi kullanım oranları, lokal nüks süreleri ve oranları, metastaz süreleri ve oranları, flep-greft gereksinim oranları ve genel sağ kalımları oranları karşılaştırıldı.

3.1 İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizinde SPSS 25.0 ve STATA 15.0 programları kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında Fisher Exact ve Pearson Chi-Square testleri kullanıldı. Bağımsız iki grubun nicel verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mortalite ve sağ kalım analizlerinde Kaplan-Meier, Log Rank (Mantel-Cox) ve Cox Regresyon analizleri kullanıldı. Lokal rekürrens ve metastaz oranlarının karşılaştırmasında yarışan riskler analizi kullanıldı. Değişkenler %95 güven aralığında incelenmiş olup p değeri 0.05 ten küçük olanlar anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

2000-2018 yılları arasında tanı, tedavi ve takipleri Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalınca yapılmış olan 490 yumuşak doku sarkomu hastası retrospektif olarak incelendi.

490 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci grup; ilk ameliyatı Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında multidisipliner yaklaşımla planlanarak gerçekleştirilen 345 hastadan oluşmaktaydı. İkinci grup ise ilk ameliyatı dış merkezlerde plansız bir şekilde gerçekleştirilmiş daha sonra yatak cerrahisi uygulanması için veya rekürrens sonrasında ileri tetkik ve tedavisi için tarafımıza yönlendirilmiş 145 hastadan oluşmaktaydı.

Grup 1'de (EGE) 164 (%47.5) kadın 181 (%52.5) erkek bulunurken, Grup 2'de (DM-dış merkez) 58 (%40) kadın, 87 (%60) erkek bulunmaktaydı. Karşılaştırma grupları arasında kadın erkek dağılımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p=0.126$). Kadın erkek arasında lokal rekürrens açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.097$). Kadın erkek arasında metastaz açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.097$). Kadın erkek arasında sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.084$).

Birinci grubun ortalama yaşı 50.1, ortalama şikâyet süresi 11.1 ay, ortalama tümör en geniş çapı 10.2 cm, ortalama takip süresi 57.1 ay iken; ikinci grubun ortalama yaşı 47.3, ortalama şikâyet süresi 16.5 ay, ortalama tümör çapı 6.2 cm, ortalama takip süresi 55.8 ay olarak saptandı. Her iki grup arasında yaş ($p=0.131$), şikâyet süresi ($p=0.057$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında ortalama tümör çapı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

Yaş artışı ile metastaz veya lokal rekürrens risk artışı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p=0.650$, $p=0.279$). Her bir yaş artışında hastalık ilişkili ölüm riskinde 1.017 kat artış olduğu saptandı ($p<0.001$ Exp(B)(HR): 1.017).

Tümör çapı artışı ile mortalite, metastaz ve lokal rekürrens arasındaki ilişki analiz edildi. Tümör çapındaki her 1 cm'lik artışta mortalite riskinin 1.066 kat arttığı tespit edildi ($p<0.001$ HR:1.066). Tümör çapının artışı ile lokal rekürrens arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.176$ HR:0.97). Tümör çapındaki her 1cm'lik artışta metastaz gelişme riskinin 1.068 kat arttığı tespit edildi ($p<0.001$ HR:1.068).

Karşılaştırma grupları arasında tümör yerleşim lokalizasyonlarına göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.002$). Tümör yerleşim lokalizasyonu ile lokal rekürrens, metastaz ve hastalık ilişkili mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.627$). Üst ekstremitte, ayak ve dorsal bölge (sırt) yerleşimli tümörler grup 2'de daha sık iken; uyluk bölgesi

yerleşimli tümörlerin grup 1'de daha sık olduğu tespit edildi. Gruplardaki tümör yerleşim bölgesi dağılımı aşağıdaki Tablo 23'te özetlenmiştir.

Tablo 23. Karşılaştırma Gruplarında Tümör Yerleşim Bölgesi Dağılımı

BÖLGE	Grup 1 (EGE)		Grup 2 (DM)		İstatistiksel Fark
Üst Ekstremité	65	%18.8	35	%24.1	var
Ayak	13	%3.8	9	%6.2	var
Dorsum	9	%2.6	14	%9.7	var
Kruris	46	%13.3	18	%12.4	yok
Gluteal	8	%2.4	4	%2.8	yok
Pelvis	6	%1.7	2	%1.4	yok
Toraks	1	%0.3	3	%2.1	yok
Uyluk	197	%57.1	60	%41.4	var

Karşılaştırma grupları arasında patolojik tanı dağılımı açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.004$). Grup 1'de liposarkomun (%27 vs %14.5) daha sık olduğu, grup 2'de ise DFSP (%2.3 vs %7.6) ve fibrosarkomun (%6.1 vs %11.7) daha sık olduğu tespit edildi. Patolojik tanıların gruplar arasındaki dağılımı Tablo 24'te özetlenmiştir.

Tablo 24. Karşılaştırma Gruplarında Patolojik Tanı Dağılımı.

TANILAR*	Grup 1 (EGE)		Grup 2 (DM)		İstatistiksel Fark
DFSP	8	% 2.3	11	% 7.6	var
FS	21	% 6.1	17	% 11.7	var
LMS	15	% 4.3	10	% 6.9	yok
LS	93	% 27	21	% 14.5	var
MPSKT	18	% 5.2	5	% 3.4	yok
PHS	112	% 32.5	46	% 31.7	yok
SS	36	% 10.4	18	% 12.4	yok
Diğer	42	% 12.2	17	% 11.7	yok

*(DFSP: Dermatofibrosarkoma Protuberans, FS: Fibrosarkom, LMS: Leiomyosarkom, LS: Liposarkom, MPSKT: Malign periferik sinir kılıfı tümörü, PHS: Pleomorfik hücreli sarkom, SS: Sinoviyal sarkom)

Tanı grupları ile hastalık ilişkili mortalite arasında da anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Tanı grupları ile mortalite arasındaki ilişki incelenirken DFSP grubunda hastalık ilişkili mortalite olmadığı için bu grup dışlandı. Liposarkom grubu referans değer olarak alındı ve diğer gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Liposarkoma göre leiomyosarkomun mortalitesi 2.599 kat ($p=0.015$), fibrosarkomun mortalitesi 2.160 kat

($p=0.037$), MPSKT'nün mortalitesi 4.105 kat ($p<0.001$), pleomorfik hücreli sarkomun mortalitesi 2.820 kat ($p<0.001$), sinoviyal sarkom mortalitesi 3.563 ($p<0.001$), diğer sarkomların mortalitesi 2.445 ($p=0.007$) daha fazla olduğu tespit edildi.

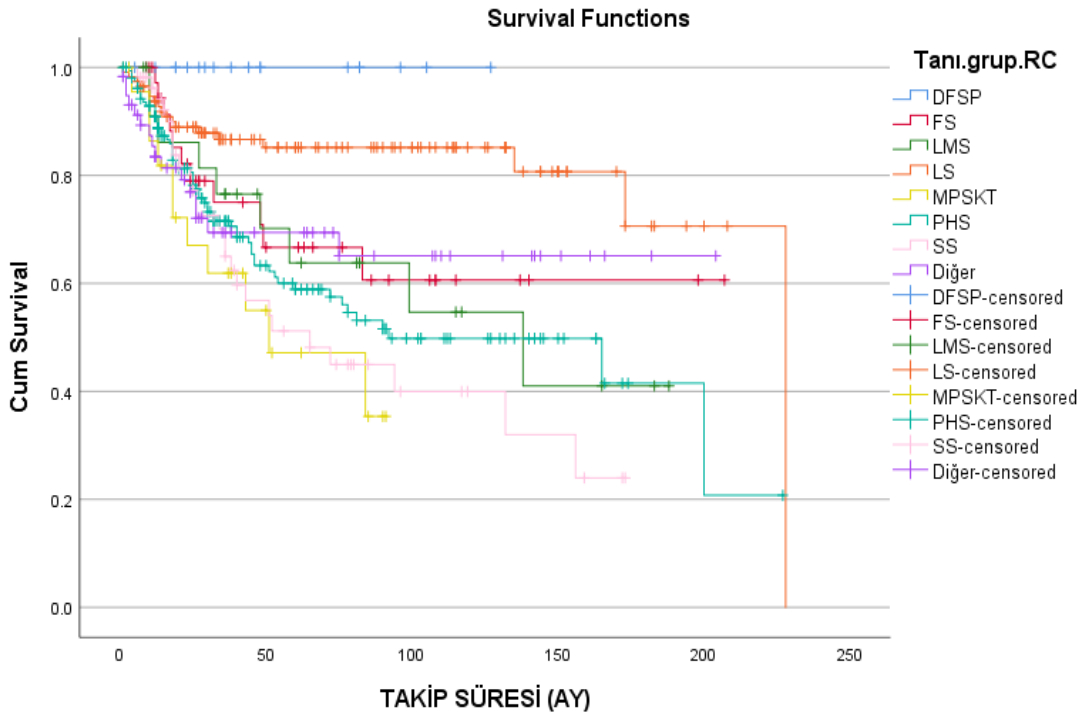
Tanılara göre ortalama sağ kalım süreleri Tablo 25'te özetlenmiştir.

Tablo 25. Tanılara Göre Ortalama Sağ Kalım Süreleri

TANI*	Ortalama Sağ Kalım (Ay)	Std.	%95 CI	
FS	139.446	11.7	107.209	171.682
LMS	116.154	17.281	82.283	150.025
LS	187.123	9.830	167.856	206.390
MPSKT	55.189	7.823	39.857	70.522
PHS	120.653	10.003	101.048	140.259
SS	87.377	10.566	66.669	108.086
Diğer	140.396	13.308	114.312	166.479

*(DFSP: Dermatofibrosarkoma Protuberans, FS: Fibrosarkom, LMS: Leiomyosarkom, LS: Liposarkom, MPSKT: Malign periferik sinir kılıfı tümörü, PHS: Pleomorfik hücreli sarkom, SS: Sinoviyal sarkom)

Patolojik tanılara göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Şekil 4).



Şekil-4. Tanılara Göre Kaplan-Meier Sağ Kalım Eğrisi

Tanı grupları arasında (DFSP de bu karşılaştırmaya dahil edildi) lokal rekürrens açısından anlamlı derecede fark saptanmadı.

Tanı grupları arasında metastaz karşılaştırılması yapılırken DFSP tanısı olanlarda metastaz olmadığı için bu tanıya sahip hastalar dışlandı. LS grubu referans değer olarak alındı ve diğer tanılarla karşılaştırıldı.

MPSKT'nin metastaz oranı LS'ye göre 3.57 kat daha fazla ($p=0.001$ HR:3.57), PHS'nin metastaz oranı LS'ye göre 2.12 kat daha fazla ($p=0.007$ HR:2.12), SS'nin metastaz oranı LS'ye göre 4.06 kat daha fazla ($p<0.001$ HR:4.06) olarak saptandı.

LS ile LMS ve FS arasında metastaz açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Tanı grupları ile metastaz ilişkisi yarışan riskler analiz tablosu aşağıdadır (Tablo 26).

Tablo 26. Tanı Grupları ile Metastaz İlişkisi (yarışan riskler analiz tablosu)

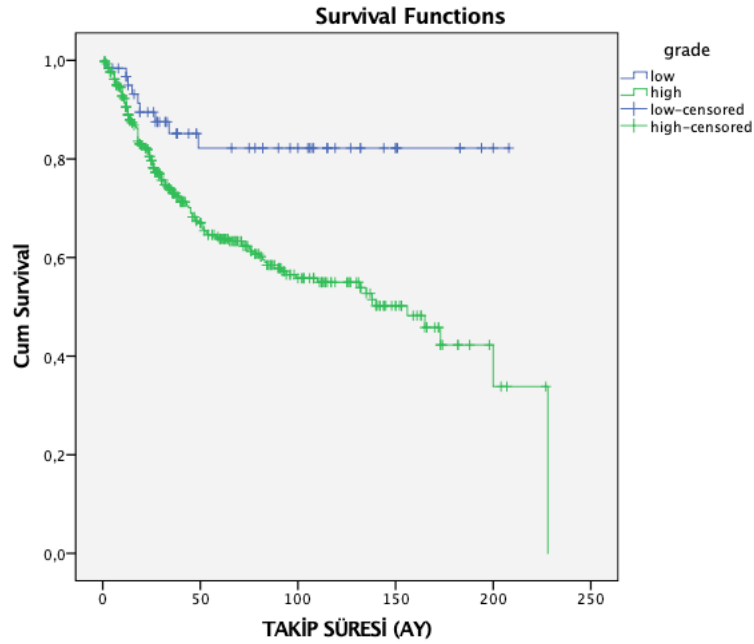
TANI*	SHR	P Değeri	%95 CI	
LS (Referans)				
FS	1.117365	0.812	0.4473226	2.791063
LMS	1.783553	0.201	0.7343341	4.331902
MPSKT	3.57363	0.001	1.733127	7.368666
PHS	2.122439	0.007	1.226173	3.673827
SS	4.056085	0.000	2.230125	7.377086
Diğer	2.19319	0.032	1.069629	4.496965

*(DFSP: Dermatofibrosarkoma Protuberans, FS: Fibrosarkom, LMS: Leiomyosarkom, LS: Liposarkom, MPSKT: Malign periferik sinir kılıfı tümörü, PHS: Pleomorfik hücreli sarkom, SS: Sinoviyal sarkom)

Tümör derecesi 1 olanlar düşük dereceli, 2 ve 3 olanlar yüksek dereceli olarak kategorize edildi. Grup 1'de 38 (%11) düşük dereceli, 300 (%86.9) yüksek dereceli, 7 (%2.1) hastada ise derecesi belirsiz tümör mevcuttu. Grup 2'de 16 (%11) düşük dereceli, 128 (%88.2) yüksek dereceli, 1 (%0.8) hastada ise derecesi belirsiz tümör mevcuttu. Her iki grup arasında tümör derecesi dağılımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.966$).

Düşük dereceli tümürlü hastaların ortalama sağ kalım süresi 175 ay iken, yüksek dereceli tümürlü hastaların ortalama sağ kalım süresi 130 ay olarak saptandı ($p=0.002$). Yapılan Cox Regresyon analizi sonucuna göre yüksek dereceli tümürlü hastaların mortalitesi düşük

dereceli tümörlü hastalara göre 2.8 kat daha fazla bulundu ($p=0.003$, $HR=2.805$, $CI_{95}=1.403-5.503$). Yüksek ve düşük dereceli tümörlü hastaların Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi şekli aşağıdadır (Şekil 5).



Şekil-5. Tümör Derecesine Göre Sağ Kalım Eğrisi

Hastaların evrelendirilmesi AJCC evrelendirme sistemine göre yapıldı. İki grup arasında hastalık evreleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Gruplara göre evre dağılımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 27):

Tablo-27. AJCC Evrelendirme Sistemi Gruplarda Dağılımı

EVRE	EGE	%	DM	%	FARK
1a	13	3.8	15	11	var
1b	26	7.6	2	1.5	var
2a	35	10.3	37	27.2	var
2b	133	39	27	19.9	var
3	103	30.2	34	25	var
4	31	9.1	21	15.4	yok
Toplam	341	100	136	100	

Evre 1a ve 1b hasta sayısı az olduğu için mortalite analizi yaparken bu iki grup birleştirilerek referans değer olarak alındı ve Kaplan-Meier sağ kalım, Log Rank (Mantel-Cox) ve Cox Regresyon analizleri yapıldı. Evre 1a/1b hastalara göre; evre 2a hastaların mortalitesi

4.2 kat, evre 2b hastaların mortalitesi 7.5 kat, evre 3 hastaların mortalitesi 15 kat, evre 4 hastaların mortalitesi 40 kat artmış olarak saptandı. Analiz sonucu aşağıdaki Tablo 28'de özetlenmiştir:

Tablo 28. AJCC Evreleme Sistemine Göre Mortalite Analizi

AJCC Evreleme Sistemi	P Değeri	HR
Evre 1a/1b (Referans)		
Evre 2a	0.064	4.157
Evre 2b	0.006	7.468
Evre 3	0.000	15.680
Evre 4	0.000	40.079

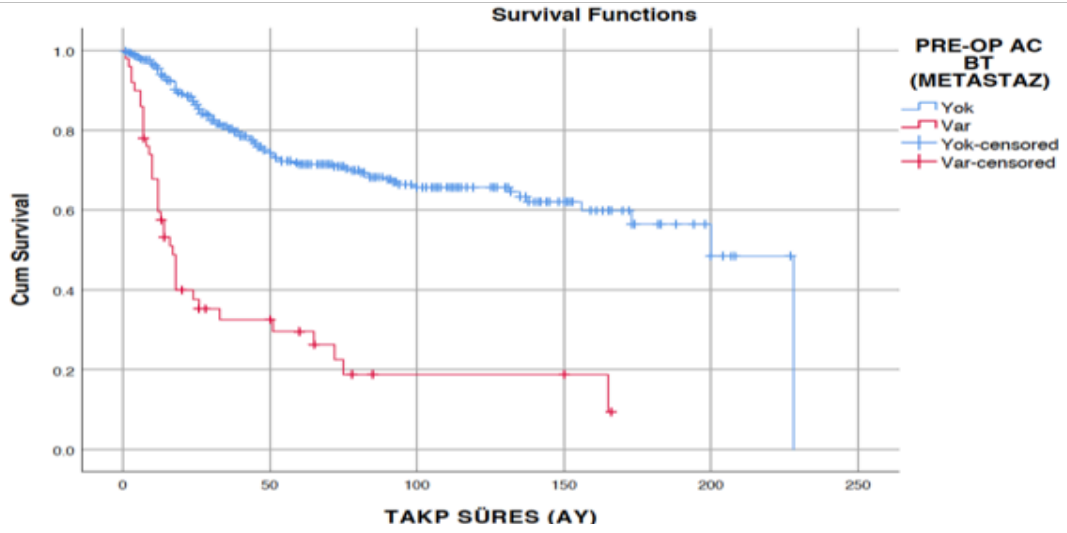
Grup 1'de 31 hastada preoperatif akciğer metastazı mevcutken, grup 2'de 19 hastada preoperatif akciğer metastazı mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p=0.191$). Preoperatif metastaz varlığının gruplara göre hasta dağılımı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 29):

Tablo 29. Çalışma Gruplarının Preoperatif Akciğer Metastaz Oranları

Preop AC. Met.	EGE	%	DM	%
YOK	314	91	126	86.9
VAR	31	9	19	13.1
Toplam	345	100	145	100

Preoperatif akciğer metastazı olan hastaların, hastalık ilişkili mortalite riski metastaz olmayan hastalardan 5.1 kat daha fazla olarak saptandı ($p=0.000$, HR:5.114). Preoperatif metastazı olanlar ile olmayanlar arasında lokal rekürrens açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.643$).

Hastalar neo-adjuvan tedavi kullanım oranları yönünden analiz edildiğinde grup 1'de %54.5 oranında, grup 2'de ise % 29 oranında neo-adjuvan tedavilerin uygulandığı saptandı ($p<0.001$). Neo-adjuvan kullanım oranları Tablo 30'da özetlenmiştir.



Şekil-6. Preoperatif Akciğer Metastaz Olan ve Olmayanlarda Kaplan-Meier Sağ Kalım Eğrisi

Tablo 30. Çalışma Gruplarının Neo-Adjuvan Tedavi Kullanım Oranları

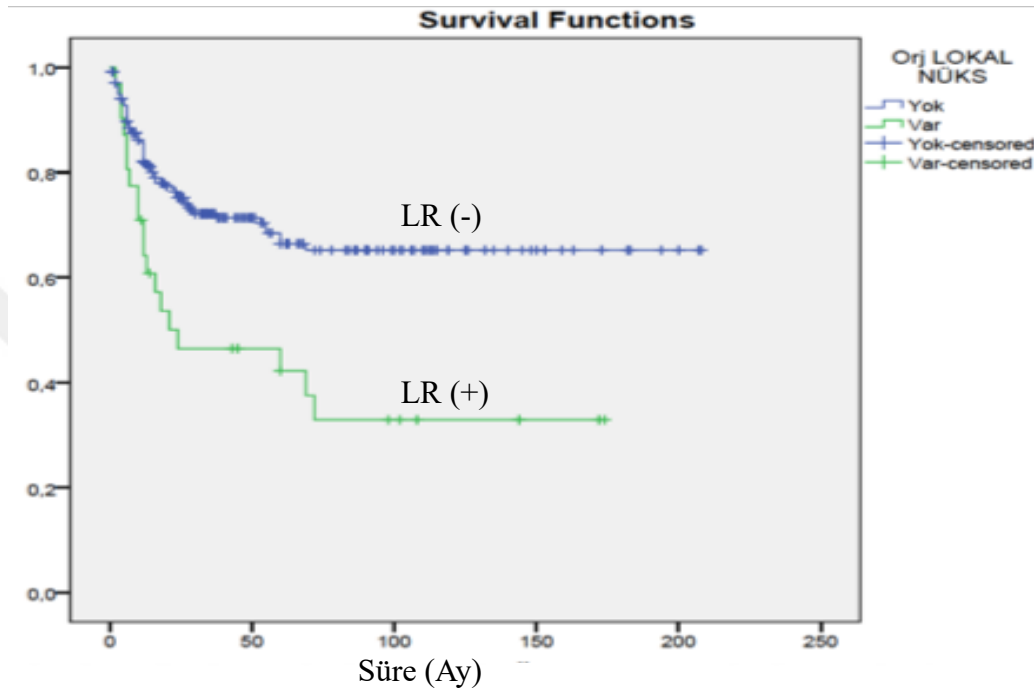
	Grup 1 (EGE)	%	Grup 2 (DM)	%
NEO-Adj(-)	157	45.5	103	71
NEO-Adj(+)	188	54.5	42	29
Toplam	345	100	145	100

Çalışma gruplarının lokal rekürrens, metastaz ve mortalite analizleri yapıldı. Grup 1'de 30 (%8.7), grup 2'de ise 26 (%17.9) hastada lokal rekürrens saptandı. Grup 2'nin lokal rekürrens riskinin grup 1'e göre 2.13 kat daha fazla olduğu saptandı ($p=0.005$ HR: 2.129928 CI%95: 1.262412-3.593593). Karşılaştırma gruplarının lokal rekürrens oranlarını özetleyen tablo aşağıdadır (Tablo 31):

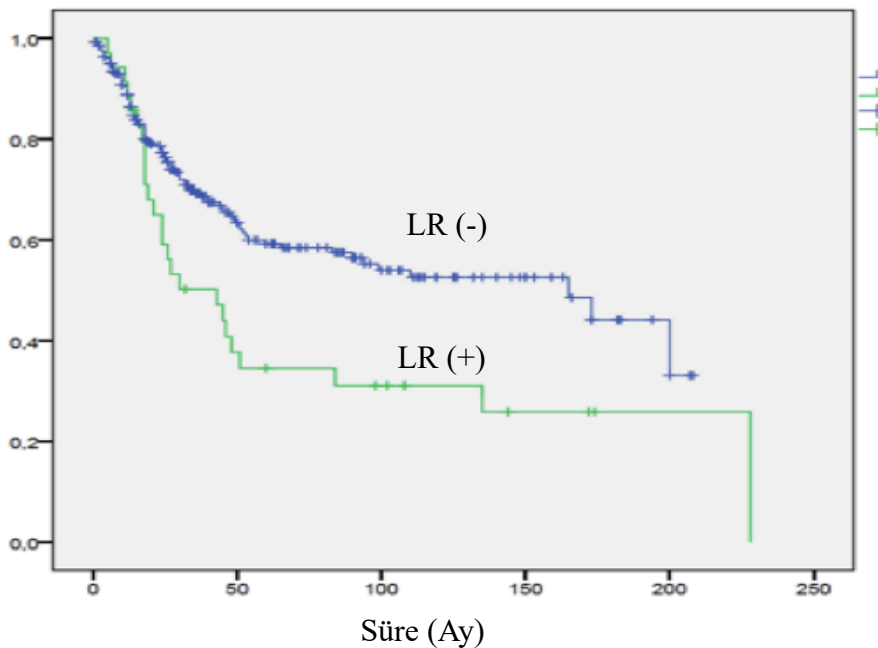
Tablo 31. Çalışma Gruplarının Lokal Rekürrens Oranları

Lokal Rekürrens	EGE	%	DM	%
Yok	224	65.1	85	58.6
Var	30	8.7	26	17.9
Yok-Ex	90	26.2	34	23.4

Lokal rekürrens varlığının metastaz ve mortalite üzerine olan etkisi incelendi. Lokal rekürrens gelişen hastalarda metastaz gelişme riskinin, lokal rekürrens gelişmeyen hastalara göre 2.5 kat daha fazla olduğu saptandı ($p<0.001$, $HR=2.506$, $CI\%95=1.624 - 3.867$) (Şekil7). Lokal rekürrens gelişen hastalarda mortalite riskinin lokal rekürrens gelişmeyen hastalara göre 1.8 kat daha fazla olduğu saptandı ($p=0.011$, $HR=1.792$, $CI\%95= 1.145-2.803$) (Şekil 8).



Şekil 7. Lokal Rekürrensın Metastaz Üzerine Etkisi



Şekil 8. Lokal Rekürrensın Mortalite Üzerine Etkisi

Grup 1'de 115 hastada metastaz saptanırken, grup 2'de 46 hastada metastaz saptandı. Her iki grup arasında metastaz gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmadı (p=0.312). Karşılaştırma gruplarının metastaz oranlarını özetleyen tablo aşağıdadır (Tablo 32):

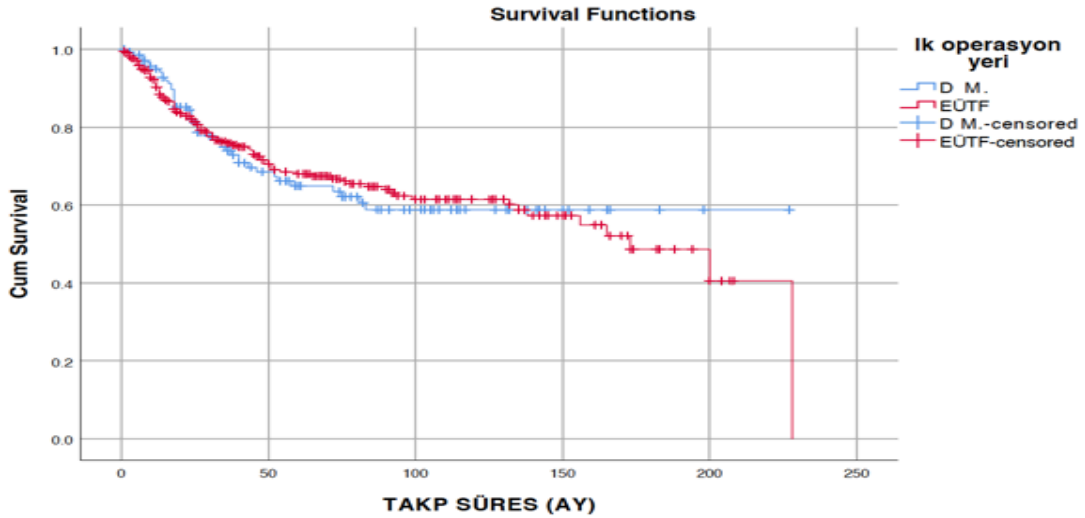
Tablo 32. Çalışma Gruplarının Metastaz Oranları

Metastaz	EGE	%	DM	%
Yok	200	58.8	89	61.8
Var	115	33.8	47	32.6
Yok-Ex	25	7.4	8	5.6

Grup 1 hastalarının genel sağ kalım oranı %68.4 iken grup 2 hastalarının genel sağ kalım oranı % 66.9 olarak saptandı. İki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.946). Karşılaştırma gruplarının mortalite oranlarını özetleyen tablo aşağıda gösterilmiştir (Tablo 33). Karşılaştırma gruplarının Kaplan-Meier sağ kalım eğrisi şekil 9'da gösterilmiştir.

Tablo 33. Çalışma Gruplarının Mortalite Oranları

Mortalite	EGE	%	DM	%
Yok	236	68.4	97	66.9
Var	105	31.6	48	33.1



Şekil-9. Karşılaştırma Gruplarının Kaplan-Meier Sağ Kalım Eğrisi

5. TARTIŞMA

Yumuşak doku sarkomları bağ dokusu, yağ dokusu, düz kas, iskelet kası, sinovyal doku ve bu dokuları destekleyen nörovasküler elemanlardan köken alabilirler¹. Tüm malign tümörlerin %1'den azını oluştururlar. En sık ekstremitelerde görülmekle beraber vücudun her yerinde görülebilirler. Birçok dokudan köken alabilmeleri, çok nadir görülmeleri ve vücudun her bölgesinde ortaya çıkabilmeleri tanı ve tedaviyi zorlaştırır. Uygun radyolojik tetkikler ile görüntüleme yapılması, tümörün canlı bölgesinden biyopsi alınması, radyoloji ve patoloji işbirliği ile ön tanı konulması, neo-adjüvan tedaviler açısından onkoloji ve radyasyon onkolojisi görüşünün alınması, uygun yaklaşımla tümörün temiz cerrahi sınır ile çıkartılması, eksizyon sonrasında uygun adjuvan tedavilerin verilmesi, uygun aralıklarla gerekli görüntüleme yöntemleri ile lokal rekürrens ve metastaz takiplerinin yapılması ancak bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde mümkündür.

Çoğunlukla yüzeysel, palpe edilebilen, basit görünümlü yumuşak doku kitlelerinin uygun görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmeden ve biyopsi yapılmadan plansız bir şekilde eksize edilmesi bütün dünyada karşılaşılan bir problemdir. Bu tür plansız cerrahiler hastaların prognozlarını sonrasında yapılan uygun ikincil girişimlere rağmen kötü yönde etkilemektedir. Dünya literatüründe "Whoops Procedures" olarak adlandırılan bu tarz plansız cerrahilerin hastaların prognozunu ne derecede etkilediğini saptamak için bu araştırmayı yaptık. 2000-2018 yılları arasında kliniğimizde 345 (Grup 1-EGE) multidisipliner yaklaşım ile planlanarak cerrahi uygulanmış yumuşak doku sarkomu hastasının sonuçlarını; ilk eksizyonu dış merkezlerde plansızca yapılmış sonrasında tarafımıza yatak cerrahisi için veya rekürrens sonrasında rekürrens cerrahisi yönlendirilmiş 145 (Grup 2-DM) yumuşak doku sarkomu hastasının sonuçları ile karşılaştırdık.

Karşılaştırma gruplarının arasındaki en önemli fark grup 1 hastalarının ortalama tümör en geniş çapının 10.2 cm iken grup 2 hastalarının ortalama tümör en geniş çapının 6.2 cm olmasıdır. En önemli prognostik faktörlerden birinin tümör çapı olduğu literatürde birçok yayında bildirilmiştir^{25,62-65}. İki grup arasında ortalama tümör çapında 4 cm'lik bir fark olmasına rağmen; karşılaştırma grupları arasında metastazsız sağ kalım ve genel sağ kalım açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.312$, $p=0.946$). Tümör ortalama çaplarında 4 cm'lik bir fark olmasına rağmen her iki grup arasında mortalite oranları açısından anlamlı bir fark bulunmaması; plansız bir şekilde ilk ameliyatları yapılmış Grup 2 hastalarının prognozlarının kötü yönde etkilendiğini göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre grup 2 hastalarının lokal rekürrensi grup 1 hastalarının lokal rekürrensinden 2.13 kat daha fazladır ($p=0.005$). Literatürde plansız cerrahilerden sonra

yapılan re-eksizyonlarda lokal rekürrens oranlarının daha yüksek olduğu birçok yayında bildirilmiştir⁶⁶⁻⁶⁹. Yine çalışmamızın sonuçlarına göre lokal rekürrens görülen hastalarda metastaz gelişme riski 2.5 kat, mortalite riski ise 1.8 kat daha fazladır ($p < 0.001$ $p = 0.011$). Elde ettiğimiz bu sonuçlara dayanarak plansız cerrahilerin lokal kontrolü zorlaştırdığını ve lokal rekürrensin ise metastaz ve mortalite oranlarını artırdığını söyleyebiliriz.

Arai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 168 planlı ve 63 plansız eksize edilmiş yumuşak doku sarkomlu hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır. Plansız cerrahi uygulanmış olan grubun tümörlerinin daha yüzeysel yerleşimli ve daha küçük boyutlu olmasına rağmen; her iki grubun metastazsız sağ kalım, lokal rekürrenssiz sağ kalım ve genel sağ kalım oranları benzer bulunmuştur⁷⁰.

Traub ve arkadaşları (ark.) plansız cerrahiler sonrasında yapılan re-eksizyonlarda amputasyon oranlarının daha yüksek olduğunu (planlı cerrahi %10.1, plansız cerrahi %18.1) ve yumuşak doku rekonstrüksiyonu gereksiniminin daha fazla olduğunu (planlı cerrahi %33.2, plansız cerrahi %46.8) bildirmişlerdir⁶⁹.

Qureshi ve ark. ise plansız cerrahiler sonrasında uygulanan re-eksizyonların lokal rekürrens oranlarının planlı cerrahilerin lokal rekürrens oranlarından daha fazla olduğunu (%23.8 vs %11, $p = 0.0016$) bildirmişlerdir⁶⁸.

Rehders ve ark. yaptıkları çalışmada re-eksizyon uygulandıktan sonra tümör kalıntısı bulunan hastaların metastaz oranlarının, tümör kalıntısı bulunmayan hastalara göre daha yüksek (%24 vs %53, $p = 0.001$) olduğunu bildirmişlerdir⁶⁷.

Harati ve ark. yaptığı tek merkezli bir araştırmada, re-eksizyonlar sonrasında 1 cm ve üzerinde temiz cerrahi sınır elde edildiğinde lokal kontrolün daha başarılı olduğunu bildirilmişlerdir⁷¹.

Chui ve ark. yumuşak doku sarkomlu çocuk hastaların re-eksizyon materyalinde %47.8 oranında tümör kalıntısı tespit edildiğini bildirmişlerdir⁷².

Hanasilo ve ark'ları yumuşak doku sarkomu re-eksizyon materyalinde %91,3 oranında tümör kalıntısı tespit edildiğini bildirmişlerdir⁷³.

Potter ve ark. plansız cerrahi sonrasında re-eksizyon uygulanan 64 hastanın 6'sında makroskopik, 40'ında mikroskopik tümör kalıntısı saptandığını; ek olarak planlı cerrahilerden sonra %6 oranında lokal rekürrens görülürken, plansız cerrahilerden sonra uygulanan re-eksizyonlarda ise %34 oranında lokal rekürrens görüldüğünü; planlı cerrahilerde %5 oranında yumuşak doku rekonstrüksiyonuna ihtiyaç duyulurken, plansız cerrahilerden sonra %30

oranında yumuşak doku rekonstrüksiyonuna ihtiyaç duyulduğunu ve re-eksizyon materyalinde tümör kalıntısı bulunması durumunda lokal rekürrens riskinin arttığını bildirmişlerdir⁷⁴.

Bianchi ve arkadaşları yumuşak doku sarkomu re-eksizyon materyalinde %43 oranında tümör kalıntısı tespit edildiğini ve tümör kalıntısı saptanan hastalarda uzak metastaz oranlarının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (p=0.005)⁷⁵.

Koulaxouzidis ve ark. plansız cerrahilerden sonra yapılan re-eksizyonlarda %53.13 oranında tümör kalıntısı saptandığını ve %46.9 oranında ilk patolojik değerlendirmenin yanlış yönlendirici olduğunu; kalıntı tümör tespit edilen hastaların lokal rekürrens oranlarının daha yüksek ve ortalama lokal rekürrens sürelerinin daha kısa olduğunu bildirmişlerdir⁷⁶.

Nakamura ve ark. plansız cerrahilerden sonra yapılan re-eksizyonlarda %53 oranında yumuşak doku rekonstrüksiyonuna ihtiyaç duyulduğunu ve re-eksizyon materyalinde makroskobik veya mikroskobik tümör kalıntısı bulunması durumunda lokal rekürrens riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (p=0.04)⁷⁷.

Smolle ve ark. yürüttüğü çok merkezli bir araştırmada; 728 yumuşak doku sarkomu hastasının sonuçlarının analizine göre plansız eksizyon oranının %38.6 olduğu, plansız eksizyon uygulanan hastaların daha genç yaşta, daha küçük çaplı ve genellikle yüzeysel yerleşimli tümöre sahip oldukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada plastik rekonstrüksiyon ve adjuvan radyoterapi kullanımının plansız cerrahi grubunda daha sık olduğu bildirilmiştir⁷⁸.

Bateni ve ark. yaptığı retrospektif çalışmada; 65 yaş üzeri 3913 yumuşak doku sarkomu hastasının eksizyon öncesinde; %24.3'ünün MRG ve biyopsi, %27.3'ünün sadece MRG, %11.4'ünün sadece biyopsi sonucu olduğunu ve %36.9'unun ise plansız bir şekilde ameliyat edildiğini bildirilmiştir⁷⁹.

Alamanda ve ark. plansız eksizyon uygulanan hastaların sigorta kapsamının ve sarkom merkezlerine olan uzaklıklarının planlı cerrahi uygulanan hastalardan farklı olmadığını, plansız cerrahilerden sonra yapılan re-eksizyonların hasta başına olan maliyeti 3699 dolar artırdığını ve bildirmiştir^{80,81}.

6. SONUÇ

Yumuşak doku sarkomlarına uygulanan plansız cerrahi girişimler bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de ciddi bir sorun teşkil etmektedir.

Yumuşak doku sarkomlarının plansız eksizyonu; lokal rekürrens, metastaz, hastalık ilişkili mortalite oranlarının artmasına neden olarak hastaların prognozunu kötü yönde etkilemektedir. Plansız cerrahilerden sonra uygulanan re-eksizyonların yumuşak doku rekonstrüksiyonu ihtiyacı, lokal morbidite ve ampütasyon oranları da daha yüksektir.

Hem morbidite hem de mortalite oranlarındaki artış sağlık sistemi üzerine ciddi bir finansal ek yük getirmektedir.

Plansız eksizyonlar sonrasında uygulanan yatak cerrahileri ve adjuvan terapilere rağmen; kimi zaman ilk başta yapılan hata telafi edilememekte ve hastanın prognozu olması gerekenden daha kötü yönde ilerleyebilmektedir.

Bu tarz plansız cerrahi girişimlerin önlenmesi için "Yumuşak Doku Kitlelerine Yaklaşım" konusunda ulusal dernekler tarafınca eğitici seminerler düzenlenmelidir. Bu seminerler cerrahi uzmanlık eğitim sürecinde olan bütün hekimlere rutin olarak verilmelidir.

Ülkemiz sağlık sisteminin bu problemden ne derecede etkilediğini daha iyi analiz edebilmemiz için yumuşak doku kitleleri veri tabanı oluşturulmalıdır. Bu veri tabanından yapılacak ayrıntılı analizler sonucunda elde edilen bilgiler doğrultusunda daha doğru önlemler alınabilir.

7. KAYNAKLAR

1. TOTBİD. *Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri*. 2nd ed. (Dabak N, ed.); 2017.
2. Hajdu SI. Greco-Roman Thought about Cancer. *Cancer*. 2004;100(10):2048-2051. doi:10.1002/cncr.20198
3. Hajdu S. Soft Tissue Sarcomas A note from history. *Cancer*. 2007;109(May):1697-1704. doi:10.1002/cncr.22608
4. Skubitz KM, D'adamo DR. For personal use. Mass reproduce only with permission from Mayo Clinic Proceedings. For personal use. Mass reproduce only with permission from Mayo Clinic Proceedings. SYMPOSIUM ON SOLID TUMORS © 2007 Mayo Foundation for Medical Education and Research Sar. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1409-1432. doi:10.4065/82.11.1409
5. Randomized P, Plus LS, Rosenberg SA, et al. The Treatment of Soft-tissue Sarcomas of the Extremities of Adjuvant Chemotherapy. *October*. 1981;(1):305-314.
6. Rajendra R, Jones RL, Pollack SM. Targeted treatment for advanced soft tissue sarcoma: Profile of pazopanib. *Onco Targets Ther*. 2013;6:217-222. doi:10.2147/OTT.S32200
7. Deeks ED. Pazopanib: In Advanced soft tissue sarcoma. *Drugs*. 2012;72(16):2129-2140. doi:10.2165/11209950-000000000-00000
8. Shidham VB, Gellman H. Benign and Malignant Soft Tissue Tumors. *Medscape*. 2012:1-7.
9. Enneking WF. Staging of musculoskeletal neoplasms. *Skeletal Radiol*. 1985. doi:10.1007/BF00350572
10. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1985. doi:10.1200/JCO.1985.3.3.353
11. Weatherby RP, Dahlin DC, Ivins JC. Postradiation sarcoma of bone. Review of 78 Mayo Clinic cases. *Mayo Clin Proc*. 1981.
12. Woodward AH, Ivins JC, Soule EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer*. 1972. doi:10.1002/1097-0142(197208)30:2<562::AID-CNCR2820300237>3.0.CO;2-V
13. Sordillo PP, Chapman R, Hajdu SI, Magill GB, Golbey RB. Lymphangiosarcoma. *Cancer*. 1981. doi:10.1002/1097-0142(19811001)48:7<1674::AID-CNCR2820480733>3.0.CO;2-H

14. Feuer EJ CK (eds) HNNAKMGJMDASKCYMRJTZMALDCH. National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2012. *Natl Cancer Inst.* 2015.
15. Goldblum JR. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors Expert Consult: Online.*; 2013.
16. Fletcher CDM, Unni KK. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone Edited by. *Cancer.* 2002.
17. Kransdorf MJ, Murphey MD. Centennial dissertation. Radiologic evaluation of soft-tissue masses: A current perspective. *Am J Roentgenol.* 2000.
18. Başbozkurt M. *Biyopsi Özellikleri ve Plansız Cerrahi Girişimlerin Prognosta Etkisi.* istanbul; 1997.
19. Coindre J -M, Bui NB, Bonichon F, de Mascarel I, Trojani M. Histopathologic grading in spindle cell soft tissue sarcomas. *Cancer.* 1988. doi:10.1002/1097-0142(19880601)61:11<2305::AID-CNCR2820611126>3.0.CO;2-M
20. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer.* 1984. doi:10.1002/1097-0142(19840201)53:3<530::AID-CNCR2820530327>3.0.CO;2-D
21. Myhre Jensen O, Kaae S, Hjollund Madsen E, Sneppen O. Histopathological grading in soft-tissue tumours. Relation to survival in 261 surgically treated patients. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand - Sect A Pathol.* 1983.
22. Jo VY, Fletcher CDM. WHO classification of soft tissue tumours: An update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology.* 2014. doi:10.1097/PAT.0000000000000050
23. Egner JR. AJCC Cancer Staging Manual. *JAMA.* 2010. doi:10.1001/jama.2010.1525
24. Enneking WF, Spanier SS, Goodman M a. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;(415):4-18. doi:10.1097/01.blo.0000093891.12372.0f
25. Grimer RJ. Size matters for sarcomas! *Ann R Coll Surg Engl.* 2006. doi:10.1308/003588406X130651
26. Marcus SG, Merino MJ, Glatstein E, et al. Long-term Outcome in 87 Patients With Low-Grade Soft-Tissue Sarcoma. *Arch Surg.* 1993. doi:10.1001/archsurg.1993.01420240044008
27. Jensen OM, Høgh J, Østgaard SE, Nordentoft AM, Sneppen O. Histopathological grading of soft tissue tumours. Prognostic significance in a prospective study of 278 consecutive cases. *J Pathol.* 1991. doi:10.1002/path.1711630105

28. Bell RS, O'Sullivan B, Liu FF, et al. The surgical margin in soft-tissue sarcoma. *J Bone Jt Surg - Ser A*. 1989;71(3):370-375. doi:10.2106/00004623-198971030-00010
29. S.H. H, B.W. C, L.J. S, et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities: The significance of surgical margins. *Cancer*. 1993;72(4):1230-1238. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L23224991>.
30. Abatzoglou S, Turcotte RE, Adoubali A, Isler MH, Roberge D. Local recurrence after initial multidisciplinary management of soft tissue sarcoma: Is there a way out? *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(11):3012-3018. doi:10.1007/s11999-010-1481-7
31. Ueda T, Yoshikawa H, Mori S, et al. Influence of local recurrence on the prognosis of soft-tissue sarcomas. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79(4):553-557.
32. Grobmyer SR, Maki RG, Demetri GD, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol*. 2004. doi:10.1093/annonc/mdh431
33. Swanson SA, Brooks JJ. Proliferation markers Ki-67 and p105 in soft-tissue lesions. Correlation with DNA flow cytometric characteristics. *Am J Pathol*. 1990.
34. Kuratsu S, Aozasa K, Myoui A, et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer staining in soft-tissue sarcomas. *Int J Cancer*. 1991. doi:10.1002/ijc.2910480210
35. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop Relat Res*. 2003.
36. Tseng W, Martinez SR, Tamurian RM, Borys D, Canter RJ. Histologic type predicts survival in patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma. *J Surg Res*. 2012. doi:10.1016/j.jss.2010.07.056
37. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: Review and update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006.
38. Liu CY, Yen CC, Chen WM, et al. Soft tissue sarcoma of extremities: The prognostic significance of adequate surgical margins in primary operation and reoperation after recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2010. doi:10.1245/s10434-010-0997-0
39. Lindner LH, Litière S, Sleijfer S, et al. Prognostic factors for soft tissue sarcoma patients with lung metastases only who are receiving first-line chemotherapy: An exploratory, retrospective analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma. *Int J Cancer*. 2018. doi:10.1002/ijc.31286
40. Nascimento AF, Raut CP. Diagnosis and management of pleomorphic sarcomas (so-called

- “MFH”) in adults. *J Surg Oncol*. 2008. doi:10.1002/jso.20972
41. Corey RM, Swett K, Ward WG. Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: A national cancer database report. *Cancer Med*. 2014. doi:10.1002/cam4.288
 42. C.D.M. F, P. G, A. R, H. W, M. Å. Clinicopathologic re-evaluation of 100 malignant fibrous histiocytomas: Prognostic relevance of subclassification. *J Clin Oncol*. 2001.
 43. Svarvar C, Böhling T, Berlin Ö, et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the scandinavian sarcoma group. *Cancer*. 2007. doi:10.1002/cncr.22395
 44. Ma X, Huang D, Zhao W, et al. Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: A ten-year retrospective multicenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015.
 45. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*. 2001. doi:10.1200/JCO.2001.19.12.3091
 46. Knösel T, Heretsch S, Altendorf-Hofmann A, et al. TLE1 is a robust diagnostic biomarker for synovial sarcomas and correlates with t(X;18): Analysis of 319 cases. *Eur J Cancer*. 2010. doi:10.1016/j.ejca.2010.01.032
 47. Ladenstein R, Gadner H, Treuner Jör, et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence. Report of the german CWS-81 study. *Cancer*. 1993. doi:10.1002/1097-0142(19930601)71:11<3647::AID-CNCR2820711129>3.0.CO;2-U
 48. Objectives L. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. 2014:193-201.
 49. Grobmyer SR, Reith JD, Shahlaee A, Bush CH, Hochwald SN. Malignant peripheral nerve sheath tumor: Molecular pathogenesis and current management considerations. *J Surg Oncol*. 2008. doi:10.1002/jso.20971
 50. Wilson AN, Davis A, Bell RS, et al. Local control of soft tissue sarcoma of the extremity: The experience of a multidisciplinary sarcoma group with definitive surgery and radiotherapy. *Eur J Cancer*. 1994. doi:10.1016/0959-8049(94)90286-0
 51. DeLaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation Therapy for Control of Soft-Tissue Sarcomas Resected With Positive Margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.035
 52. Greto D, Livi L, Saieva C, et al. Neoadjuvant treatment of soft tissue sarcoma. *Radiol Medica*. 2014. doi:10.1007/s11547-013-0331-6

53. Green CM, Nguyen N, Wylie J, Choudhury A, Gregory JJ. The treatment of periarticular soft tissue sarcoma following neo-adjuvant radiotherapy: A cohort study. *World J Surg Oncol*. 2015. doi:10.1186/s12957-015-0515-8
54. Gerrand CH, Rankin K. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: A randomised trial. In: *Classic Papers in Orthopaedics*. ; 2014. doi:10.1007/978-1-4471-5451-8_126
55. Manir KS, Basu A, Choudhury KB, Basu S, Ghosh K, Gangopadhyay S. Interstitial brachytherapy in soft tissue sarcoma: A 5 years institutional experience with Cobalt 60-based high-dose-rate brachytherapy system. *J Contemp Brachytherapy*. 2018. doi:10.5114/jcb.2018.78994
56. Laskar S, Bahl G, Puri A, et al. Interstitial Brachytherapy for Soft Tissue Sarcomas: Long Term Results of 155 Patients Treated at the Tata Memorial Hospital, Mumbai, India. *Int J Radiat Oncol*. 2005. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.07.773
57. DeLaney TF, Kepka L, Goldberg SI, et al. Radiation Therapy for Control of Soft-Tissue Sarcomas Resected With Positive Margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1460-1469. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.11.035
58. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*. 1998. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.197
59. Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, Panicek DM, Hajdu SI, Brennan MF. Preoperative and postoperative adjuvant combination chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1994. doi:10.1002/1097-0142(19940315)73:6<1644::AID-CNCR2820730616>3.0.CO;2-V
60. Tierney JF. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: Meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997. doi:10.1016/S0140-6736(97)08165-8
61. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: Pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol*. 2014. doi:10.1093/annonc/mdu460
62. 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. doi:10.1200/JCO.1996.14.5.1679
63. 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):165-173. doi:10.1097/00000658-199402000-00008
64. Dewan V, Darbyshire A, Sumathi V, Jeys L, Grimer R. Prognostic and survival factors in myxofibrosarcomas. *Sarcoma.* 2012. doi:10.1155/2012/830879
65. Stojadinovic A, Leung DHY, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: Time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol.* 2002. doi:10.1200/JCO.2002.07.154
66. Potter BK, Adams SC, Pitcher JD, Temple HT. Local recurrence of disease after unplanned excisions of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(12):3093-3100. doi:10.1007/s11999-008-0529-4
67. Rehders A, Stoecklein NH, Poremba C, Alexander A, Knoefel WT, Peiper M. Reexcision of soft tissue sarcoma: Sufficient local control but increased rate of metastasis. *World J Surg.* 2009. doi:10.1007/s00268-009-0262-5
68. Miller JD, Qureshi YA, Strauss DC, Thomas JM, Huddy JR, Hayes AJ. Unplanned Excision of Soft Tissue Sarcoma Results in Increased Rates of Local Recurrence Despite Full Further Oncological Treatment. *Ann Surg Oncol.* 2011;19(3):871-877. doi:10.1245/s10434-011-1876-z
69. Traub F, Griffin AM, Wunder JS, Ferguson PC. Influence of unplanned excisions on the outcomes of patients with stage III extremity soft-tissue sarcoma. *Cancer.* 2018;124(19):3868-3875. doi:10.1002/cncr.31648
70. Arai E, Nishida Y, Tsukushi S, Wasa J, Ishiguro N. Clinical and treatment outcomes of planned and unplanned excisions of soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(11):3028-3034. doi:10.1007/s11999-010-1392-7
71. Daigeler A, Harati K, Stricker I, et al. A single-institutional review of 68 patients with dermatofibrosarcoma protuberans: wide re-excision after inadequate previous surgery results in a high rate of local control. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):1-9. doi:10.1186/s12957-016-1075-2
72. Chui CH, Spunt SL, Liu T, et al. Is reexcision in pediatric nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma necessary after an initial unplanned resection? *J Pediatr Surg.* 2002;37(10):1424-1429. doi:10.1053/jpsu.2002.35405
73. Hanasilo CEH, Casadei MS, Auletta L, Amstalden EMI, Matte SRF, Etchebehere M. Comparative study of planned and unplanned excisions for the treatment of soft tissue

- sarcoma of the extremities. *Clinics*. 2014. doi:10.6061/clinics/2014(09)01
74. Potter BK, Adams SC, Pitcher JD, Temple HT. Local recurrence of disease after unplanned excisions of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res*. 2008. doi:10.1007/s11999-008-0529-4
 75. Cortesi A, Caldari E, Donati D, et al. Impact of residual disease after “unplanned excision” of primary localized adult soft tissue sarcoma of the extremities: evaluation of 452 cases at a single Institution. *Musculoskelet Surg*. 2017;101(3):243-248. doi:10.1007/s12306-017-0475-y
 76. Koulaxouzidis G, Schwarzkopf E, Bannasch H, Stark GB. Is revisional surgery mandatory when an unexpected sarcoma diagnosis is made following primary surgery? *World J Surg Oncol*. 2015;13(1):1-10. doi:10.1186/s12957-015-0719-y
 77. Nakamura T, Kawai A, Sudo A. Analysis of the patients with soft tissue sarcoma who received additional excision after unplanned excision: Report from the Bone and Soft Tissue Tumor Registry in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(11):1055-1059. doi:10.1093/jjco/hyx123
 78. Smolle MA, Tunn PU, Goldenitsch E, et al. The Prognostic Impact of Unplanned Excisions in a Cohort of 728 Soft Tissue Sarcoma Patients: A Multicentre Study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(6):1596-1605. doi:10.1245/s10434-017-5776-8
 79. Bateni SB, Gingrich AA, Jeon SY, et al. Clinical Outcomes and Costs Following Unplanned Excisions of Soft Tissue Sarcomas in the Elderly. *J Surg Res*. 2019. doi:10.1016/j.jss.2019.01.055
 80. Alamanda VK, Delisca GO, Mathis SL, et al. The Financial burden of reexcising incompletely excised soft tissue sarcomas: A cost analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013. doi:10.1245/s10434-013-2995-5
 81. Alamanda VK, Delisca GO, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Incomplete excisions of extremity soft tissue sarcomas are unaffected by insurance status or distance from a sarcoma center. *J Surg Oncol*. 2013;108(7):477-480. doi:10.1002/jso.23427

OLGU RAPOR FORMU	
Araştırma Adı: Dış merkezde opere edilen ve tarafımızca revize edilen yumuşak doku sarkomu hastalarının sonuçlarının ilk operasyonu tarafımızca yapılan yumuşak doku sarkomu hastalarının sonuçları ile retrospektif olarak karşılaştırılması	
Olgu No:	Tümör En Geniş Çapı:
Yaş:	Preoperatif Damar/Sinir İnvazyonu Varlığı:
Cinsiyet:	Cerrahi Prosedür:
Taraf:	Adjuvan Tedavi: Var/Yok
Lokalizasyon:	Adjuvan Tedavi Çeşidi:
Tanı:	Lokal Nüks: Var/Yok
İlk Operasyon Merkezi:	Lokal Nüks Zamanı:
Tümör Derecesi:	Metastaz: Var/Yok
İlk Şikâyeti:	Metastaz Süresi
Şikâyet Süresi:	Metastaz Lokalizasyonu:
Evre:	Metastaz Tedavisi:
Biyopsi Yeri:	Flep-Greft Gereksinimi:
Preoperatif Akciğer Metastazı: Var/Yok	Komplikasyon:
Neo-Adjuvan Tedavi: Var/Yok	Takip Süresi:
Neo-Adjuvan Tedavi Çeşidi:	Mortalite:
Neo-Adjuvan Tedaviye Yanıt:	Onkolojik Sonuç:
Nekroz Oranı:	Operasyon Tarihi:

Ege Ün. Evrak Tarih ve Sayısı: 01/08/2019-E.234950



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 99166796-050.06.04
Konu : Kararlar 19-7T/72

Sayın, Prof. Dr. Dündar Sabah
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "**Dış Merkezde Opere Edilen Ve Tarafımızca Revize Edilen Yumuşak Doku Sarkomu Hastalarının Sonuçlarının İlk Operasyonu Tarafımızca Yapılan Yumuşak Doku Sarkomu Hastalarının Sonuçları İle Retrospektif olarak Karşılaştırılması**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildirimiminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek **kurum iznini gösterir belgenin** alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Varsa **Biyolojik Materyal Transfer Formu'nun** imzaları tamamlanarak Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir. 10.04.2016 tarih ve 29680 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 34. maddesinde "**yurtdışına tetkik amaçlı numune gönderme yetkisi sadece ruhsatlı tıbbi laboratuvarlara aittir**" ifadesi yer almakta olup bu madde Klinik Araştırmalar için de yürürlüğe girmiştir. Gönderilen insan kaynaklı biyolojik materyal klinik araştırma için gönderilse bile **ruhsatlı bir tıbbi laboratuvar aracılığı ile** <http://numunetransfer.saglik.gov.tr> adresindeki numune transfer yazılımı kullanılarak gönderilmesi konusuna dikkat edilmelidir.

Yazımızın bir örneğinin varsa diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Aliye MANDIRACIOĞLU
Kurul Başkanı

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Gençlik Cad. No:12 35040 Bornova/İzmir
Telefon No: +90 (232) 311 21 10 Faks No: +90 (232) 339 90 90
E-Posta: İnternet Adresi: www.ege.edu.tr

Bilgi İçin: Hasibe TERZİLER
Unvan: Bilgisayar İşletmeni
Telefon No: 2134

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

DIŞ MERKEZDE OPERE EDİLEN VE TARAFIMIZCA REVİZE EDİLEN YUMUŞAK DOKU SARKOMU HASTALARININ SONUÇLARININ İLK OPERASYONU TARAFIMIZCA YAPILAN YUMUŞAK DOKU SARKOMU HASTALARININ SONUÇLARI İLE KARŐILAŐTIRILMA

ORIJINALLIK RAPORU

%**6**

BENZERLIK ENDEKSİ

%**2**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**4**

YAYINLAR

%**4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1** William J Pommersheim, Felix S Chew.
"Imaging, diagnosis, and staging of bone tumors: A primer", Seminars in Roentgenology, 2004
Yayın **<% 1**
- 2** Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)
Öğrenci Ödevi **<% 1**
- 3** Submitted to Inonu University
Öğrenci Ödevi **<% 1**
- 4** Submitted to Konya Necmettin Erbakan University
Öğrenci Ödevi **<% 1**
- 5** Submitted to Marmara University
Öğrenci Ödevi **<% 1**

6	www.bilgindir.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.turkcer.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.arсланbora.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	Baek, Young-Ran, and Jae-Mok Lee. "The Expression of RANK and RANKL in Gingival Tissue of Human Chronic Periodontitis", The Journal of the Korean Academy of Periodontology, 2007. Yayın	<% 1
10	Ünsal Eroğlu, Murat Yavuz Koparal, İyimser Üre, Serhat Çetin, Ender Cem Bulut, Cenk Acar, Tevfik Sinan Sözen. "The Clinical, Oncological, Functional and Surgical Outcomes of Patients Who Underwent Adrenalectomy", Üroonkoloji Bülteni, 2016 Yayın	<% 1
11	Guillermo P. Sangster, Matias Migliaro, Maureen G. Heldmann, Peeyush Bhargava, Alireza Hamidian, Jaiyeola Thomas-Ogunniyi. "The gamut of primary retroperitoneal masses: multimodality evaluation with pathologic correlation", Abdominal Radiology, 2016 Yayın	<% 1

12 egetipdergisi.com.tr <% 1
İnternet Kaynağı

13 TÜRKOĐLU, Ahmet, ÇETİNKAYA, Ziya, GİRĞİN, Mustafa, AYTEN, Refik, KANAT, Burhan Hakan, BİNNETOĞLU, Kenan and AKSU, Ali. "Kolonrektal kanserlerde prognostik faktörler", Dicle Üniversitesi, 2014.
Yayın

14 ŞİMŞEK, Abdulmuttalip, KÜÇÜKTOPCU, Elif, KÜÇÜKTOPCU, Onur, AKBULUT, Fatih, ÖZGÜR, Faruk, SAVUN, Metin, BERBEROĐLU, Yalçın and GÜRBÜZ, Gökhan. "Impact of preoperative radiological and postoperative pathological findings on survival of patients after radical nephrectomy performed with the indication of renal cell carcinoma", Aves Yayıncılık, 2015.
Yayın

15 www.guven.com.tr <% 1
İnternet Kaynağı

16 "Abstracts of the 47th Annual Meeting of the EASD, Lisbon 2011", Diabetologia, 2011
Yayın

17 KORCUM, Aylın F., AKSU, Gamze, ÖZDOĐAN, Mustafa, ŞİMŞEK, Tayyup, ERDOĐAN, Gülgün and TUNÇEL, Nina. "Uterus sarkomlarında

TEMİR, Günyüz, DİNİZ, GülDen, KARKINER, Aytaç, HOŞGÖR, Münevver and KARACA, İrfan. "Üreterovezikal darlık olgularında bozulmuş pacemaker aktivitesi ve fibrotik değişiklikler", LOGOS Yayıncılık, 2007.
Yayın

<% 1

27

acikerisim.deu.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

28

www.turkiyeklinikleri.com
İnternet Kaynağı

<% 1

29

dntortadoguyayincilik.com
İnternet Kaynağı

<% 1

30

Submitted to Ankara University
Öğrenci Ödevi

<% 1

31

acikerisim.pau.edu.tr
İnternet Kaynağı

<% 1

32

ŞAHİN, Hanifi, SARI, Mustafa Erkan, YALÇIN, İbrahim, ÖZKAN TOPFEDAİSİ, Nazlı, KORKMAZ KORKMAZ, Vakkas, GÜNGÖR, Tayfun and MEYDANLI, Mehmet Mutlu. "Evre 3C Endometrioid Tip Endometrium Kanserlerinin Analizi: Evre IIIC1 ve Evre IIIC2 Arasında Sağ Kalım Farkı Var mı?", DNT Ortadoğu Yayıncılık Ltd. Şti., 2017.
Yayın

<% 1

DEMİR, Ayşegül, GÖKAKIN, Ali Kağan,

8th edition revised T classifications", Head & Neck, 2019

Yayın

38 YÜCE, Salim, KARAKUŞ, Canan Filiz, DOĞAN, Mansur and UYSAL, İsmail.Önder. "Dev rinolit: olgu sunumu", Süleyman Demirel Üniversitesi, 2014.

Yayın

39 HELVACI, Kaan, ÜYETÜRK, Ümmügül, SÖNMEZ, Özlem, TÜRKER, İbrahim and ARSLAN YALÇINTAŞ, Ülkü. "Evaluation Of Demographic And Clinicopathological Characteristics Of Pancreatic Adenocarcinoma Patients", Ankara Onkoloji Eğitim ve Arastirma Hastanesi, 2016.

Yayın

40 "Abstracts for the 10th Meeting of the International Liver Transplantation Society, June 9-12, 2004, Kyoto, Japan", Liver Transplantation, 06/2004

Yayın

41 www.jisikworld.com

İnternet Kaynağı

42 "Akne Vulgaris Tedavisinde Oral Azitromisin ile Topikal Adapalen ve Oral Doksisisiklin ile Topikal Adapalen Etkinliğinin ve Güvenirliğinin Karşılaştırılması ve bu Tedavilerin

Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Ölçülmesi",
Turkderm, 2012

Yayın

43 Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi
Öğrenci Ödevi <% 1

44 Celikeloglu, Gamze, Sadiye Buturak, Hatice
Rezaki, Aslihan Gunes, Orhan Kocak, and Serif
Nazli. "Impulsivity in euthymic bipolar disorder
patients and relation with age at onset of the
disorder", Journal of Mood Disorders, 2015.
Yayın <% 1

45 Submitted to The University of Manchester
Öğrenci Ödevi <% 1

46 "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish
Journal of Biochemistry, 2015
Yayın <% 1

47 Johann Lorenzen, Wei Ping Liu, Gan Di Li,
Martin-Leo Hansmann, Robert Fischer. "Nasal
T/NK Cell Lymphoma: A Clinico Pathologic
Study of 30 West Chinese Patients with Special
Reference to Proliferation and Apoptosis",
Leukemia & Lymphoma, 2009
Yayın <% 1

48 Submitted to Medizinische Universität Graz
Öğrenci Ödevi <% 1

49 DEMİR, Vahit, KAHRAMAN, Selda, KATGI,

Abdullah, PIŞKİN, Özden, ÖZSAN, Güner Hayri, DEMİRKAN, Fatih, ÜNDAR, Bülent and ÖZCAN, Mehmet Ali. "Kronik lenfositik lösemi hastalarının genel klinik değerlendirilmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi, 2012.

Yayın

<% 1

50

DAĞLAR, Gül, YÜKSEK, Yunus Nadi, GÖZALAN, Uğur, DOĞANAY, Mutlu and KAMA, Nuri Aydın. "Meme kanserinde genel ve hastalısız sağ kalımı etkileyen faktörlerin analizi", Meme Hastalıkları Araştırma ve Tedavi Derneği, 2009.

Yayın

<% 1

51

Medical Radiology, 2014.

Yayın

<% 1

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

< 5 words

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde